

E. S. D.

Oficio No.: 14114

patentabilidad

Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

que se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2-6, 12-17, 19-20, 22, 24, 29.
- Se introdujeron las nuevas reivindicaciones 4 a 12, y 23 a 25. Soporte para estas nuevas reivindicaciones se puede encontrar por ejemplo en las páginas 10 a 12, página 52 a 53, páginas 92 y 93, página 115 y páginas 130 y 131 de la descripción, y, por ejemplo, en las reivindicaciones originales 2-6, 8, 25 y 26. Soporte para la nueva reivindicación 25 se puede encontrar en la reivindicación original 31.
- Se reubicaron las antiguas reivindicaciones 9 a 11, para ahora numerarse como 16 a 18.
- Todas las reivindicaciones y dependencias fueron reenumeradas para cumplir con las prácticas locales.

- El nuevo pliego reivindicatorio corresponde con las reivindicaciones concedidas de la patente de Estados Unidos 10,995,336.

A su vez, de acuerdo con la sugerencia dada por el Examinador, se modifica el título como sigue:

“COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO”.

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. TÍTULO

Como se mencionó anteriormente, el título de la solicitud de patente fue modificado siguiendo la sugerencia del Examinador, por lo que se entiende por superada la objeción.

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- El Examinador objetó las antiguas reivindicaciones 1, 2, 12, y 13 por falta de claridad. Como se describió anteriormente, las antiguas reivindicaciones 2 y 13 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio, por lo que se entiende por superada la objeción a las mismas. En cuanto a las reivindicaciones 1 y 12, ahora numerada 13, se debe tener en cuenta que basado en las enseñanzas del capítulo descriptivo y en el conocimiento general en el campo en el momento en que se desarrollo la invención, acerca de elaborar y usar las moléculas de ARNhd y composiciones que lo comprenden, una persona normalmente versada en la materia entendería fácilmente las características técnicas de los agentes de ARNhd y encontrarían las reivindicaciones claras y definidas.
- La nueva reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes, están dirigidas a agentes ARNdh que comprenden *“una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende por lo menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID N°: 5’ –CUUCUUAUGAUUGAACAAAA – 3’ (SEQ ID NO: 417), y la hebra antisentido comprende por lo menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos 5’ –UUUUGUUCAUCAUUAAGAAGAC –*

3' (SEQ ID NO: 419), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación de nucleótidos, en donde dicha hebra antisentido comprende por lo menos una modificación térmicamente desestabilizante de la región de hebra doble localizada en la posición 4 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico, en donde los nucleótidos en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14, y 16, o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14, y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido son nucleótidos modificados 2'-fluoro, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación de nucleótidos, en donde los nucleótidos en posiciones 7, 9, 10, y 11, o en posiciones 7, 10, y 11 del extremo 5' de la hebra sentido son nucleótidos modificados 2'-fluoro, en donde dicha hebra sentido comprende un ligando del ASGPR y en donde cada una entre la hebra sentido y la hebra antisentido son, de manera independiente, de 19 a 25 nucleótidos de longitud.”

- Las enseñanzas en el capítulo descriptivo acerca de la estructura y función de los ARNdh reivindicados permiten a la persona versada en la materia para visualizar fácilmente la estructura de tales agentes. En particular, como se analiza en detalle a continuación, la invención actualmente reivindicada se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los agentes de ARNdh se dirigen a una porción específica de un ARNm de *Serpina1* y tienen una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una modificación desestabilizadora térmica, ubicados en las posiciones 4-8 desde el extremo 5' de la hebra antisentido (en la región semilla, la región responsable del reconocimiento de la diana), son más eficaces para mediar la interferencia del ARN que un agente de ARNdh parental sin la modificación y que dichos agentes presentan efectos de silenciamiento fuera del gen blanco reducidos *in vitro* e *in vivo* en la administración subcutánea a un sujeto.
- En consecuencia, la descripción de la presente invención proporciona enseñanzas con respecto a la estructura de tales agentes de ARNdh que se dirigen a una porción específica de un gen de *Serpina1*, incluidas enseñanzas extensas con respecto a modificaciones adecuadas (ver, por ejemplo, la página 94 hasta la página 95, de la especificación).

- Además, y como también se analiza en detalle a continuación, la descripción proporciona extensas enseñanzas con respecto a las modificaciones desestabilizadoras térmicas adecuadas, por ejemplo, una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y un nucleótido acíclico. modificación (ver más abajo y, por ejemplo, las páginas 116 y 117 de la descripción).
- La descripción también proporciona enseñanzas con respecto a las posiciones adecuadas dentro de los agentes de ARNdH de tales modificaciones, por ejemplo, la hebra antisentido comprende al menos una modificación desestabilizadora térmica ubicada en la posición 4 a 8 desde el extremo 5' de la hebra antisentido, los nucleótidos en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14 y 16, o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14 y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido son nucleótidos modificados en 2'-fluoro, o en donde los nucleótidos en las posiciones 7, 9, 10 y 11, o en las posiciones 7, 10 y 11 del extremo 5' de la hebra sentido son nucleótidos modificados en 2'-fluoro.
- Adicionalmente, la descripción también proporciona la función de tales agentes de ARNdH y, además, el Solicitante ha demostrado en los ejemplos prácticos de la descripción que los agentes de dsRNA que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones y que tienen las características estructurales específicas requeridas por las reivindicaciones (dirigidas a una porción específica de un ARNm de Serpina1 y que tiene una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una modificación desestabilizadora térmica ubicada en las posiciones 4-8 del extremo 5' de la hebra antisentido, por ejemplo, los dúplex AD-75994, 75995 y AD-77412) comparten la función de inhibir la expresión de Serpina1.
- En vista de todo lo anterior, está claro que en base a las extensas enseñanzas en la especificación del solicitante con respecto a las propiedades estructurales y funcionales de los agentes de ARNdH que se dirigen a una porción específica de un ARNm de Serpina1 y que tienen una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una desestabilización térmica modificación ubicada en las posiciones 4-8 desde el extremo 5' de la hebra antisentido, incluidos los ejemplos, así como el conocimiento generalmente disponible en la técnica, un experto en la técnica encontrará que la

invención reivindicada es clara y concisa. En consecuencia, amablemente se solicita que se dé por superada la objeción a las reivindicaciones 1 y 12, ahora numerada 13.

- Por otra parte, el Examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 4-6, 12 y 13, indicando que nos son claras por el uso del término claro, porque describen *“una modificación térmicamente desestabilizante”*.
- La reivindicación modificada 1, y sus reivindicaciones dependientes, especifica que la *“hebra antisentido comprende por lo menos una modificación térmicamente desestabilizante de la región de hebra doble localizada en la posición 4 a 8 del extremo 5’*. Además, la reivindicación 1 especifica que la modificación térmicamente desestabilizante es *“seleccionada del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2’-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico.”*
- Así, basado en las enseñanzas de la descripción y en el conocimiento general en el campo al momento de presentar la solicitud de patente, una persona con conocimientos medios en la técnica encontraría que el término *“una modificación térmicamente desestabilizante”* y las reivindicaciones son claras y concisas.
- Por ejemplo, en la página 115 párrafo 2, de la descripción explícitamente se define el término *“modificación térmicamente desestabilizante”*, como una modificación *“que darían como resultado un ARNhd con una temperatura de fusión (T_m) global menor (preferiblemente una T_m de uno, dos, tres o cuatro grados por debajo de la T_m del ARNhd sin dichas una o más modificaciones”*.
- La descripción también provee un ejemplo de trabajo de un método para determinar la T_m de un agente ARNdh de la invención (ver página 277, segundo párrafo) y enseña que las modificaciones desestabilizadoras térmicas adecuadas para su uso en la invención reivindicada incluyen una *“modificación abásica; falta de coincidencia con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta; y una modificación con un azúcar tal como una modificación 2’-desoxi o un nucleótido acíclico, por ejemplo, ácidos nucleicos no cerrados (UNA) o ácido nucleico de glicol (GNA)”* (ver páginas 115 y 116 de la descripción), modificaciones de nucleótidos que se conocían en el momento de la invención (ver páginas 96 a 106 de la descripción y las referencias allí citadas).

- Además, desde la página 116 hasta la página 122 de la descripción se proporcionan numerosos ejemplos específicos de tales modificaciones abásicas, desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, y modificaciones de un azúcar, incluyendo una modificación 2'-desoxi, o una modificación de nucleótido acíclico, por ejemplo, ácidos nucleicos desbloqueados (UNA) o ácido nucleico de glicol (GNA).
- En vista de las extensas enseñanzas en la descripción, incluidos los ejemplos de trabajo y los numerosos ejemplos específicos de modificaciones térmicamente desestabilizadoras, tales como modificaciones térmicamente desestabilizadoras seleccionadas del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico, y el conocimiento general de la técnica en el momento de la invención, un experto en la técnica comprendería fácilmente las propiedades estructurales de una modificación desestabilizadora térmica, así como la posición en la hebra antisentido (es decir, la posición 4 a 8 desde el extremo 5') que contiene dicha modificación y, por lo tanto, encuentra el término de reivindicación *"modificación térmicamente desestabilizadora seleccionada del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico"* y las reivindicaciones claras y concisas. En consecuencia, amablemente se solicita dar por superada la objeción.
- Adicionalmente, el Examinador objetó las reivindicaciones 1-6, 9, 12-15, 20, 24 y 25, por usar términos supuestamente imprecisos.
- Con respecto a las reivindicaciones 2-6, 13-15, 20 y 24, se debe tener en cuenta que estas han sido eliminadas, por lo que se da por superada la objeción.
- En cuanto al término aproximadamente, por favor tener en cuenta que el mismo ha sido eliminado del pliego reivindicatorio.
- Con respecto a las reivindicaciones 1, 9 y 12, y el uso de los términos "al menos uno", "no más de 3 nucleótidos" y "uno o más", se debe tener en cuenta que, gracias a las enseñanzas en la descripción y el conocimiento general en la técnica en el momento de la invención, un experto en la técnica comprendería fácilmente las características

esenciales enumeradas en las reivindicaciones y lo que podría y no podría incluirse en los agentes de ARNdh reivindicados.

- Por ejemplo, según el significado simple del término "al menos" (el número más pequeño posible) y el lenguaje sencillo de las afirmaciones (p. Ej., *"al menos 19 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de 5'-CUUCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 417)"* (una secuencia de 21 nucleótidos de longitud)), un experto en la técnica entendería fácilmente que la hebra sentido de los agentes de ARNi de doble hebra reivindicados deben incluir 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos de SEQ ID. NO: 417. De manera similar, en base al significado sencillo del término "al menos" (número más pequeño posible) y el lenguaje sencillo de las reivindicaciones (por ejemplo, *"en el que dicha hebra antisentido comprende al menos una modificación desestabilizadora térmica de la región bicatenaria ubicada en la posición 4 a 8 desde el extremo 5'"* (la posición 5 a 8 incluye 5 nucleótidos)), un experto en la técnica entendería fácilmente que la hebra antisentido de los agentes de ARNi de doble hebra reivindicados deben incluir 1, 2, 3, 4, o 5 modificaciones térmicamente desestabilizadoras. Por tanto, un experto en la técnica encontrará que el término de la reivindicación "al menos" es claro y conciso.
- Con respecto al uso del término *"no más de 3 nucleótidos"*, basado en el significado simple del término *"no más de"* (un número indicado o menos), y el lenguaje sencillo de las reivindicaciones (p. ej., *"la hebra sentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'-CUUCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 417)"*, un experto en la materia comprenderá fácilmente que la hebra sentido de los agentes de ARNi de doble hebra reivindicados puede incluir una secuencia de nucleótidos que difiera en 3, 2, 1 o 0 nucleótidos de los al menos 19 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de 5'-CUUCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 417). Por tanto, un experto en la técnica encontrará que el término de la reivindicación *"no más de 3 nucleótidos"* es claro y conciso.
- Con respecto al uso del término *"uno o más"*, se puede observar, por ejemplo, la página 174, párrafo 3, de la descripción que enseña que:

"los agentes de ARNi de hebra doble de la invención comprenden un derivado GalNAc o GalNAc unido al agente de ARNi, por ejemplo, el extremo 5' de la hebra sentido de un

agente de ARNhd, o el extremo 5' de una o ambas hebras sentido de un agente de ARNi de direccionamiento doble que se describe en la presente. En otra forma de realización, los agentes de ARNi de hebra doble de la invención comprenden una pluralidad (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6) de GalNAc o de derivados de GalNAc, cada uno unido de manera independiente a una pluralidad de nucleótidos del agente de ARNi de hebra doble por medio de una pluralidad de conectores monovalentes.”

- En consecuencia, según las enseñanzas de la descripción, el significado sencillo del término "uno o más" (que tiene al menos uno) y el lenguaje sencillo de las reivindicaciones (por ejemplo, "el ligando ASGPR es uno o más derivados de GalNAc"), un experto en la materia comprenderá fácilmente que los agentes de ARNdh pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 derivados de GalNAc. Por tanto, un experto en la técnica encontrará que el término de la reivindicación "uno o más" es claro y conciso.
- En base a todo lo anterior, es evidente que un experto en la técnica comprendería fácilmente qué podría incluirse y qué no podría incluirse adicionalmente en dichos agentes de ARNdh, por lo tanto, encontraría los términos de la reivindicación "al menos uno", "no más de 3 nucleótidos" y "uno o más", y las reivindicaciones que los usan claras y concisas. En consecuencia, se solicita que se de por superada la objeción.
- En cuanto a la objeción a las reivindicaciones 1, 2, 12, 13 y 28, por reclamar un agente ARNdh en más de una reivindicación independiente, se debe tener en cuenta que las reivindicaciones 2 y 13 han sido eliminadas, y que las antiguas reivindicaciones 12 ahora numerada 13 y 28 ahora numerada 22, han sido modificadas para ahora ser reivindicaciones dependientes. Por lo anterior, se entiende por superada la objeción.
- Con respecto a la objeción a la reivindicación 20, por supuestamente contener muchas posibilidades que no han sido exploradas por el Solicitante, se debe tener en cuenta que, según las enseñanzas de la especificación del solicitante y el conocimiento general de la técnica en el momento de la invención con respecto a la fabricación y el uso de las moléculas de ARNdh reivindicadas y las composiciones que comprenden dichas moléculas de ARNdh, un experto en la materia en la técnica comprenderían fácilmente las características técnicas estructurales esenciales de los agentes de ARNdh reivindicados y encontrarían que las reivindicaciones son claras y concisas.

- Además, de acuerdo con la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelos de utilidad *“la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.”* Por lo que se debe tener en cuenta que no es necesario que existan ejemplos para cada posibilidad.
- No obstante, la reivindicación 20 se ha eliminado, para acelerar el trámite de la solicitud, sin implicar esto, que se acepten dichas objeciones.
- Por último, en cuanto a la objeción a las reivindicaciones 32 y 34, ahora numeradas 27 y 29, por favor tener en cuenta que se ha eliminado la referencia a la administración de la composición farmacéutica, por lo que amablemente se solicita que se de por superada la objeción.

4. DESCRIPCIÓN

El Examinador objetó la descripción de la solicitud de patente indicando que no divulga de manera suficientemente completa la invención. Al respecto, se insiste en que con las enseñanzas divulgadas en la descripción y los s generales en el campo al momento de la presentación de la solicitud con respecto a la fabricación y el uso de las moléculas de ARNdh reivindicadas y las composiciones que comprenden tales moléculas de ARNdh, un experto en la técnica encontrará que la invención reivindicada está completamente descrita y respaldada por las enseñanzas de la especificación del solicitante y, además, un experto en la técnica sería capaz de fabricar y utilizar las moléculas de ARNdh reivindicadas y las composiciones que comprenden tales moléculas de ARNdh sin experimentar indebidamente.

No obstante, aunque de ninguna manera se acepta esta objeción y únicamente en el interés de acelerar el procesamiento de la solicitud, las modificaciones a las reivindicaciones hacen que esta objeción ya sea solventada. Específicamente, como se indicó anteriormente, las reivindicaciones se han modificado para que se dirijan generalmente a agentes de ARNdh que se dirigen a una porción específica de un ARNm de *Serpina1* y que tienen una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una modificación desestabilizadora térmica ubicada en las posiciones 4-8 desde el extremo 5' de la hebra antisentido (en la región semilla).

Las enseñanzas en la descripción con respecto a la estructura y función de los agentes de ARNdh reivindicados apoyan suficientemente la invención reivindicada. En particular, como se discutió anteriormente, la invención actualmente reivindicada se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los agentes de ARNdh se dirigen a una porción específica de un ARNm de Serpina1 y tienen una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una modificación desestabilizadora térmica ubicada en las posiciones 4-8 del extremo 5' de la hebra antisentido (en la región semilla, la región responsable del reconocimiento de la diana), que son más eficaces para mediar la interferencia del ARN que un agente de ARNdh parental sin la modificación y que dichos agentes han reducido los efectos de silenciamiento de genes fuera del objetivo *in vitro* e *in vivo* en la administración subcutánea a un sujeto.

En consecuencia, la descripción proporciona enseñanzas con respecto a la estructura de tales agentes de ARNdh que se dirigen a una porción específica de un gen de Serpina1, incluidas enseñanzas extensas con respecto a modificaciones adecuadas, tales como "*modificaciones finales, por ejemplo, modificaciones del extremo 5' (fosforilación, conjugación, enlaces invertidos) o modificaciones del extremo 3' (conjugación, nucleótidos de ADN, enlaces invertidos, etc.); modificaciones de bases, por ejemplo, reemplazo con bases estabilizadoras, bases desestabilizadoras o bases que se emparejan con un repertorio expandido de socios, eliminación de bases (nucleótidos abásicos) o bases conjugadas; modificaciones del azúcar (por ejemplo, en la posición 2' o 4') o reemplazo del azúcar; y / o modificaciones de la columna vertebral, incluida la modificación o sustitución de los enlaces fosfodiéster*" (ver, por ejemplo, ver páginas 96 a 106 de la descripción).

Además, y como se discutió en detalle anteriormente, la descripción proporciona enseñanzas extensas con respecto a modificaciones desestabilizadoras térmicas adecuadas, por ejemplo, una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico. (ver arriba y, por ejemplo, las páginas 116 hasta 122 de la descripción).

La descripción también proporciona enseñanzas con respecto a las posiciones adecuadas dentro de los agentes de ARNdh de tales modificaciones, por ejemplo, la hebra antisentido comprende al menos una modificación desestabilizadora térmica ubicada en la posición 4 a 8 desde el extremo 5' de la hebra antisentido, los nucleótidos en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14 y 16, o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14 y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido son nucleótidos modificados en 2'-fluoro, o en donde los nucleótidos en las posiciones 7, 9, 10 y 11,

o en las posiciones 7, 10 y 11 del extremo 5' de la hebra sentido son nucleótidos modificados en 2'-fluoro.

Además, la descripción proporciona la función de tales agentes de ARNdh y, además, el Solicitante ha demostrado en los ejemplos prácticos que los agentes de ARNdh que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones y que tienen las características estructurales específicas requeridas por las reivindicaciones (dirigidas a una porción específica de un ARNm de *Serpina1* y que tiene una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una modificación desestabilizadora térmica ubicada en las posiciones 4-8 del extremo 5' de la hebra antisentido, por ejemplo, los dúplex AD-75994, 75995 y AD-77412) comparten la función de inhibir la expresión de *Serpina1*.

En vista de todo lo anterior, está claro que en base a las extensas enseñanzas en la descripción con respecto a las propiedades estructurales y funcionales de los agentes de ARNdh que se dirigen a una porción específica de un ARNm de *Serpina1* y que tienen una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una desestabilización térmica modificación ubicada en las posiciones 4-8 desde el extremo 5' de la hebra antisentido, incluidos los ejemplos de trabajo, así como el conocimiento generalmente disponible en la técnica, un experto en la técnica encontrará que la invención reivindicada está completamente descrita y respaldado por las enseñanzas de la especificación del solicitante. Además, en base a las enseñanzas de la descripción, incluidos los ejemplos prácticos en combinación con el conocimiento disponible para un experto en la técnica en el momento de la presentación de la solicitud.

Por lo anterior, se solicita dar por superada la objeción.

5. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención los documentos titulados “*Serpina1* iRNA compositions and methods of use thereof” (WO/2014/190137), identificado de ahora en adelante como D1 y “*Modified double-stranded RNA agents*” (WO/2016/028649), identificado de ahora en adelante como D2.

6. ARGUMENTOS A FAVOR DE NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

6.1. El Examinador objetó las antiguas reivindicaciones por falta de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

6.2. El Solicitante respetuosamente indica que D1 y D2, cada uno solo o en combinación, no enseñan o sugieren la invención reivindicada y, además, no proporcionan motivación y una expectativa razonable de éxito a un experto en la materia. arte para llegar a la invención reivindicada por las razones que se explican a continuación.

6.3. La invención actualmente reivindicada se basa en el descubrimiento del solicitante de que los agentes de ARNdh que modulan la expresión de los genes de Serpina1, específicamente los genes de Serpina1 asociados con una enfermedad asociada a la variante de la deficiencia de Serpina1, como un trastorno hepático, por ejemplo, cirrosis, hígado fibrosis y carcinoma hepatocelular, que incorporan una modificación desestabilizadora térmica en la región de la semilla antisentido, la región en un agente de ARNdh responsable del reconocimiento de la diana, son sorprendentemente más efectivos para mediar la interferencia de ARN que un agente de ARNdh original sin la modificación, y que dichos agentes tienen reducción de los efectos de silenciamiento de genes fuera del objetivo, proporcionando así una solución al problema de tratar enfermedades que responden a la modulación de la expresión del gen Serpina1 sin el silenciamiento adverso no específico de genes (ver, por ejemplo, las páginas 1 a 3 de la descripción).

6.4. En particular, la invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los agentes de ARNdh que se dirigen a una porción específica de un ARNm de Serpina1 y que tienen una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una modificación desestabilizadora térmica ubicada en las posiciones 4-8 del extremo 5' de la hebra antisentido (en la región semilla), son más eficaces en la mediación de la interferencia de ARN que un agente de ARNdh original sin la modificación y que dichos agentes tienen efectos de silenciamiento génico no diana reducidos *in vitro* e *in vivo* en la administración subcutánea a un sujeto. El descubrimiento fue sorprendente porque, lo que se conocía en la técnica en el momento de la invención y se enseña, por ejemplo, en la página 73, y en las páginas 271 y 272 de la descripción, los agentes ARNdh desencadenan la interferencia de ARN de una manera específica de secuencia mediada, en parte, por los nucleótidos 2-9 de la región semilla del extremo 5' de la

hebra antisentido, que es importante para el reconocimiento específico de secuencia. Cuando una región semilla no se empareja fuertemente con la diana, por ejemplo, debido a una modificación desestabilizadora térmica en la región semilla, se creía, en el momento de la invención, que habría una disminución del silenciamiento génico y un aumento de los efectos del gen blanco. Por ejemplo,

Uno de los efectos fuera del blanco del ARNip es el efecto tipo ARNmi: la proteína argonauta, el efector central en la interferencia de ARN, trata al ARNip, que se introduce artificialmente a fin de inducir la interferencia de ARN, como un ARNmi (ARNmicro). (Lam et al., (2015) Molecular Therapy Nucleic Acids (2015) 4, e252). El ARNmi reconoce un gen blanco mayormente a través del apareamiento de bases entre la región de siembra (posiciones 2-7 desde el extremo 5') y el ARNm blanco para la supresión del gen. Los efectos fuera del blanco causados por los ARNip se originan en la complementariedad de bases de las regiones de siembra de la hebra antisentido cargada con RISC del ARNip con uno o más ARNm. Se han descrito efectos fuera del blanco tipo ARNmi de los ARNip en varios estudios, y afectan la expresión de una pluralidad de genes dependiendo de las secuencias de las regiones de siembra y son suficientemente serios como para causar hasta un 30% de los aciertos positivos en la selección del fenotipo basada en el ARNip. Adicionalmente, en el caso de los ARNmi, también fueron descritos para silenciar genes blanco a través de apareamientos compensatorios dentro de sus regiones de extremos 3' terminales (apareamiento compensatorio 3') cuando las interacciones entre la región de siembra y los blancos se vuelven débiles, lo que implica que los efectos fuera del blanco tipo ARNmi probablemente están mediados por dicho mecanismo. (ver página 272 de la descripción).

6.5. Sin embargo, como se demuestra en los ejemplos de trabajo de la solicitud:

“se ha descubierto que los agentes de ARNhd, donde la hebra antisentido comprende por lo menos una modificación térmicamente desestabilizante del dúplex dentro de la región de siembra (es decir, en las posiciones 2-9 del extremo 5' de la hebra antisentido, contando desde el extremo 5') y/o el agente de ARNhd tiene una temperatura de fusión en el rango entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C puede ser más eficaz para mediar la interferencia de ARN que un agente de ARNhd parental sin la modificación desestabilizante. Dichos agentes son ventajosos para inhibir la expresión del gen blanco, al tiempo que tienen efectos de silenciamiento de genes fuera del blanco reducidos, así

como las composiciones de ARNi adecuadas para uso terapéutico.” (ver páginas 273 de la descripción)

6.6. En consecuencia, las reivindicaciones en estudio se dirigen en general a agentes de ARNdh (así como a composiciones que comprenden dichos agentes) que comprenden una hebra antisentido que tiene una longitud específica (es decir, 19-25 nucleótidos de longitud), en la que la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región de doble hebra. Las reivindicaciones también requieren que los agentes de ARNdh tengan secuencias de nucleótidos específicas, por ejemplo, una hebra sentido que comprenda al menos 19 nucleótidos contiguos que difieran en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'- CUUCUUAUGAUUGAACAAAA - 3' (SEQ ID NO: 417) y una hebra antisentido que comprende al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'- UUUUGUCAAUCAUUAAGAAGAC - 3' (SEQ ID NO: 419).

6.7. Además, las reivindicaciones requieren que los agentes de ARNdh tengan una combinación particular de modificaciones de nucleótidos, incluida la especificación de que sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados, que la hebra antisentido comprende al menos una modificación desestabilizadora térmica ubicada en la posición 4 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico, que los nucleótidos en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14 y 16, o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14 y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido son nucleótidos modificados en 2'-fluoro, que sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación de nucleótidos, que los nucleótidos en las posiciones 7, 9, 10 y 11, o en las posiciones 7, 10 y 11 del extremo 5' de la hebra sentido son 2' -F nucleótidos modificados, y que la hebra sentido comprende un ligando ASGPR.

6.8. Con respecto a las enseñanzas específicas de las referencias citadas por el Examinador, aunque D1 y D2 (ambos son trabajo del propio Solicitante), describen y habilitan completamente la amplitud completa de las invenciones divulgadas y reivindicadas en las mismas, D1 y D2 no enseñan o sugieren agentes de ARNdh que se dirigen a una porción específica de Serpina1 y que tienen una combinación particular de modificaciones de nucleótidos, incluida al menos una

modificación desestabilizadora térmica ubicada en la posición 4 a 8 del extremo 5' de la hebra antisentido, como lo especifican las reivindicaciones modificadas.

6.9. Además, no hay enseñanzas en D1 y D2, cada uno solo o en combinación que llevaría a un experto en la técnica a seleccionar agentes de ARNdh que se dirijan a la porción específica de un ARNm de *Serpina1* y que tengan la combinación específica de modificaciones de nucleótidos, como lo requieren las reivindicaciones modificadas. Además, no hay enseñanzas de ningún tipo en D1 y D2, cada uno solo o en combinación, que proporcionaría a un experto en la técnica una expectativa razonable de éxito de que tales agentes inhibirían de manera efectiva, potente y duradera la expresión de *Serpina1* con reducción de efectos fuera del objetivo como se demuestra en la descripción.

6.10. También se debe tener en cuenta que en base al gran número de modificaciones de nucleótidos enseñadas por D1 y D2, hay miles y miles de combinaciones posibles de tales modificaciones entre las que un experto en la técnica tendría que elegir para llegar a la invención reivindicada. Así, no se puede considerar obvio que se haya encontrado el agente específico y logrado el efecto técnico de la presente invención.

6.11. Como se discutió anteriormente, D1 y D2 no enseñan o sugieren los agentes de ARNdh específicos de las reivindicaciones en estudio y, además, no proporcionan ninguna motivación que lleve a un experto en la técnica a seleccionar las moléculas específicamente reivindicadas con una expectativa razonable de éxito.

6.12. Basado en este gran género que abarca un número infinito de posibles agentes de ARNdh dirigidos al gen *Serpina1*, un experto en la técnica no habría estado motivado ni habría esperado razonablemente que seleccionara los agentes de ARNdh específicos dirigidos al gen *Serpina1* y que tuvieran la combinación particular de modificaciones de nucleótidos según lo requieran las reivindicaciones de la presente solicitud.

6.13. Por lo tanto, debido a que hay miles de permutaciones a las que se enfrenta una persona con conocimientos ordinarios en la técnica, que no serían un número razonable para formar una expectativa razonable de éxito, los requisitos de un hallazgo de que ha habido un número finito de potenciales predecibles e identificados soluciones a la necesidad o problema reconocidos y

“el hallazgo de que un experto en la materia podría haber buscado las soluciones potenciales conocidas con una expectativa razonable de éxito” no se han cumplido en el presente caso. Por tanto, los agentes, composiciones y usos de ARNdh reivindicados no habrían sido obvios para un experto en la técnica basándose en las enseñanzas de las publicaciones citadas por el examinador.

6.14. Por consiguiente, D1 y D2, solos o en combinación, no enseñan o sugieren la invención específicamente reivindicada.

6.15. Además, se debe tener en cuenta que los solicitantes han demostrado en los ejemplos de la descripción, la preparación de agentes de ARNdh ejemplares dirigidos a una porción específica de un ARNm de *Serpina1* que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido (19-25 nucleótidos de longitud), formando una región bicatenaria y teniendo una combinación específica de modificaciones de nucleótidos como lo indican las reivindicaciones.

6.16. Por ejemplo, AD-77407 y AD-77412 se identificaron como agentes de ARNdc ejemplares que se dirigen a una porción específica de un ARNm de *Serpina1*, que tiene una modificación desestabilizadora térmica en la región semilla, es decir, un GNA en la posición 7 desde el extremo 5' del hebra antisentido, que tiene nucleótidos modificados 2'-F en las posiciones 2, 14 y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido y nucleótidos modificados 2'-F en las posiciones 7, 9, 10, y 11, o en las posiciones 7, 10 y 11 del extremo 5' de la hebra sentido, que preservó la actividad en el objetivo in vitro del agente mientras que redujo significativamente la actividad fuera del objetivo en comparación con el agente de ARNdh original, AD-61444 (ver, los Ejemplos 1 y 2, de la descripción, Tablas 1-3 y Figuras 1 y 2).

6.17. Además, como se muestra en las Figuras 3A-3B, una única administración subcutánea del ejemplo de agente dsRNA AD-77412 (que incluye una modificación desestabilizadora térmica) a primates no humanos no redujo el silenciamiento de *Serpina1* sino que, en cambio, silenció eficazmente *Serpina1* con similares niveles máximos de silenciamiento como molécula madre, AD-61444.

6.18. En base a todo lo anterior, está claro que D1 y D2, cada uno solo o en combinación, no enseñan o sugieren la invención reivindicada. Además, según las enseñanzas de D1 y D2, cada uno solo o en combinación, un experto en la técnica no se habría motivado ni habría esperado razonablemente que seleccionara la combinación específica de modificaciones requeridas por

las reivindicaciones, de las cuales se ha demostrado en los ejemplos de la descripción, inhiben de forma eficaz y potente la expresión de Serpina1 *in vitro* e *in vivo* al tiempo que mitigan los efectos fuera del gen blanco. Por tanto, los agentes y las composiciones de ARNdh reivindicados no habrían sido obvios para un experto en la técnica basándose en las enseñanzas de D1 y D2, cada uno solo o en combinación.

6.19. Por todo lo anteriormente expuesto, se debe tener en cuenta que la invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo.

7. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo 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 pliego reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones; y
- Pago por concepto de las modificaciones al pliego reivindicatorio.

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