

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E.      S.      D.

**Referencia:** Expediente No. NC2018/0003678

**Asunto:** Solicitud de patente para: AGENTES DE INTERFERENCIA DE ARN PARA  
INHIBIR LA EXPRESIÓN DE LPA

**Solicitante:** ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.

**Fecha de solicitud:** 05 DE ABRIL DE 2018

### **RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **5205**, notificado por fijación en lista el 21 de abril de 2020.

#### **I.      MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **28** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se incluyen las nuevas Reivindicaciones 24 y 27. Esta modificación encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 23; y 24 y 25, respectivamente;
- se eliminan las secuencias SEQ ID NO:1281, SEQ ID NO:1283, SEQ ID NO:1248, SEQ ID NO:1250 y SEQ ID NO:1252 de la nueva Reivindicación 1;
- se eliminan las secuencias SEQ ID NO:1248, SEQ ID NO:1249, SEQ ID NO:1250, SEQ ID NO:1251, SEQ ID NO:1252, SEQ ID NO:1253, SEQ ID NO:1281, SEQ ID NO:1258, SEQ ID NO:1281, SEQ ID NO:1285, SEQ ID NO:1283 SEQ ID NO:1249 de la nueva Reivindicación 22;
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

#### **INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS**

**BOGOTÁ DC**, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650  
**MEDELLÍN**, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

[www.cavelier.com](http://www.cavelier.com)  
[cavelier@cavelier.com](mailto:cavelier@cavelier.com)

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representado no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

## **II. MODIFICACIONES AL TÍTULO**

La Examinadora ha sugerido reemplazar LPA en el título por “Lipoprotein (a) (LPA)” para reflejar el objeto de la invención. Sin embargo, quisiera señalar que, por un lado, la lipoproteína (a) es una partícula similar a una lipoproteína de baja densidad compuesta de: lípidos, apolipoproteína B y apolipoproteína (a) (Capítulo Descriptivo, página 1, líneas 4-6). Por otro lado, “LPA” es el nombre del gen que codifica la apolipoproteína (a), un componente de la partícula de lipoproteína (a) (Capítulo Descriptivo, desde página 1, líneas 31 hasta página 2, línea 1). Por lo tanto, el Solicitante sostiene respetuosamente que no sería apropiado definir “LPA” en el título como lipoproteína (a) y desea entonces modificar el título de la solicitud para incorporar una parte de la sugerencia de la Examinadora de la siguiente manera:

**“AGENTES DE INTERFERENCIA DE ARN PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DE LPA”**

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

## **III. EN CUANTO A LA DESCRIPCIÓN**

Aunque la Examinadora no trasladó objeciones de claridad al Capítulo Descriptivo, deseo señalar que, con el fin de dar claridad en apartes de este capítulo que pueden generar confusión, el Solicitante presenta un Capítulo Descriptivo corregido, el cual no introduce materia que no estuviera contenida en el capítulo original, sino que subsana errores que fueron así evidentemente identificados.

En este sentido, los números dúplex ID Duplex “AD03581” y “AD03583” se reemplazaron por los números dúplex “AD03851” y “AD03853”, respectivamente. Estas correcciones se presentan en la página 115, líneas 19, 23 y 27; página 116, líneas 4, 8, 13, 20, 21, 23 y 24; y en el cuerpo de la Tabla 20 del Capítulo Descriptivo corregido. Los errores consistían en que el “8” y el “5” se transpusieron inadvertidamente en estos números dúplex. Los números de dúplex correctos ya se mencionaban en el título de la Tabla 20; en la página 185, líneas 10 a 18; y en las Tablas 3A y 8C. Además, debido a que no hay números de identificación dúplex correspondientes a AD03581 y AD03583 en las Tablas 3A (designación de ID Duplex) y 8C, está claro que la referencia a AD03581 y AD03583 es evidentemente un error tipográfico.

Adicionalmente, la frase “durante un máximo de días” se ha reemplazado por la frase “durante un máximo de 22 días” en la página 182, líneas 11 y 12. El error consistía en la omisión de “22” en dicha frase. Esta omisión fue inadvertida y es evidentemente un error porque en la Tabla 18, a la que se refiere la frase, el máximo de días es 22.

Así entonces, quisiera aclarar que todos los errores en el Capítulo Descriptivo que se señalaron antes son evidentemente errores materiales en vista de los apartes del Capítulo Descriptivo citados. Asimismo, quisiera señalar que dichas modificaciones fueron realizadas en fase internacional en respuesta a la opinión escrita del reporte de búsqueda internacional. Por lo tanto, solicito respetuosamente que el Capítulo Descriptivo corregido anexo al presente memorial se adopte en reemplazo del anteriormente presentado.

Finalmente, se considera que no se adeuda ninguna tarifa en relación con estas correcciones. Sin embargo, en el caso de que se deba pagar una tarifa, solicito respetuosamente se me requiera para hacer el pago correspondiente.

#### **EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES**

La Examinadora considera que la Reivindicación 1 no es clara, porque solamente describe mediante su SEQ ID las secuencias de las cadenas antisentido y no las secuencias de las cadenas sentido. Respecto a esta objeción, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, pues, en primer lugar, la Reivindicación 1 expresa que cada cadena sentido comprende una secuencia que es complementaria a la secuencia antisentido. En segundo lugar, de acuerdo con el conocimiento general sobre genética de la persona versada en la

materia, sería claro que la estructura de los ARN bicatenarios, como los reivindicados en la presente solicitud, obedece a la especificidad en el emparejamiento de las bases de ácidos nucleicos mediante enlaces de hidrógeno, es decir, la adenina debe emparejarse con el uracilo a través de dos enlaces de hidrógeno, y la guanina debe emparejarse a la citosina a través de tres enlaces de hidrógeno. En tercer lugar, como consecuencia del apareamiento estricto de las bases nitrogenadas, una secuencia de ácido nucleico determinada define la secuencia de ácido nucleico de su cadena complementaria, por lo tanto, cualquier ARN de cadena doble puede considerarse claro y completamente definido al expresar la secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de sus cadenas individuales.

Más allá de esto, un ARNi se dirige a un ARN mensajero (ARNm) por medio del emparejamiento de bases complementarias, lo que significa que solo la cadena de ARNi con una secuencia de ácido nucleico complementaria se uniría al ARNm diana. Dicha cadena de ARNi que se une al ARNm es la que se denomina cadena antisentido, ya que la cadena sentido del ARNi tiene la misma secuencia de ácidos nucleicos que tiene el ARNm diana. En consecuencia, caracterizar el ARNi por su secuencia de ácido nucleico de la cadena antisentido, como se expresa en la Reivindicación 1, es la forma más adecuada de definir un ARNi. Por lo tanto, para caracterizar claramente el ARNi reclamado, no es necesaria una definición adicional ni se requiere definir la cadena sentido por sus SEQ ID NOs. Así pues, solicito respetuosamente que esta objeción se considere superada.

Respecto a la objeción a la Reivindicación 1 porque esta se refiere a un ARNi pero incluye las secuencias SEQ ID NOs: 1242 y 1248 que corresponden a cadenas de ADN. Deseo aclarar respetuosamente que, en primer lugar, estas secuencias corresponden a secuencias de ARN, ya que contienen principalmente uracilo (ver listado de secuencias); y segundo, son secuencias que contienen un nucleótido modificado, como un desoxinucleótido (timidina) en el extremo 5' (ver listado de secuencias). En consecuencia, quisiera resaltar que la secuencia SEQ ID NO 1242 es una secuencia de ARN que está modificada químicamente; y pertenece al objeto técnico reivindicado, pues tiene actividad de interferencia del ARN. Por otro lado, aunque la secuencia SEQ ID NO 1248 es también un ARNi, esta secuencia fue eliminada del alcance del Capítulo Reivindicatorio modificado como se señaló en el numeral I del presente memorial. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

En respuesta a la objeción a las Reivindicaciones 5 a 7 por utilizar el término “excedente” y a la objeción a la Reivindicación 9 por usar el término “extremo desparejo”, disiento

respetuosamente de la opinión de la Examinadora, pues estos términos son la traducción al español más apropiada para los términos “*overhang*” y “*frayed end*”. Adicionalmente, deseo señalar que los términos “excedente” y “extremo desparejo” son también definidos en Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, así:

*«Tal como se usa en la presente, un extremo desparejo se refiere a un extremo de un agente de ARNi de cadena doble en el cual los nucleótidos terminales de las dos cadenas hibridadas forman un par (es decir, no forman un excedente) pero no son complementarios (es decir, forman un par no complementario). Tal como se usa en la presente, un excedente es un tramo de uno o más nucleósidos sin emparejar en el extremo de una cadena de un agente de ARNi de cadena doble. Los nucleótidos no emparejados pueden estar en la cadena sentido o la cadena antisentido, creando así excedentes 3' o 5'» (Página 20, líneas 1 a 6).*

A este respecto, la Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente establece que “el examinador debe leer cada reivindicación dando a las palabras el significado y alcance que tienen normalmente en el estado de la técnica a menos que la descripción les dé un significado especial” <sup>1</sup>. Por lo tanto, considero respetuosamente que estas objeciones no proceden.

La Examinadora considera que las Reivindicaciones 23 y 24 no son claras porque reclaman secuencias sentido y antisentido dependientes de las reivindicaciones anteriores 1 a 21, las cuales a su vez reclamaban secuencias distintas y no es clara la conexión entre las estas. A este particular, deseo respetuosamente aclarar que, contrario a lo afirmado por la Examinadora, las Reivindicaciones 23 y 24 son dependientes de la Reivindicación 1, porque reclaman secuencias que contienen las secuencias enumeradas en la Reivindicación 1. Así, como se observa en el listado de secuencias, esta correspondencia de las secuencias de las Reivindicaciones 23 y 24 con las de la Reivindicación 1 es, por ejemplo, como se señala a continuación:

- a. SEQ ID NO 156 (Reivindicación 23) contiene las SEQ ID NO 1280, 1282, 1246 o 1244 (Reivindicación 1);

---

<sup>1</sup> Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.1.

- b. SEQ ID NO 164 (Reivindicación 23) contiene las SEQ ID NO 1280, 1282, 1246, 1244 o 1254 (Reivindicación 1);
- c. SEQ ID NO 188 (Reivindicación 23) contiene las SEQ ID NO 1280, 1282, 1244 o 1246 (Reivindicación 1); y
- d. como se señaló anteriormente, las cadenas de secuencia sentido SEQ ID NOs 310, 357, 384, 376 y 384 (Reivindicación 23) están incluidas en la Reivindicación 1 porque son cadenas complementarias a las cadenas antisentido definidas;
- e. SEQ ID NO 790 (Reivindicación 24) contiene las SEQ ID NO 1280, 1282, 1246 o 1244 (Reivindicación 1);
- f. SEQ ID NO 637 (Reivindicación 24) contiene las SEQ ID NO 1280, 1282, 1246 o 1244 (Reivindicación 1);
- g. SEQ ID NO 709 (Reivindicación 24) contiene las SEQ ID NO 1280, 1282, 1246 o 1244 (Reivindicación 1);
- h. SEQ ID NO 787 (Reivindicación 24) contiene las SEQ ID NO 1280, 1282, 1246 o 1244 (Reivindicación 1);
- i. SEQ ID NO 788 (Reivindicación 24) contiene las SEQ ID NO 1280, 1282, 1246 o 1244 (Reivindicación 1).

Así entonces, las Reivindicaciones 23 y 24 son completamente dependientes de la Reivindicación 1, pues contienen todas las características técnicas expresadas en la Reivindicación 1, y corresponden a modalidades específicas del objeto técnico que se reivindica en la presente solicitud.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

#### **IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION**

Respecto a la unidad de invención, la Examinadora señala que el concepto común de la presente solicitud es un agente de interferencia de ARN dirigido hacia Apolipoproteína A (LPA), y que, al ser tal concepto inventivo revelado en el estado de la técnica,

específicamente en el documento Merki E. *et al.*,<sup>2</sup> la presente solicitud carece de unidad de invención. Adicionalmente, la Examinadora señala 3 Grupos Inventivos.

En respuesta a esta objeción, disiento respetuosamente de la opinión de la Examinadora, pues los grupos 1 a 3 que identifica incluyen un elemento estructural que es común a la secuencia central o a la secuencia de la cadena antisentido en los tres grupos, donde dicho elemento común es nuevo e inventivo, como se presenta más adelante en el presente memorial. Así entonces, quisiera amablemente señalar que dividir las reivindicaciones en los Grupos inventivos 1 a 3 propuestos por la Examinadora no agruparía adecuadamente los conceptos inventivos de la presente solicitud.

No obstante, quisiera señalar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado para delimitar su alcance a las secuencias SEQ ID NO: 1280, 1282, 1242, 1244, 1246 y 1254 y su materia relacionada. Más allá de esto, el concepto común en el Capítulo Reivindicatorio modificado es la secuencia central o secuencia de la cadena antisentido de cada una de las SEQ ID NO reivindicadas. Específicamente, las seis secuencias enumeradas en la actual Reivindicación 1 comparten la secuencia común GUAUAACAAUAAGGG (Tabla 1, columna izquierda). Las secuencias enumeradas en la actual Reivindicación 22 son las mismas secuencias enumeradas en la actual Reivindicación 1 emparejadas con secuencias de cadena sentido complementarias (Tabla 1, columna derecha). La reivindicación 23 enumera secuencias de las cadenas antisentido y sentido que comprenden las secuencias centrales o secuencias de cadena simple enumeradas en las reivindicaciones 1 y 22 (Tabla 1). Las secuencias enumeradas en la reivindicación 24 son secuencias de nucleótidos modificados correspondientes a las mismas secuencias (sin modificar) enumeradas en la reivindicación 23 (Tablas 2A y 2B).

Así pues, las reivindicaciones del Capítulo Reivindicatorio modificado tienen unidad de invención y no deben dividirse en los Grupos 1 a 3 propuestos por la Examinadora. Asimismo, vale la pena señalar que, a pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representado no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

---

<sup>2</sup> Journal of the American College of Cardiology. Página 1611, resumen; Página 1612, columna izquierda, párrafo 4, columna derecha, párrafo 1; Página 1611, columna izquierda, párrafo 1, columna derecha, párrafo 1),

**V. ESTADO DE LA TÉCNICA**

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

| No | Documento                                                                         | Titulo                                                                                                               | Fecha de publicación |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | Merki E. <i>et al.</i> Journal of the American College of Cardiology <sup>3</sup> | <i>“Antisense Oligonucleotide Lowers Plasma Levels of Apolipoprotein (a) and Lipoprotein (a) in Transgenic Mice”</i> | 12 de abril de 2011  |
| D2 | US9023820                                                                         | <i>“Compositions and methods for silencing apolipoprotein C-III expression”</i>                                      | 05 de mayo de 2015   |

**VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora debido a lo siguiente:

En primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 de la presente invención se refiere a un agente ARN de interferencia (ARNi) de LPA que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:1280, SEQ ID NO:1282, SEQ ID NO:1246, SEQ ID NO:1242, SEQ ID NO:1244, o SEQ ID NO:1254, y en donde la cadena sentido comprende una secuencia que es complementaria a la secuencia antisentido.

Con el ánimo de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la Examinadora, consideraré a D1 como el arte previo más cercano a la presente invención, debido a que este divulga oligonucleótidos antisentido (ASO) de cadena sencilla dirigidos al transcripto de apo (a) (Métodos) (Página 1, Párrafos [0002] y [0003]).

Sin embargo, por un lado, D1 no provee información más que la secuencia de oligonucleótido antisentido específica usada y un blanco de unión (Métodos, página 1612,

<sup>3</sup> Merki E, Graham M, Taleb A, Leibundgut G, Yang X, Miller E R., Fu W, Mullick A E, Lee R, Willeit P, Crooke R M, Witztum J L., Tsimikas S. *Antisense Oligonucleotide Lowers Plasma Levels of Apolipoprotein (a) and Lipoprotein (a) in Transgenic Mice.* Journal of the American College of Cardiology. Volume 57, Issue 15, 12 April 2011, Pages 1611-1621. Consultado en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711003652>

primera columna); por otro lado, tales secuencias son diferentes a cualquiera de las secuencias reclamadas en la Reivindicación 1 de la presente invención.

Consecuentemente, la principal diferencia técnica entre el agente ARNi de LPA reivindicado y el ASO descrito en D1 corresponde a la secuencia de ARNi que, en el agente ARNi de LPA reivindicado, es una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:1280, SEQ ID NO:1282, SEQ ID NO:1246, SEQ ID NO:1242, SEQ ID NO:1244, o SEQ ID NO:1254. Sin embargo, en D1, el ASO tiene la secuencia 5'GGCAGGTCCTTCCTGTGACA3' (ASO144367). Así pues, ninguno de los ASO ejemplificados en D1 comprende las secuencias de ARNi reivindicadas.

El principal efecto técnico asociado a dicha diferencia es proporcionar una reducción mejorada de los niveles de Lp (a) en primates macacos cinomólogos, pues los niveles de Lp (a) normalizados por los ARNi reivindicados en la presente solicitud son superiores a 0,43 (Tabla 20). En particular, dichos ARNi han normalizado los niveles de Lp(a) en el día 15 (Tabla 20), así:

- 0,43 para la ID Duplex AD04110 (secuencia antisentido 788);
- 0,40 para la ID Duplex AD03460 (secuencia antisentido 637);
- 0,27 para la ID Duplex AD03853 (secuencia antisentido 787);
- 0,21 para la ID Duplex AD03536 (secuencia antisentido 709); y
- 0,18 para la ID Duplex AD03851 (secuencia antisentido 790).

Adicionalmente, los datos de la presente solicitud muestran que las moléculas de ARNi que comprenden la misma secuencia central (por ejemplo, SEQ ID NO: 1280) en la cadena antisentido (y, por lo tanto, se dirigen a la misma región del ARNm de LPA) reducen los niveles de Lp (a) en suero en ratones transgénicos más del 90% durante más de 3 semanas con una sola inyección de una dosis relativamente baja de 2 mg / kg (Ejemplo 15 y Figura 1). Similarmente, estas moléculas de ARNi producen niveles de Lp (a) en suero significativamente reducidos en monos cinomólogos después de inyecciones únicas de 2 mg / kg o 3 mg / kg durante períodos prolongados, que incluyen hasta seis semanas en algunos casos (Ejemplos 17 y 18, Figura 6 y Tabla 20). Por lo tanto, las moléculas de ARNi reivindicadas reducen de forma potente los niveles de Lp (a) en suero en dos modelos animales durante períodos de tiempo sostenidos después de inyecciones únicas de dosis baja.

En cuanto al problema técnico a ser solucionado, según la Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente, este debería plantearse de la siguiente manera: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*. En el presente caso, el problema técnico a ser resuelto por la presente invención debería ser planteado como sigue: *“Cómo modificar el ASO de D1 para aumentar la reducción de los niveles de Lp(a) en primates macacos cinomólogos de un ARNi?”*.

Sin embargo, D1 no revela cómo lograr un aumento en la reducción de los niveles de Lp (a) en primates macacos cinomólogos de los ARNi. En particular, D1 no proporciona ninguna evidencia con respecto a los niveles de Lp(a) en primates macacos cinomólogos del ASO que este documento revela. En otras palabras, por un lado, D1 no proporciona ninguna orientación sobre cómo la persona versada en la materia obtendría algún ARNi, mucho menos un ARNi para silenciar el gen LPA. Por otro lado, los ASO descritos en D1 reducen la expresión génica por un mecanismo diferente (actividad de RNasa H) al de los agentes ARNi bicatenarios y, por lo tanto, tienen diferentes características de diseño (Discusión, páginas 1618 a 1619). Por lo tanto, la persona versada en la materia no encontraría en D1 ninguna motivación para esperar un ARNi que, primero, aumentara la reducción de los niveles de Lp (a) en primates macacos cinomólogos; y segundo, tuviera la estructura y secuencias del agente de la Reivindicación 1.

Por su parte, D2 describe ácidos nucleicos como ARNi que se dirigen sólo a la expresión del gen de la apolipoproteína C-III (APOC3), pero no se describe ningún ARNi que se dirija al gen de la lipoproteína (a) como lo requiere la presente invención. Por lo tanto, la persona versada en la materia no tendría, en las enseñanzas de D2, alguna expectativa de tener una reducción mejorada de los niveles de Lp (a) en primates macacos cinomólogos dirigiéndose al gen LPA. En otras palabras, D2 está dirigido a un blanco completamente diferente y, por lo tanto, no proporciona ninguna guía sobre cómo la persona versada en la materia diseñaría el ARNi para silenciar el gen LPA. Claramente, la combinación de D1 y D2 no proporciona ninguna información sobre cómo diseñar un ARNi eficaz dirigido a LPA.

Más allá de esto, incluso si la persona versada en la materia hubiera combinado las enseñanzas de D1 y D2, esta persona habría llegado al ARNi que comprenden las secuencias antisentido y sentido que se dirigen al gen APOC3 enseñadas en D2 y la secuencia de ASO144367 enseñada en D1. Sin embargo, con dicha combinación la persona versada en la materia no habría obtenido el ARNi reivindicado que comprende una cadena

antisentido de secuencia de cualquiera de SEQ ID NO:1280, SEQ ID NO:1282, SEQ ID NO:1246, SEQ ID NO:1242, SEQ ID NO:1244, o SEQ ID NO:1254.

A este respecto, el Manual Andino de Patentes establece que un producto debe considerarse inventivo cuando la materia reivindicada tiene una estructura inesperada (no predecible a partir del estado de la técnica)<sup>4</sup>. Por lo tanto, ninguno de los documentos citados enseña o incluso sugiere cambiar la secuencia de ARNi en D1 o D2 por cualquiera de las secuencias reivindicadas esperando que el ARNi resultante que se dirigiera al gen LPA generara un aumento en la reducción de los niveles de Lp (a) en macacos cinomolgus.

En este sentido, quisiera añadir que, de acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **posible de obtener**, pues esto haría todas las invenciones obvias haría que el sistema de patentes fuera inviable. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis no es lo que la persona versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta de sus conocimientos en la técnica y lo enseñado en el arte previo. Por lo tanto, llegar al ARNi de la actual Reivindicación 1 de presente invención, a la luz de D1 y D2, aún implicaría un esfuerzo inventivo para la persona versada en la materia.

Por las razones expuestas anteriormente, considero que las Reivindicaciones 2 a 28 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas.

Ahora bien, quisiera respetuosamente llamar la atención de la Examinadora al documento Pascut *et al*<sup>5</sup> anexo al presente memorial que se refiere a que, en el campo técnico, predecir la eficacia de las moléculas de ARNi que se dirigen a cualquier secuencia de ARNm particular es impredecible (Página 2, columna derecha, primer párrafo después del título “Resultados y Discusión”; Conclusión). Específicamente, en el caso de la presente invención, el gen LPA varía en su longitud dependiendo de la cantidad de dominios Kringle KIV2 presentes y, por lo tanto, puede variar de un individuo a otro (Capítulo Descriptivo,

---

<sup>4</sup> Manual Andino de Patentes. OMPI, Secretaría General de la Comunidad Andina, 2004. ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1.

<sup>5</sup> Pascut D, Bedogni G, Tiribelli C. *Silencing efficacy prediction: a retrospective study on target mRNA features*. Biosci Rep (2015) 35 (2): e00185.

página 1, líneas 8 a 12). Por lo tanto, este hecho expuesto hace que la persona versada en la materia requiera adelantar un programa de investigación para obtener un ARNi que silencie eficazmente varias formas del gen LPA como lo requiere la presente invención.

En otras palabras, la eficacia o toxicidad de los compuestos no son predecibles. Así, cambiar la estructura de un compuesto puede conducir a propiedades drásticamente diferentes. Hay muchos ejemplos en el campo técnico donde los cambios aparentemente pequeños en la secuencia de nucleótidos dan como resultado diferentes propiedades. Así, la persona versada en la materia sólo puede encontrar una motivación para modificar de una determinada manera un ARNi si se conoce o se hace una investigación del impacto de dicha modificación sobre la actividad biológica del compuesto. Por lo tanto, los compuestos biológicamente activos que tienen diferentes estructuras o secuencias no pueden considerarse obvios en ausencia de una sugerencia o motivación para realizar la modificación requerida. Por consiguiente, respetuosamente considero que el agente ARNi de LPA reclamado en las Reivindicaciones 1 a 28 es inventivo a la luz de D1 y D2.

#### Concesión de solicitudes equivalentes

Por último, quisiera resaltar que el mérito investigativo de la presente invención ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo mediante el otorgamiento de las patentes correspondientes. Tal es el caso de la Oficina Europea de Patentes que ha indicado que las reivindicaciones de la solicitud No. 16852695 (anexas al presente memorial) son nuevas e inventivas como consta en la Comunicación de Artículo 94(3) anexo al presente memorial. Adicionalmente, tal y como se puede apreciar en las reivindicaciones de la contraparte europea, la materia reclamada es equivalente a la reclamada en la presente solicitud. Similarmente, la Oficina de Patentes de Estados Unidos ha concedido las patentes U.S. 9,932,586 y U.S. 10,662,427 equivalentes a la presente solicitud.

A este respecto, quisiera respetuosamente señalar que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma, toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una

invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención.

## **VII. PETICIÓN**

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito respetuosamente un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, y de ser necesario, se me requiera para hacer el pago correspondiente.

## **VIII. ANEXOS**

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **28** reivindicaciones.
2. Capítulo Descriptivo corregido.
3. Documento Pascut *et al.*
4. Capítulo Reivindicatorio de la solicitud europea No. 16852695 considerado nuevo e inventivo en la EPO y que es equivalente a la presente solicitud.
5. Comunicación de Artículo 94(3) de la Oficina Europea de Patentes a la solicitud europea No. 16852695.

Señora Directora,

**ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI**

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908