

SEÑOR DIRECTOR
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	15305046
	Oficio No.:	4228
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 4228**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador, el solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- 1.1. Se ha modificado el preámbulo de la reivindicación 1 para incluir la expresión: “para inhibir la expresión de TMPRSS6”.
- 1.2. Se eliminaron las reivindicaciones 6 a 16, 23, 42 a 50, y 54 a 64.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la materia contenida en la solicitud originalmente presentada.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- 2.1. El examinador ha objetado la reivindicación 1, ya que “podría abarcar no solo una secuencia de 15 nucleótidos, sino toda la secuencia de nucleótidos que caracteriza el gen que codifica la TMPRSS6”. El solicitante respetuosamente se encuentra en desacuerdo. Se debe tener en cuenta que la reivindicación 1 está dirigida a “un agente de ARNi bicatenario... en donde cada hebra tiene 19-30 nucleótidos”, lo cual claramente excluye la secuencia completa de TMPRSS6. Además, con el fin de mejorar la claridad de las reivindicaciones, la expresión referente a las SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 6, ha sido eliminada, ya que era redundante con la expresión referente a la SEQ ID NO: 223 y 292.

- 2.2. En cuanto a la objeción a la reivindicación 1 por no ser clara y no ser autosuficiente, se debe tener en cuenta que ha sido modificado el preámbulo, para explicar que el agente ARNi inhibe la expresión de TMPRSS6. Asimismo, se debe tener en cuenta que la reivindicación objetada está perfectamente caracterizada y contiene todas las características técnicas estructurales del agente de ARNi reclamado.
- 2.3. Por otra parte, con respecto a la objeción del examinador a la reivindicación 1 por no ser clara y por falta de soporte en la descripción, se debe tener en cuenta que la descripción provee soporte sustancial para varios dúplex químicamente modificados que tienen una superposición sustancial de secuencia con las SEQ ID NOs: 223 y 292 (AD-60977), como se reivindica, por ejemplo, AD-60953, AD-58717, AD-58721 y AD-63365 (que tiene la misma secuencia que SEQ ID NOs: 223 y 292). Además, la descripción proporciona instrucciones específicas (por ejemplo, en los Ejemplos 1 y 2) con respecto a los métodos para probar la capacidad de los dúplex para inhibir TMPRSS6.

De acuerdo con la Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, la invención puede “estar suficientemente descrita si se aporta un solo ejemplo o un número razonable de ejemplos, ... que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención”, por lo que no es necesario que exista un ejemplo por cada una de las posibles realizaciones. Además, en la descripción existe un gran número de ejemplos que proveen múltiples dúplex que demuestran una actividad que entra dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo anterior, el alcance de las reivindicaciones está completamente soportada en la descripción.

- 2.4. Por otra parte, el examinador objetó las reivindicaciones 6 a 50 y 52 a 53 por falta de soporte en la descripción por abarcar un número de posibilidades estructurales para la molécula de ARNbc. Sin embargo, se debe tener en cuenta que todas las reivindicaciones objetadas son dependientes, directa o indirectamente, de la reivindicación 1, o de lo contrario, incluyen todas las limitaciones de la reivindicación 1, la cual está dirigida a un agente de ARNi bicatenario con “las secuencias apareadas sentido y antisentido de SEQ ID NO: 223 y 292, en donde cada hebra tiene 19-30 nucleótidos”. Esta característica inequívocamente distingue la invención reivindicada del estado del arte citado. Además, como se mencionó anteriormente la descripción provee soporte sustancial suficiente para varios dúplex químicamente modificados que tienen una superposición de secuencia sustancial con las SEQ ID NOs: 223 y 292 (AD-60977). Sin embargo, a pesar de no estar de acuerdo con la objeción, y únicamente para acelerar el trámite

de la solicitud y concesión de las reivindicaciones, se han eliminado sin perjuicio las reivindicaciones 6-16, 42-50 y 54-58 dirigidas a motivos químicos específicos.

Las antiguas reivindicaciones 17-22 están dirigidas a varias longitudes. Es conocido en el estado del arte que los agentes de ARNi de varias longitudes son capaces de promover la interferencia de RNA. Por su parte, las antiguas reivindicaciones 24 y 25 están dirigidas a modificaciones químicas que son usadas en agentes de ARNi, y específicamente las modificaciones descritas en la actual reivindicación 13 son usadas en los agentes ARNi de la descripción. Similarmente, las antiguas reivindicaciones 26 a 29 están dirigidas a ligandos y enlazadores que son usados en los agentes de ARNi. Las antiguas reivindicaciones 30 a 40 están dirigidas a modificaciones en la estructura que se usan en agentes de ARNi. Finalmente, la antigua reivindicación 41 está dirigida a una falta de coincidencia de bases entre cadenas que se usa en agentes de ARNi. No existe ninguna razón para esperar que las modificaciones reivindicadas sean incompatibles con la actividad del agente ARNi, descrito en la reivindicación independiente 1.

- 2.5. Las reivindicaciones 6, 54 a 58 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio por lo que se entiende por superada la objeción a las mismas.
- 2.6. Las reivindicaciones 1 y 52 han sido modificadas para ahora incluir la definición y reemplazar el término “sustancialmente todos”, que se encuentra en la descripción, página 48, líneas 5 a 9.

En cuanto al término “uno o más”, se debe tener en cuenta que la persona versada en la materia está en capacidad de entender que el término objetada esta limitado por la estructura del conector, muchos de los cuales están ejemplificados en la descripción. El solicitante sostiene que el término es claro en el contexto específico de la reivindicación.

Por su parte, el término “aproximadamente” se ha eliminado junto a las reivindicaciones 6 y 54 a 58.

- 2.7. La reivindicación 59 también ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, por lo que se da por superada la objeción.

3. DESCRIPCIÓN

Como se mencionó anteriormente, la descripción provee soporte sustancial para varios dúplex químicamente modificados que tienen una superposición sustancial de secuencia con

las SEQ ID NOs: 223 y 292 (AD-60977), como se menciona en la nueva reivindicación 1, por ejemplo, AD-60953, AD-58717, AD-58721 y AD-63365 (que tiene la misma secuencia que SEQ ID NOs: 223 y 292). Por lo tanto, existe evidencia experimental suficiente, para que la persona versada en la materia tenga la capacidad de entender que la invención, sus ventajas y reproducirla.

4. UNIDAD DE INVENCION

El examinador indica que la solicitud no cuenta con unidad de invención, debido a que no existen elementos comunes a todos los agentes de ARNi bicatenarios, el solicitante respetuosamente se encuentra en desacuerdo. Las reivindicaciones están dirigidas a “un agente de ARNi bicatenario para inhibir la expresión de TMPRSS6 que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria en donde las hebras sentido y antisentido comprende las secuencias apareadas sentido y antisentido de SEQ ID NO: 223 y 292, en donde cada hebra tiene 19-30 nucleótidos”. La secuencia provee una estructura química común y unidad de invención, que corresponde a la invención que el examinador identifica como el Grupo inventivo I. Por lo anterior, amablemente se solicita dar por superada la objeción.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado que los siguientes documentos anticipan el objeto de la presente solicitud: “Compositions and methods for inhibiting expression of TMPRSS6 gene”, identificado como D1 (WO2012135246) y “Carbohydrate conjugates as delivery agents for oligonucleotides” identificado como D3 (WO2009073809).

6. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

- 6.1. El Examinador opina que la Reivindicación 1 carece de actividad inventiva en vista de la combinación de las enseñanzas de D1 y D3.
- 6.2. D1 hace referencia a agente de ARN bicatenarios que se dirigen al gen TMPRSS6, y a métodos para usar tales composiciones de ARN bicatenarios para inhibir la expresión de TMPRSS6.
- 6.3. Por su parte, D3 se refiere a agentes ARNi y composiciones con el mismo, que son adecuadas para uso terapéutico en vivo, y metodologías para elaborar dichas composiciones y para introducir dicho agente ARNi en las células, usando dichas composiciones.

- 6.4. En su objeción, el examinador apuntó a un número de moléculas de ARN de doble cadena dirigidas a varios sitios en TMPRSS6, ninguna de las cuales comparte identidad de secuencia significativa con *"un agente de ARNi bicatenario para inhibir la expresión de TMPRSS6 que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria en donde las hebras sentido y antisentido comprende las secuencias apareadas sentido y antisentido de SEQ ID NO: 223 y 292, en donde cada hebra tiene 19-30 nucleótidos"*, como se menciona en la nueva reivindicación 1.
- 6.5. Por otra parte, esta deficiencia no es superada por las enseñanzas de D3, ya que no proporciona enseñanzas específicas relacionadas con TMPRSS6. Por lo anterior, la persona medianamente versada en la materia, no se vería motivada a usar las enseñanzas de D3 para superar las deficiencias de D1, y así llegar a la invención reivindicada, por lo que la presente invención cuenta con nivel inventivo frente al estado del arte previo.

7. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

8. ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones.

9. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.J.
cmr

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un agente de ARNi bicatenario para inhibir la expresión de TMPRSS6 que comprende una hebra sentido y una
5 hebra antisentido que forman una región bicatenaria,
 en donde las hebras sentido y antisentido comprende las secuencias apareadas sentido y antisentido de SEQ ID NO: 223 y 292,
 en donde cada hebra tiene 19-30 nucleótidos,
10 en el que más de 5, 4, 3, 2, o 1 de los nucleótidos de dicha hebra sentido y no más de 5, 4, 3, 2, o 1 de los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados,
 en donde un nucleótido modificado es seleccionado
15 entre un nucleótido de desoxi-timina (dT) del extremo 3', un 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-flúor, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un
20 nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende base no natural, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido que comprende un fosfato en 5' o mimético de fosfato en 5', y un nucleótido terminal asociado a un derivado de colesterilo o un grupo
25 bisdecilamida del ácido dodecanoico, y
 en el que dicha hebra sentido está conjugada con un ligando unido en el extremo 3, en donde el ligando es un ligando GalNAc.
- 30 2. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados.

3. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
en el que dicha hebra sentido y dicha hebra antisentido
comprenden una región de complementariedad que comprende 15
5 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias
antisentido enumeradas en la reivindicación 1.
4. El agente de ARNi bicatenario de cualquier
reivindicación 1, en el que una o ambas hebras comprende
10 nucleótidos protuberantes en 3' de un nucleótido.
5. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
en el que una o ambas hebras comprende nucleótidos
protuberantes en 3' de dos nucleótidos.
15
6. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
en el que la región bicatenaria tiene 15-30 pares de
nucleótidos de longitud.
- 20 7. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
en el que la región bicatenaria tiene 17-23 pares de
nucleótidos de longitud.
8. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
25 en el que la región bicatenaria tiene 17-25 pares de
nucleótidos de longitud.
9. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
en el que la región bicatenaria tiene 23-27 pares de
30 nucleótidos de longitud.
10. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,

en el que la región bicatenaria tiene 19-21 pares de nucleótidos de longitud.

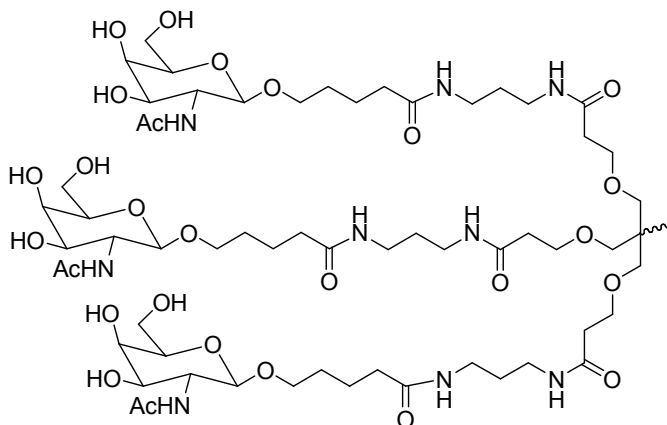
11. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
5 en el que la región bicatenaria tiene 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

12. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
en el que las modificaciones en los nucleótidos están
10 seleccionadas del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-flúor, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo, y combinaciones de los mismos.

13. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 12,
15 en el que las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor.

14. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
20 en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

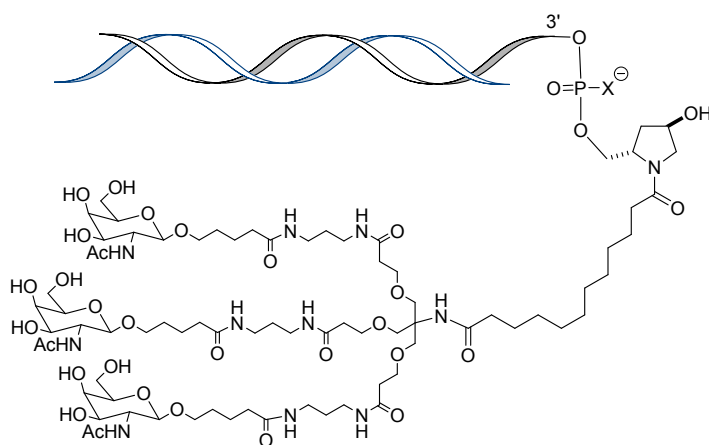
15. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
en el que el ligando es



16. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que el ligando está unido al extremo 3' de la hebra sentido.

5

17. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 16, en el que el agente de ARNi está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



10 en el que X es O o S.

18. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que dicho agente comprende además un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato.

15

19. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18, en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3' de una hebra.

20 20. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 19, en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

21. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 19, en el que dicha hebra es la hebra sentido.

22. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18, en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5' de una hebra.

5 23. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 22, en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

24. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 22, en el que dicha hebra es la hebra sentido.

10

25. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18, en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en tanto el extremo 5' como el extremo 3' de una hebra.

15

26. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 25, en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

27. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18,
20 en el que dicho agente de ARNi comprende 6-8 enlaces internucleotídicos de fosforotioato.

28. El ARNi bicatenario de la reivindicación 27, en la que la hebra antisentido comprende dos enlaces
25 internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y la hebra sentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en tanto el extremo 5' como el extremo 3'.

30

29. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que el par de bases en la posición 1 del extremo 5'

de la hebra antisentido del dúplex es un par de bases AU.

30. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
en el que las secuencia apareadas sentido y antisentido
5 consiste de la SEQ ID NO: 223 y 292.

31. Un agente de ARNi bicatenario según la reivindicación
1, en el que no mas de 5, 4, 3, 2, o 1 los nucleótidos
de dicha hebra sentido comprenden una modificación
10 seleccionada del grupo que consiste en una modificación de
2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en el que dicha hebra sentido comprende dos enlaces
internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5',

en el que no más de 5, 4, 3, 2, o 1 los nucleótidos de
15 dicha hebra antisentido comprenden una modificación
seleccionada del grupo que consiste en una modificación de
2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en el que dicha hebra antisentido comprende dos
enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo
20 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el
extremo 3', y

en el que dicha hebra sentido está conjugada con uno o
más derivados de GalNAc unidos mediante un conector
bivalente o trivalente ramificado en el extremo 3'.

25

32. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 30,
en el que todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y
todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden
una modificación.

30