

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	14109690
	Oficio No.:	2211
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitantes **ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 2211**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 24 reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se modificó la reivindicación 1, para incluir la materia de la reivindicación 2 y el sitio de sección específico del motivo YYY. El soporte para esta inclusión se encuentra en la descripción, en la página 37, líneas 17 a 20.
- Se eliminaron las reivindicaciones 2 y 22.
- Se dividió la reivindicación 12, para dejar cada una de las modalidades preferidas por separado.
- Se modificó la reivindicación 15, ahora numerada 14, para indicar que se trata de una línea celular.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que no amplían el alcance de protección de la solicitud presentada originalmente y además encuentran soporte en la descripción de la solicitud.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LA SOLICITUD

2.1. El Examinador ha objetado la reivindicación 1, al indicar que no es concisa por mencionar una serie de posibles variaciones en la reivindicación. El Solicitante respetuosamente se encuentra en desacuerdo con la objeción. Se debe tener en cuenta el lenguaje de las reivindicaciones como un todo y que muchas de las variables están definidas en la reivindicación.

2.2. Por ejemplo, la reivindicación indica que:

*"j = 1, y i, k y l son 0;
p' es 2; p, q y q' son 0"*

2.3. Por lo tanto, al poner estos valores en la fórmula (III) como se menciona en la reivindicación, un solo (ZZZ) está presente, pero ninguno de (XXX), (X'X'X') y (Z'Z'Z') están presentes.

2.4. p' está presente y tiene un valor de 2, pero ninguno de p, q y q' está presente.

2.5. Además, el número total de nucleótidos en cada hebra está definido, 21 nucleótidos en la hebra sentido y 23 en la hebra antisentido, y, como se modificó la reivindicación 1, el YYY de la hebra sentido debe estar en los nucleótidos 9-11 (contando desde el extremo 5', hasta el extremo 3') de la hebra sentido para estar en una posición complementaria a Y'Y'Y de la hebra antisentido, de modo que la Y'Y'Y 'de la hebra antisentido esté en los nucleótidos 11-13 (contando desde el extremo 5' hasta el extremo 3 ') de la hebra antisentido.

2.6. Por lo tanto, en la hebra sentido, tanto YYY y ZZZ están presentes, pero XXX no lo está, np y nq no están presentes, cada Na es al menos 2; y la posición de YYY esta fija, de forma tal que el número de nucleótidos para el 5' Na y Nb es 8 y el número total de nucleótidos para el 3' Na y Nb es 3.

2.7. De forma similar, en la hebra antisentido, como Y'Y'Y' está presente, pero X'X'X' y Z'Z'Z' no están presentes; np' es 2, pero nq' no está presente; cada Na' es al menos 2, la posición de

Y'Y'Y' esta fija, de forma tal que el número de nucleótidos para el 5' Na' y Nb' es 10 y el número total de nucleótidos para el 3' Na' y Nb' es 8.

2.8. Por lo tanto, contrario a la afirmación hecha por el Examinador, el número de opciones por cada una de las variables indicadas es pequeña y está bien definida. Por lo anterior, se solicita da por superada la objeción.

2.9. Por otra parte, y como se explicó anteriormente la reivindicación 2 fue eliminada y su materia fue incluida en la reivindicación 1, incluyendo además la posición específica del motivo YYY.

2.10. En cuanto a la objeción a la reivindicación 15, se debe tener en cuenta que se ha seguido la sugerencia del Examinador por lo que ahora la reivindicación menciona una “línea celular”. Por lo anterior se entiende por superada la objeción.

2.11. Se eliminó la expresión “REIVINDICACIÓN 22 ELIMINADA”, del pliego reivindicatorio.

2.12. Por último, se eliminó la antigua reivindicación 22, por lo que se entiende por superada la objeción a la misma.

3. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado “*Carbohydrate conjugates as delivery agents for oligonucleotides*” (WO2009/073809) “identificado de ahora en adelante como D2, el documento titulado “*Compositions and methods for inhibiting expression of transthyretin*” (US2010120893), identificado de ahora en adelante como D3 y el documento titulado “*2 – F Modified RNA interference agents*” (WO2009/142822), identificado de ahora en adelante como D4.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

4.1. El Examinador ha objetado el nivel inventivo de la reivindicación 1, a la luz de la combinación de las enseñanzas de D3 y D4.

4.2. El Examinador ha caracterizado que la *“diferencia entre los agentes de iRNA de doble hebra reclamados en la solicitud con respecto a los agentes de iRNA de doble hebra divulgados en el documento D3, consisten en que los agentes de iRNA de la solicitud se conjugan con GalNAc”*.

4.3. El examinador opina que no hay ningún efecto técnico en esta diferencia *“porque en D3 se menciona que los oligonucleótidos de iARN de doble hebra inhiben el mARN de transtiretina hepática en más del 90% (página 65, par [0387]), mientras que los oligonucleótidos de iARN reivindicados en la solicitud inhiben entre el 50% y el 70% de la expresión para obtener transtiretina”*.

4.4. Por lo tanto, el Examinador ha categorizado el problema a resolver como *“cómo modificar el oligonucleótido para obtener compuestos alternativos de oligonucleótidos”*.

4.5. Además, el Examinador opina que D4 proporciona instrucciones de modificación que podrían usarse con el iARN proporcionado en D3 para llegar a la invención reivindicada. El examinador también considera que las reivindicaciones 2-4, 6 y 9-22 no proporcionan características que puedan considerarse inventivas. El Solicitante respetuosamente se encuentra en desacuerdo.

4.6. El párrafo 387 de D3 indica: *“[0387] Como se muestra en la FIG. 18, en contraste con los animales tratados con PBS, los animales tratados con LNP09-18534 y LNP11-18534 tuvieron una disminución significativa dependiente de la dosis en los niveles de mARN de TTR en el hígado, alcanzando una reducción máxima de aproximadamente 90% de reducción de mARN tanto para los grupos formulados LNP09 como para LNP11, en relación con el grupo de control de PBC a 0.3 mg / kg, y una dosis que logra una reducción del 50% (ED50) de <0.03 mg / kg para LNP11-18534 y <0.1 mg / kg para LNP09-18534.”*

4.7. La tabla 15 en la página 63 de D3 enseña que SNALP-18534 es un *“siRNA específico de transtiretina para roedores formulado en SNALP”*.

4.8. Aunque el SNALP-18534 específico para roedores tiene el efecto indicado por el Examinador y declarado en el párrafo 387, no se puede considerar que proporcione un punto de

partida desde el cual se pueda realizar un paso inventivo para llegar a un siARN dirigido a la transtiretina humana, como se afirma. Además, como se demuestra claramente en las Tablas 8-10 en las páginas 52-54, no todos los ipARN dirigidos a TTR proporcionan una eliminación sólida de TTR. Por lo tanto, uno no puede seleccionar aleatoriamente un sitio objetivo en TTR con la expectativa de que proporcionará un ipARN efectivo para derribar la expresión de TTR.

4.9. Por lo tanto, D3 no proporciona ninguna enseñanza relacionada con un *"agente de iARN de doble cadena que comprenda una cadena sentido complementaria a una cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende una secuencia que es complementaria a los nucleótidos 502 a 526 del gen de la transtiretina (TTR) (SEC) ID NO: 1"*, TTR humano, según lo requerido por la reivindicación de la presente solicitud.

4.10. Por su parte, D4, aunque soporta y permite todo lo que se revela en el documento, no proporciona enseñanzas que dirijan a un experto en la materia al sitio objetivo reclamado. Por lo tanto, D4 no supera las deficiencias de D3. D2 tampoco proporciona ninguna enseñanza relacionada con el sitio objetivo reclamado.

4.11. Así, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 si es inventiva frente al estado del arte previo citado, y todas las reivindicaciones restantes dependen, directa o indirectamente de la reivindicación 1, estas también son inventivas a la luz del estado de la técnica citado.

4.12. Por lo anterior, se solicita respetuosamente la reconsideración y retirada de la objeción a la solicitud.

5. PETICIÓN

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

5. ANEXOS

- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 24 reivindicaciones.

6. 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, 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