

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”**

Solicitante: **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. 696** notificado en enero 22 de 2020, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción a la patentabilidad

Con respecto a la objeción realizada hacia las reivindicaciones 2, 7 a 18, 41, 43 a 58 y 81 por contener materia exceptuada de patentabilidad, debido a que se refieren a un método de tratamiento, ponemos de presente a su Despacho que dichas reivindicaciones 2, 7 a 18, 41, 43, 44, 47 a 58 y 81 han sido eliminadas, mientras que las reivindicaciones 45 (nueva 26) y 46 (nueva 27) han sido redirigidas a composiciones que tienen una cantidad específica del agente iRNA bicatenario. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 20 literal d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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 48 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada. Particularmente, el soporte para las modificaciones a las

CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

reivindicaciones 1 y 42 (nueva 25) se puede encontrar, por ejemplo, en las reivindicaciones 5 a 7 originalmente presentadas, por ejemplo, página 281, línea 18, página, líneas 1-11, página 294, línea 7, hasta la página 295, línea 21, y página 322, línea 14, hasta página 323, línea 6 de la solicitud de patente originalmente presentada.

3. Claridad de las reivindicaciones

En relación con la objeción realizada a las reivindicaciones 1 a 81 porque carecen de claridad ya que reclaman un kit que es caracterizado por el ácido ribonucleico que contiene o la dosis, señalamos amablemente que de acuerdo con las reivindicaciones modificadas y las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio se supera la objeción. Específicamente, las reivindicaciones 2, 3, 6 a 18, 35, 41, 43, 44, 47 a 58, 75 y 81 han sido eliminadas, mientras que la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes en adelante han sido modificadas de manera que ahora se encuentran dirigidas a kits que comprenden generalmente una composición que comprende de 50 mg a 80 mg del agente iRNA bicatenario y medios para la administración subcutánea, y la reivindicación 42 (nueva 25) y sus reivindicaciones dependientes en adelante han sido modificadas de forma que ahora se encuentran dirigidas a composiciones que comprenden de 50 mg a 80 mg de un agente iRNA bicatenario. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Por otro lado, considerando la objeción elevada hacia las reivindicaciones 1, 3 a 6, 42 y 44 porque no son concisas ya que contiene los términos “aproximadamente”, “sustancialmente” y “al menos”, los cuales no permiten establecer el alcance de la reivindicación, indicamos en primer lugar que en relación con el uso de los términos “aproximadamente” y “al menos”, con el fin de acelerar el proceso de la solicitud y sin aceptar la objeción, la eliminación de las reivindicaciones 3, 6 y 44, y las modificaciones a las reivindicaciones 1, 4 (nueva 2), 5 (nueva 3), 21 (nueva 6), 25 (nueva 10), 26 (nueva 11), 42 (nueva 25), 45 (nueva 26), 46 (nueva 27), 65 (nueva 34) y 66 (nueva 35) se han eliminado los términos “aproximadamente” y “al menos”. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Por su lado, con respecto al uso del término “sustancialmente todos”, ponemos de presente que basado en las enseñanzas de la descripción, el conocimiento general en el estado de la técnica en el momento de la invención, y el lenguaje simple de las reivindicaciones, una persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría el término “sustancialmente todos” y las reivindicaciones en las que se encuentra dicha expresión claras y definidas. Mas específicamente, por ejemplo, página 189, líneas 12-14 de la descripción, el cual específicamente enseña:

“Los iRNA de la invención en los que “sustancialmente todos los nucleótidos están modificados” están en gran medida pero no completamente modificados y pueden incluir no más de 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótidos no modificados.”

Basado en las enseñanzas anteriores, el conocimiento general en el estado de la técnica en el momento de la invención, y el lenguaje simple de las reivindicaciones, una persona del oficio normalmente versada en la materia entendería fácilmente que una cadena de un agente iRNA bicatenario en el cual *"sustancialmente todos los nucleótidos están modificados"* están en gran parte pero no totalmente modificados, incluye una cadena de esos agentes de iRNA bicatenario a en los que no más de 5 de los nucleótidos son nucleótidos no modificados y los nucleótidos restantes de la cadena son nucleótidos modificados y, por lo tanto, encontrarían el término *"sustancialmente todos"* y las reivindicaciones en las que se encuentra dicho termino claras y definidas.

Sin embargo, con el fin de acelerar el proceso de la solicitud y sin aceptar la objeción, las reivindicaciones 1 y 42 (nueva 25) se ha modificado de manera que se ha reemplazado el termino *"sustancialmente todos"* con el termino *"no mas de cinco nucleótidos son nucleótidos no modificados"*. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Finalmente, con respecto a la objeción elevada hacia las reivindicaciones 42 (nueva 25) en adelante, se señala atentamente que dichas reivindicaciones han sido modificadas de manera que ahora se dirigen a una composición para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende de 50 mg a 80 mg de un agente de un ácido ribonucleico de doble cadena (iRNA) y, por lo tanto, no contienen la misma materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 41 (nueva 24). Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Novedad y nivel inventivo

La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de novedad frente a un documento del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 1, 3 a 6, 19 a 40, 42 y 59 a 80: Novedad frente al documento US20130317081 (D1).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es novedosa frente al documento citado. Veamos:

En primer lugar, señalamos respetuosamente que D1 no enseña o sugiere la invención reivindicada.

Las reivindicaciones, tal como han sido modificadas, están dirigidas generalmente a kits y composiciones que comprenden ***una cantidad específica de agentes iRNA***

bicatenario que tienen secuencias de nucleótidos específicas, una combinación específica de modificaciones de nucleótidos y conjugación específica a un ligando, tal como AD-57213.

Particularmente, tal como se encuentra modificada la reivindicación 1 y sus dependientes en adelante, se encuentran dirigidas a kits para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende de ***50 mg a 80 mg de un agente iRNA bicatenario***, en donde el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena antisentido que comprende una región de complementariedad la cual comprende de 15 a 30 nucleótidos contiguos que difieren por no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'- UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG – 3' (SEQ ID NO: 15), en donde no mas de cinco de los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos no modificados y no mas de cinco de los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos no modificados, y en donde la cadena sentido esta conjugada a un ligando unido al extremo 3', y ***medios para la administración subcutánea de la composición***.

Por su parte, tal como se encuentra modificada la reivindicación 42 (nueva 25) y sus dependientes en adelante, se encuentran dirigidas a composiciones para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende de ***50 mg a 80 mg de un agente iRNA bicatenario***, en donde el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena antisentido que comprende una región de complementariedad la cual comprende de 15 a 30 nucleótidos contiguos que difieren por no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'- UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG – 3' (SEQ ID NO: 15), en donde no más de cinco de los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos no modificados y no más de cinco de los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos no modificados, y en donde la cadena sentido esta conjugada a un ligando unido al extremo 3'.

Así las cosas, el documento D1 (trabajo propio del solicitante), mientras describe y permite la amplitud completa de las modalidades descritas y reivindicadas en el mismo, no enseña ni sugiere kits y composiciones que comprenden de ***50 mg a 80 mg de agentes de iRNA bicatenarios*** o kits que comprenden de ***50 mg a 80 mg de un agente de iRNA bicatenario y medios para la administración subcutánea de la composición***, según lo requerido por las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud.

Por lo tanto, D1 no enseña todos y cada uno de los elementos de la invención reivindicada y, por lo tanto, las reivindicaciones son nuevas en vista de D1.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es novedosa, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. 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.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 48 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 composición que comprende de 50 mg a 80 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 de 15 a 30 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 no más de cinco de los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos no modificados y no más de cinco de los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos no modificados, y
en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3';
y
 - b) medios para la administración subcutánea de la composición.
2. El kit de la reivindicación 1, en el que la composición comprende 50 mg del agente iRNA bicatenario.
3. El kit de la reivindicación 1, en el que la composición comprende 80 mg del agente iRNA bicatenario.
4. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.
5. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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'-alquilmodificado, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural.
6. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la región de complementariedad tiene de 17-30 nucleótidos de longitud.
7. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.
8. El kit de la reivindicación 7, en el que la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.

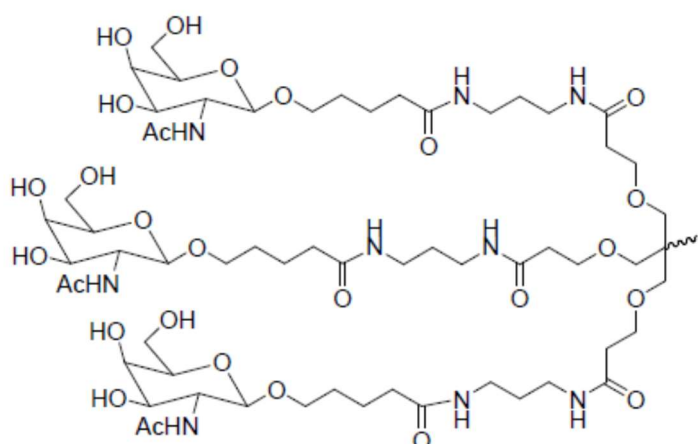
9. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

10. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que una o ambas cadenas comprenden un saliente 3' de 1-6 nucleótidos.

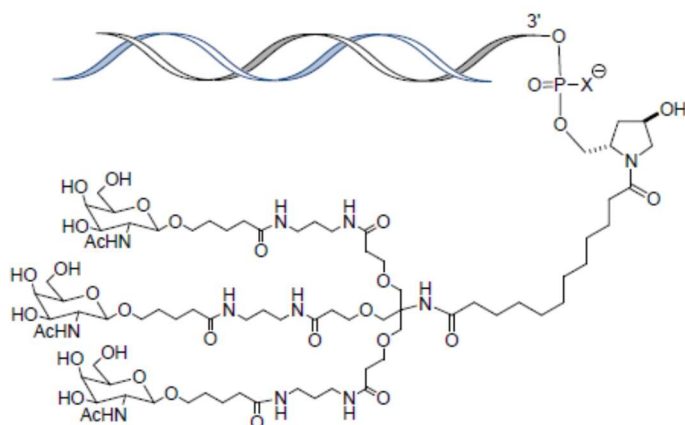
11. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que una o ambas cadenas comprenden un saliente 3' de 2-6 nucleótidos.

12. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

13. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el ligando es



14. El kit de la reivindicación 13, 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.

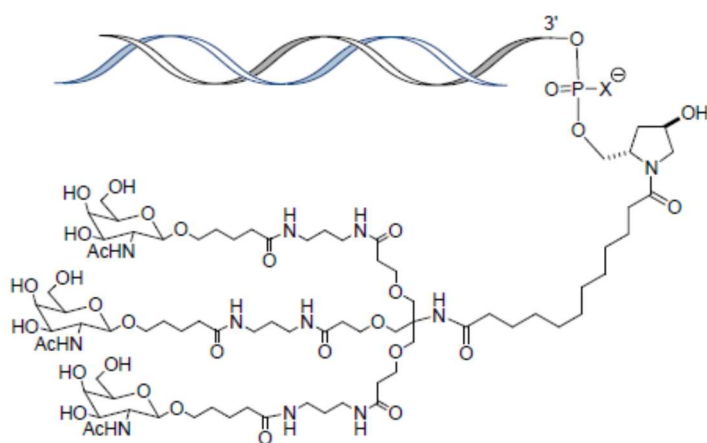
15. El kit de la reivindicación 14, en el que X es O.

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

17. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, 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).

18. El kit de la reivindicación 17, 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.

19. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, 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.

20. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que la composición a) comprende una solución no tamponada.

21. El kit de la reivindicación 20, en el que la solución no tamponada es solución salina o agua.

22. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que la composición a) comprende una solución tampón.

23. El kit de la reivindicación 22, en el que la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

24. El kit de la reivindicación 23, en el que la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

25. Una composición para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende de 50 mg a 80 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 de 15 a 30 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 no más de cinco de los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos no modificados y no más de cinco de los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos no modificados, y en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3'.

26. La composición de la reivindicación 25, en el que la composición comprende 50 mg del agente iRNA bicatenario.

27. La composición de la reivindicación 25, en el que la composición comprende 80 mg del agente iRNA bicatenario.

28. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en el que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

29. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-28, 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.

30. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-29, en el que la región de complementariedad es de 17 a 30 nucleótidos de longitud.

31. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, en el que la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.

32. La composición de la reivindicación 31, en el que la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.

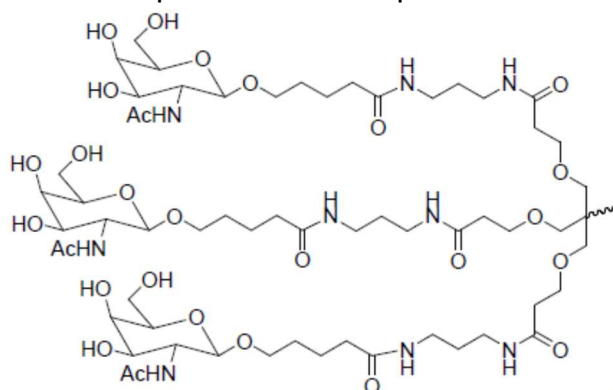
33. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-32, en el que cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

34. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-33, en el que una o ambas cadenas comprenden un saliente 3' de 1-6 nucleótidos.

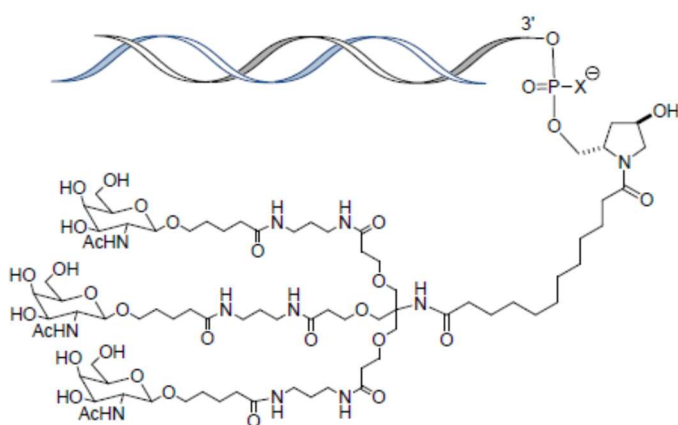
35. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-34, en el que una o ambas cadenas comprenden un saliente 3' de 2-6 nucleótidos.

36. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-35, en el que el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

37. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-36, en el que el ligando es



38. La composición de la reivindicación 37, 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.

39. La composición de la reivindicación 38, en el que X es O.

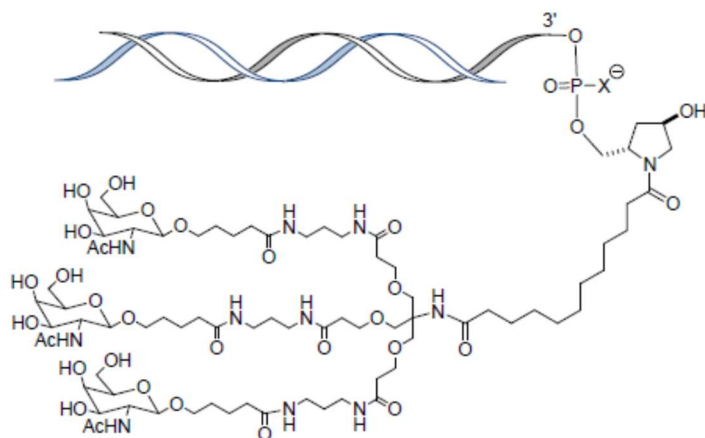
40. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-39, en el que la región de complementariedad consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAAG-3' (SEQ ID NO: 15).

41. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-40, 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).

42. La composición de la reivindicación 41, 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.

43. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-42, 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.

44. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-43, en el que la composición comprende una solución no tamponada.

45. La composición de la reivindicación 44, en el que la solución no tamponada es solución salina o agua.

46. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-43, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto con una solución tampón.

47. La composición de la reivindicación 46, en el que la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

48. La composición de la reivindicación 47, en donde la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).