

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2018/0006590**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO ASOCIADO A SERPINC1”**

Solicitantes: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 6801** notificado en julio 25 de 2019, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción a la patentabilidad

Considerando la objeción elevada hacia el pliego reivindicatorio porque la materia reivindicada se refiere a materia no patentable en Colombia, mi representada señala que las reivindicaciones han sido modificadas de manera que ahora se encuentran dirigidas a kits para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende una dosis fija de un agente de ARNi de doble cadena. El soporte para las modificaciones realizadas se puede encontrar a través de toda la descripción y las reivindicaciones tales como fueron presentadas originalmente.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 84 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada.

Con respecto a la objeción realizada a la presente invención, las reivindicaciones han sido modificadas de manera que ahora se encuentran dirigidas a kits para reducir la expresión de Serpinc1, materia patentable de acuerdo a la práctica colombiana y se ha

eliminado la materia referente a métodos de tratamiento. En consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 84 reivindicaciones

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4888

REIVINDICACIONES

1. Un kit para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende
 - a) una dosis fija de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg de un agente de un ácido ribonucleico de doble cadena (iRNA),
en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena antisentido comprende una región de complementariedad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'- UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15),
en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados, y
en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3'.
2. El kit de la reivindicación 1, en el que la dosis fija del agente iRNA bicatenario es adecuado para administración a un sujeto una vez al mes, una vez cada seis semanas, una vez cada 2 meses o trimestralmente.
3. El kit de la reivindicación 1, en el que la dosis fija es de aproximadamente 25 mg.
4. El kit de la reivindicación 1, en el que la dosis fija es de aproximadamente 50 mg.
5. El kit de la reivindicación 1, en el que la dosis fija es de aproximadamente 80 mg.
6. El kit de la reivindicación 1, en el que la dosis fija es de aproximadamente 100 mg.
7. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el agente iRNA bicatenario es adecuado para administración subcutánea.

8. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto reduce la actividad de Serpinc1 en el sujeto en aproximadamente un 70% a aproximadamente un 95%.

9. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto aumenta los niveles pico de trombina en un sujeto dentro del rango de los niveles pico de trombina en un sujeto que no tiene un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1.

10. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto es suficiente para alcanzar niveles pico de generación de trombina en el sujeto hasta aproximadamente el mismo nivel alcanzado mediante la administración del Factor VIII al sujeto.

11. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto es suficiente para alcanzar niveles pico de generación de trombina superiores a aproximadamente 40% en el sujeto.

12. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto disminuye la tasa de sangrado anual (ABR) del sujeto en aproximadamente un 80 a aproximadamente un 95% en comparación con la mediana histórica sobre la demanda ABR de sujetos que tienen un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1 a los que no se les administra el agente iRNA bicatenario.

13. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en el que el sujeto es un ser humano que tiene un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1.

14. El kit de la reivindicación 13, en el que el trastorno es un trastorno hemorrágico.

15. El kit de la reivindicación 14, en el que el trastorno hemorrágico es un trastorno hemorrágico adquirido o un trastorno hemorrágico hereditario.

16. El kit de la reivindicación 14, en el que el trastorno hemorrágico es una hemofilia.

17. El kit de la reivindicación 16, en el que la hemofilia es hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C; la hemofilia es hemofilia A y el sujeto es un sujeto inhibidor; la hemofilia es hemofilia B y el sujeto es un sujeto inhibidor; o la hemofilia es hemofilia C y el sujeto es un sujeto inhibidor.

18. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 8-17, en el que el agente iRNA bicatenario es adecuado para administración subcutánea al sujeto.

19. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

20. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que los nucleótidos modificados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un nucleótido 2'-desoxi-2'-flúor modificado, un nucleótido 2'-desoxi-modificado, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido 2'-amino-modificado, un nucleótido 2'-alquil-modificado, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural.

21. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que la región de complementariedad tiene al menos 17 nucleótidos de longitud.

22. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.

23. El kit de la reivindicación 22, en el que la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.

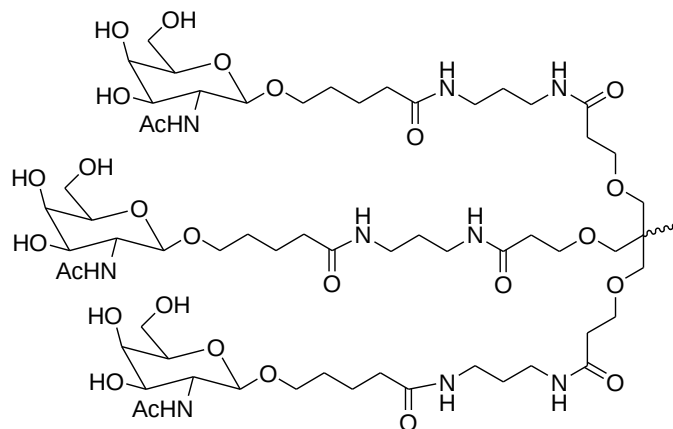
24. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

25. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que al menos una cadena comprende un saliente 3' de al menos 1 nucleótido.

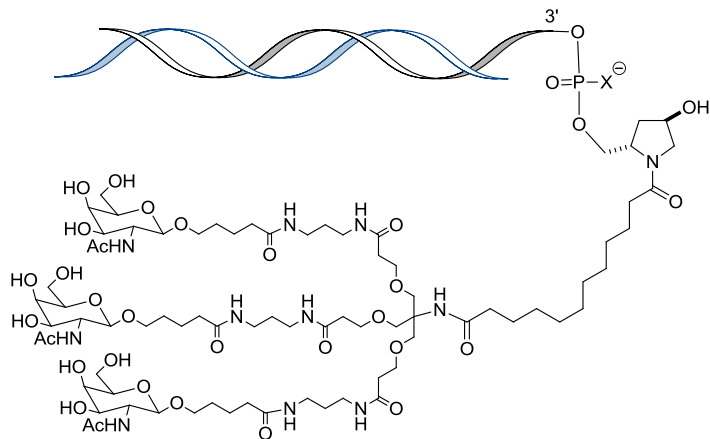
26. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en el que al menos una cadena comprende un saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.

27. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

28. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que el ligando es



29. El kit de la reivindicación 28, en el que el agente iRNA bicatenario se conjuga con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

30. El kit de la reivindicación 29, en el que X es O.

31. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en el que la región de complementariedad consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15).

32. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-GGUUAACACCAUUUACUUCAA-3' (SEQ ID NO: 16) y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15).

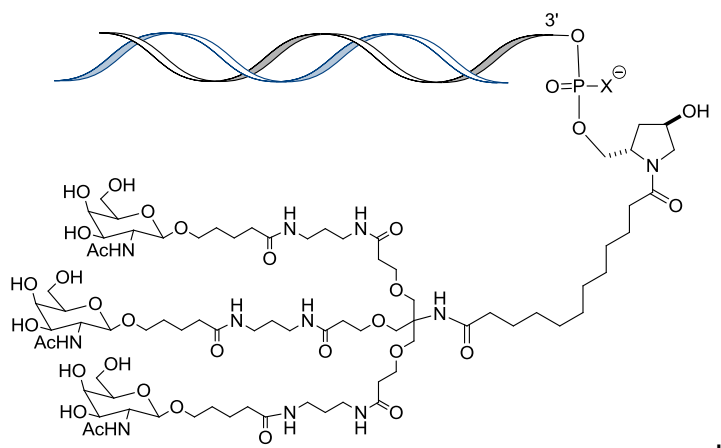
33. El kit de la reivindicación 32, en el que la cadena sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO: 13) y la cadena antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO: 14), donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U; y s es un enlace fosforotioato.

34. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en el que la

cadena sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO: 13) y la cadena antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO: 14),

donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U; y s es un enlace fosforotioato; y

donde la cadena sentido está conjugada con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en donde X es O o S.

35. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en el que el agente iRNA bicatenario está en una composición farmacéutica.

36. El kit de la reivindicación 35, en el que la composición farmacéutica comprende una solución no tamponada.

37. El kit de la reivindicación 36, en el que la solución no tamponada es solución salina o agua.

38. El kit de la reivindicación 36, en el que la composición farmacéutica comprende una solución tampón.

39. El kit de la reivindicación 38, en el que la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

40. El kit de la reivindicación 39, en el que la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

41. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, que comprende instrucciones de uso en un sujeto que tiene una hemofilia, y opcionalmente, medios para administrar el agente iRNA bicatenario al sujeto.

42. Un kit para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende una dosis fija de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 90 mg de un agente de un ácido ribonucleico de doble cadena (iRNA),
en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena antisentido comprende una región de complementariedad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'- UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3'(SEQ ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3'.

43. El kit de la reivindicación 42, en el que la dosis fija del agente iRNA bicatenario es adecuada para administración a un sujeto una vez al mes, una vez cada seis semanas, una vez cada 2 meses o trimestralmente.

44. El kit de la reivindicación 42, en el que la dosis fija es de aproximadamente 25 mg.

45. El kit de la reivindicación 42, en el que la dosis fija es de aproximadamente 50 mg.

46. El kit de la reivindicación 42, en el que la dosis fija es de aproximadamente 80 mg.

47. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-46, en el que el agente iRNA bicatenario es adecuado para administración subcutánea.

48. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-47, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto reduce la actividad de Serpinc1 en el sujeto en aproximadamente un 70% a aproximadamente un 95%.

49. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-48, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto aumenta los niveles pico de trombina en el sujeto dentro del rango de los niveles pico de trombina en un sujeto que no tiene un trastorno que podría beneficiarse de la reducción en la expresión de Serpinc1.

50. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-49, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto es suficiente para alcanzar niveles pico de generación de trombina en el sujeto hasta aproximadamente el mismo nivel alcanzado mediante la administración del Factor VIII al sujeto.

51. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-50, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto es suficiente para alcanzar niveles pico de generación de trombina superiores a aproximadamente 40% en el sujeto.

52. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-51, en el que la administración del agente iRNA bicatenario a un sujeto disminuye la tasa de sangrado anual (ABR) del sujeto en aproximadamente 80 a aproximadamente 95% en comparación con la mediana histórica de demanda de ABR de sujetos que tienen un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1 a los que no se les administra el agente iRNA bicatenario.

53. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-52, en el que el sujeto es un ser humano que tiene un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1.

54. El kit de cualquiera de la reivindicación 53, en el que el trastorno es un trastorno hemorrágico.

55. El kit de la reivindicación 54, en el que el trastorno hemorrágico es un trastorno hemorrágico adquirido o un trastorno hemorrágico hereditario.

56. El kit de la reivindicación 54, en el que el trastorno hemorrágico es una hemofilia.

57. El kit de la reivindicación 56, en el que la hemofilia es hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C; la hemofilia es hemofilia A y el sujeto es un sujeto inhibidor; la hemofilia es hemofilia B y el sujeto es un sujeto inhibidor; o la hemofilia es hemofilia C y el sujeto es un sujeto inhibidor.

58. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 48-57, en el que el agente iRNA bicatenario es adecuado para administración subcutánea al sujeto.

59. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-58, en el que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

60. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-59, en el que los nucleótidos modificados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un nucleótido 2'-deoxi-2'-flúor modificado, un nucleótido 2'-desoxi-modificado, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido 2'-amino-modificado, un nucleótido 2'-alquil-modificado, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural.

61. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-60, en el que la región de complementariedad tiene al menos 17 nucleótidos de longitud.

62. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-61, en el que la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.

63. El kit de la reivindicación 62, en el que la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.

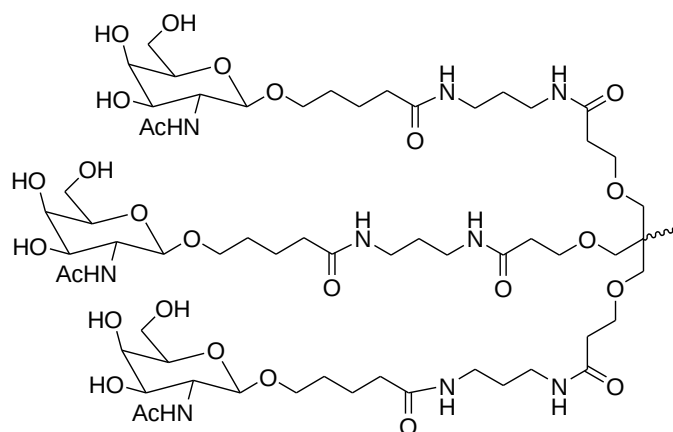
64. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-63, en el que cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

65. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-64, en el que al menos una cadena comprende un saliente 3' de al menos 1 nucleótido.

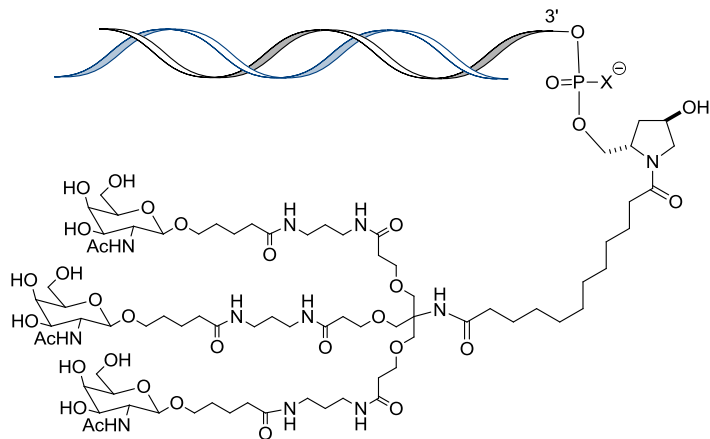
66. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-65, en el que al menos una cadena comprende un saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.

67. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-66, en el que el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

68. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-67, en el que el ligando es



69. El kit de la reivindicación 68, en el que el agente iRNA bicatenario se conjuga con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

70. El kit de la reivindicación 69, en el que X es O.

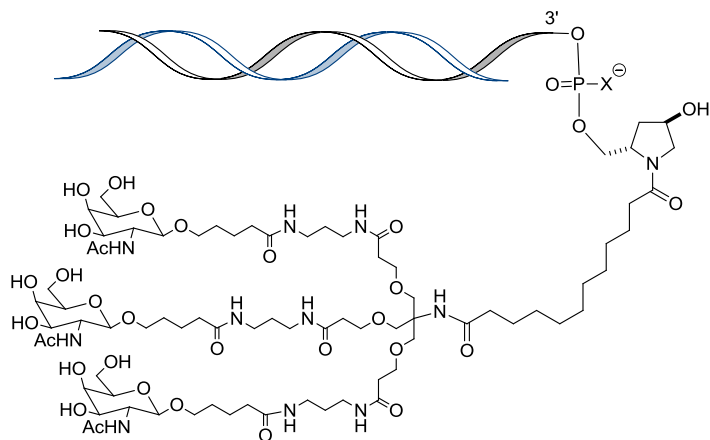
71. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-70, en el que la región de complementariedad consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15).

72. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-71, en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-GGUUAACACCAUUUACUUCAA-3' (SEQ ID NO: 16), y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15).

73. El kit de la reivindicación 72, en el que la cadena sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO: 13) y la cadena antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO: 14), donde A, C, G y U son ribosa A, C, G o U; a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U; y s es un enlace fosforotioato.

74. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-73, en el que la cadena sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO: 13) y la cadena antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO: 14),

donde A, C, G y U son ribosa A, C, G o U; a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U; y s es un enlace fosforotioato; y donde la cadena sentido está conjugada con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



, en donde X es O o S.

75. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 42-74, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una composición farmacéutica.

76. El kit de la reivindicación 75, en el que el agente iRNA bicatenario se administra en una solución no tamponada.

77. El kit de la reivindicación 76, en el que la solución no tamponada es solución salina o agua.

78. El kit de la reivindicación 75, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto con una solución tampón.

79. El kit de la reivindicación 81, en el que la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

80. El kit de la reivindicación 79, en donde la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

81. El kit, que comprende
instrucciones de uso en un sujeto que tiene hemofilia, y
opcionalmente, medios para administrar el agente iRNA bicatenario al sujeto.