

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

Asunto:	Solicitud No.:	NC2019/0005992
	Oficio No.:	507
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado del solicitante **ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 507**, 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 17 reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 1 a 20.
- En la reivindicación 21 (nueva reivindicación 1) ha sido modificado el preámbulo, esta modificación cuenta con pleno sustento en la antigua reivindicación 1 y en el capítulo descriptivo en la página 5 y 50-51.
- Se introdujeron las nuevas reivindicaciones 13 a 17 la cuales cuentan con pleno sustento en las páginas 197 – 196.
- Todas las reivindicaciones y dependencias fueron renumeradas para cumplir con las prácticas locales.

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

“COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1”.

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 Señor Examinador objeto la claridad de la antigua reivindicación 1 toda vez que no define un agente de ARN de doble hebra en términos de sus características técnicas esenciales. En este sentido, es oportuno aclarar a ese Despacho que basado en las enseñanzas del capítulo descriptivo de la presente solicitud y el conocimiento general en la técnica en el momento de la invención con respecto a la fabricación y el uso de las moléculas de ARNhd reivindicadas y las composiciones que comprenden dichas moléculas de ARNhd, un experto en la materia en la técnica comprendería fácilmente las características técnicas estructurales esenciales de los agentes de ARNhd reivindicados y encontraría que las reivindicaciones son claras y definitivas. Así mismo, Las enseñanzas en la descripción con respecto a la estructura y función de los agentes de ARNhd 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 ARNhd 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 ARNhd 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. Por lo tanto, las reivindicaciones requieren que los agentes de ARNhd comprendan:

- a) una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de doble hebra;
 - b) hebras sentido y antisentido que tienen longitudes específicas (es decir, cada una de las hebras sentido y antisentido tienen independientemente de 19 a 25 nucleótidos de longitud);
 - c) secuencias de nucleótidos de cadena con sentido y cadena antisentido específicas (es decir, una cadena con sentido que 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), y una cadena antisentido que comprende al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' – UUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGAC – 3' (SEQ ID NO: 419));
 - d) una combinación específica de modificaciones de nucleótidos (es decir, sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido comprenden una modificación de nucleótidos, donde la cadena antisentido comprende al menos una modificación térmicamente desestabilizadora de la región de doble cadena ubicada en la posición 4 a 8 de la 5'-extremo seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la cadena opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico, y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena con sentido comprenden un nucleótido modificación); y
 - e) conjugación específica a un ligando específico (es decir, la hebra sentido comprende un ligando ASGPR);
- La descripción da a conocer métodos para sintetizar tales ARNhd (ver, por ejemplo, página 49, líneas 31-34 de la especificación). Así mismo, el capítulo descriptivo proporciona modificaciones de nucleótidos que son adecuadas para su uso en los ARNhd reivindicados, incluidas modificaciones en los extremos, por ejemplo,

modificaciones en el extremo 5' (fosforilación, conjugación, enlaces invertidos) o modificaciones en el extremo 3' (conjugación, nucleótidos de ADN, enlaces invertidos, etc.); modificaciones de bases, p. ej., sustitución con bases estabilizadoras, bases desestabilizadoras o bases que se aparean con un repertorio ampliado de parejas, eliminación de bases (nucleótidos básicos) o bases conjugadas; modificaciones del azúcar (p. ej., en la posición 2' o 4') o sustitución del azúcar; y/o modificaciones de la columna vertebral, incluida la modificación o el reemplazo de los enlaces fosfodiéster (consulte, por ejemplo, la página 49, línea 34, hasta la página 55, línea 11 de la especificación.

- En consecuencia, la descripción proporciona enseñanzas con respecto a la estructura de tales agentes de ARNhd que se dirigen a una porción específica de un gen de *Serpina1*, incluidas enseñanzas extensas con respecto a modificaciones adecuadas, tales como "*modificaciones del extremo 5' (fosforilación, conjugación, ligamientos invertidos) o modificaciones del extremo 3' (conjugación, nucleótidos de ADN, ligamientos invertidos, etc.); modificaciones de bases, por ejemplo, reemplazo por bases estabilizantes, bases desestabilizantes o bases que se aparean con un repertorio expandido de miembros, eliminación de bases (nucleótidos abásicos) o bases conjugadas; modificaciones con azúcares (por ejemplo, en la posición 2' o en la posición 4') o reemplazo del azúcar; y/o modificaciones del esqueleto, incluyendo la modificación o el reemplazo de los enlaces fosfodiéster*" (páginas 96 a 106 de la descripción).
- Además, y como se discutió en detalle anteriormente, la descripción proporciona extensas enseñanzas 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 las páginas 116 hasta 122 de la descripción).
- La descripción también proporciona enseñanzas con respecto a las posiciones adecuadas dentro de los agentes de ARNhd 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 memoria descriptiva del solicitante proporciona enseñanzas sobre modificaciones de ligando adecuadas de los ARNhd de la invención, incluidos numerosos ejemplos de conjugados de carbohidratos adecuados que se pueden usar para modificar el agente de ARNhd de la invención, enseñanzas sobre enlazadores adecuados que se pueden usar para conjugar un ligando a un agente de ARNhd de la invención (página 155 - 158), y la estructura química específica de derivados de GalNAc adecuados para usar en la modificación de los ARNhd reivindicados.
- Adicionalmente, la descripción también proporciona la función de tales agentes de ARNhd y, además, el Solicitante ha demostrado en los ejemplos prácticos de la descripción que los agentes de ARNhd que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones y que tienen las características estructurales específicas reclamadas en el capítulo reivindicatorio (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 ARNhd 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 este sentido, es importante aclarar que tal y como se mencionó en el numeral anterior, las reivindicaciones en mención ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio.

- El señor Examinador afirma que la reivindicación 4 carece de concisión porque reclama un agente ARNhd en donde todos los nucleótidos de la hebra sentido y todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados, información contenida en la reivindicación 1. En conexión con la anterior objeción se aclara que antes de las modificaciones sobre la reivindicación 1 presentadas previamente, la reivindicación 1 (de la que dependía la reivindicación 4) reclama que sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido comprendieran una modificación de nucleótidos. La reivindicación 4 reclama que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido comprendieran una modificación de nucleótido. Como se enseña explícitamente en la página 93 de la memoria descriptiva, el término “*sustancialmente todos los nucleótidos están modificados*” se refiere a los nucleótidos de una cadena sentido y/o una cadena antisentido en la que todos los nucleótidos están en gran parte, pero no totalmente modificados. En otras palabras, una cadena con sentido y/o una cadena antisentido en la que “*sustancialmente todos los nucleótidos están modificados*” significa que no más de 5, 4, 3, 2 o 1 de los nucleótidos son nucleótidos sin modificar (es decir, no comprenden una modificación de nucleótidos). Por lo tanto, en contraste con las afirmaciones del Examinador, la reivindicación 4 no incluye la información contenida en la reivindicación 1 porque requiere que todos los nucleótidos comprendan una modificación, lo que limita aún más la reivindicación 1.
- En vista de las enseñanzas explícitas y específicas en la descripción, con el conocimiento general en la técnica en el momento de la invención y el lenguaje sencillo de las reivindicaciones, una persona con conocimientos ordinarios en la técnica consideraría que la reivindicación 4 es clara y definida. No obstante, la reivindicación 4 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio, lo que hace que esta objeción sea discutible. En consecuencia, se solicita al Examinador retirar esta objeción.
- El Examinador afirma que las reivindicaciones 1, 10 y 13 no son claras, porque contienen los errores tipográficos “dl”, “externo” y “nuclótido”. Se sugiere reemplazar por “del”, “extremo” y “nucleótido”. En conexión con la objeción se advierte al Despacho que las reivindicaciones en mención ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio.

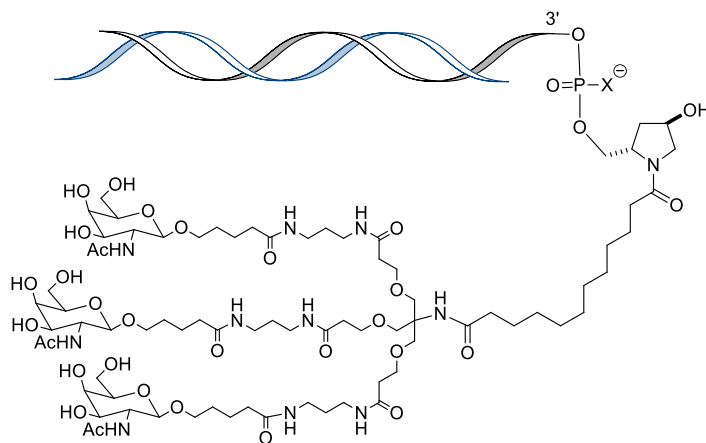
- El Examinador afirma que la reivindicación 13 no es clara, porque contiene las siguientes afirmaciones “(...) todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación de nucleótido seleccionada del grupo que consiste de una modificación térmica desestabilizante, una modificación 2'-fluoro (...)” y “(...) todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación de nucleótido seleccionada del grupo que consiste de una modificación 2'-fluoro (...)”, información que se contradice con las propiedades descritas en las reivindicaciones 1, 5 y 6. Se recomienda realizar las aclaraciones pertinentes. En relación con esta objeción, se aclara al Despacho que, con base en el lenguaje sencillo de las reivindicaciones, las enseñanzas en la descripción y el conocimiento general en la técnica en el momento de la invención, una persona con conocimientos ordinarios en la técnica consideraría que la reivindicación 13 es clara. Como se discutió anteriormente, antes de las modificaciones hechas sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, la reivindicación 1 (de la cual dependía la reivindicación 13) reclama que sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena con sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido comprendieran una modificación de nucleótido, es decir, no más más de 5, 4, 3, 2 o 1 de los nucleótidos son nucleótidos no modificados (es decir, no comprenden una modificación de nucleótido) (ver página 96 de la descripción).
- La reivindicación 5 (que también era dependiente de la reivindicación 1) especificaba que, de prácticamente todos los nucleótidos modificados en la cadena antisentido, los nucleótidos en las posiciones 2, 14 y 16 del extremo 5' son nucleótidos modificados 2'-F. De manera similar, la reivindicación 6 (que también era dependiente de la reivindicación 1) especificaba que, de prácticamente todos los nucleótidos modificados en la cadena con sentido, los nucleótidos en las posiciones 7, 9, 10 y 11 del extremo 5' son 2'-F nucleótidos modificados. Por otro lado, antes de las modificaciones al nuevo capítulo reivindicatorio, la reivindicación 13, al igual que la reivindicación 4, especificaba que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido comprenden una modificación de nucleótidos, limitando así las reivindicaciones 1, 5, y 6.

- La reivindicación 13 limita aún más las reivindicaciones 1, 5 y 6 al especificar el tipo específico de todas las modificaciones de nucleótidos que requieren que todos los nucleótidos de la cadena antisentido comprendan una modificación de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en una modificación térmicamente desestabilizadora, un 2' -F y una modificación 2'-OMe y todos los nucleótidos de la cadena con sentido comprenden una modificación de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en una modificación 2'-F y una modificación 2'-OMe, no solo eso, de los sustancialmente todos los nucleótidos modificados en la cadena antisentido, los nucleótidos en las posiciones 2, 14 y 16 del extremo 5' son nucleótidos modificados 2'-F (según lo requiere la reivindicación 5) o que, de los nucleótidos sustancialmente todos modificados en el sentido cadena, los nucleótidos en las posiciones 7, 9, 10 y 11 desde el extremo 5' son nucleótidos modificados en 2'-F (según lo reclamado en la reivindicación 6). Como se ha descrito previamente, en vista de las enseñanzas explícitas y específicas anteriores en la descripción, el conocimiento general en la técnica y el lenguaje sencillo del capítulo descriptivo, una persona con conocimientos medios en la técnica consideraría que la reivindicación 13 es clara.
- No obstante, la reivindicación 13 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio, lo que hace que esta objeción sea discutible. En consecuencia, se solicita al señor Examinador dar por superada esta objeción.
- El señor Examinador objetó las antiguas reivindicaciones 20, 23 y 24 por supuesta falta de concisión, toda vez que reclaman materia previamente reclamada en las reivindicaciones 1, 22 y 21 respectivamente. Como se describió previamente, las reivindicaciones objetadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Sin embargo es importante resaltar que, como se discutió previamente, antes de las modificaciones hechas sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, la reivindicación 1 (de la cual dependía la reivindicación 20) reclama que **sustancialmente** todos los nucleótidos de la cadena con sentido y **sustancialmente todos** los nucleótidos de la cadena antisentido comprendieran una modificación de nucleótido, es decir, no más más de 5, 4, 3, 2 o 1 de los nucleótidos son nucleótidos no modificados (es decir, no comprenden una modificación de nucleótido) (página 96). Además, la reivindicación 1 no especificó los

tipos de modificaciones de nucleótidos que estaban contenidos en sustancialmente todos los nucleótidos modificados de la cadena sentido y antisentido, solo que la cadena antisentido comprendía una modificación térmicamente desestabilizadora. Además, la reivindicación 1 reclama que la hebra sentido comprendiera al menos 19 nucleótidos contiguos que difieran en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' - CUUCUUA AUGAUUGAACAAAA - 3' (SEQ ID NO: 417) y la hebra antisentido comprendiera al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' - UUUUGUUC AAUCAUUAAGAAGAC - 3' (SEQ ID NO: 419).

- La reivindicación 21 (nueva reivindicación 1) reclama que la cadena con sentido que comprende la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaa - 3' (SEQ ID NO: 33) y la hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos 5' - usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc - 3' (SEQ ID NO: 34). Por su parte, La reivindicación 22 reclama que la cadena con sentido que comprende la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaaL96 – 3' (SEQ ID NO: 35) y la hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos 5' – usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc – 3' (SEQ ID NO: 34).
- La reivindicación 20, dependiente de la reivindicación 1 que reclama que la hebra sentido comprenda al menos 19 nucleótidos contiguos que difieran en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' - CUUCUUA AUGAUUGAACAAAA - 3' (SEQ ID NO: 417) y la hebra antisentido comprenda al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' – UUUUGUUC AAUCAUUAAGAAGAC – 3' (SEQ ID NO: 419), la reivindicación 1 limitada especificando las secuencias de nucleótidos específicos no modificados de la cadena sentido y la cadena antisentido (es decir, la cadena con sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - CUUCUUA AUGAUUGAACAAAA - 3' (SEQ ID NO: 417) y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - UUUUGUUC AAUCAUUAAGAAGAC - 3' (SEQ ID NO: 419).

- Por su parte, la reivindicación 23, que dependía de la reivindicación 22 reclama que la hebra con sentido comprenda la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaaL96 - 3' (SEQ ID NO: 35) y la hebra antisentido comprenda la secuencia de nucleótidos 5' - usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc - 3' (SEQ ID NO: 34), la reivindicación 22 ha sido limitada para reclamar que la hebra sentido consista en la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaaL96 - 3' (SEQ ID NO: 35) y la hebra antisentido consista en la secuencia de nucleótidos 5' - usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc - 3' (SEQ ID NO: 34).
- Así mismo, la reivindicación 24, dependiente de la reivindicación 1 o 20, limitaba aún más las reivindicaciones 1 y 20 especificando la secuencia de nucleótidos modificada específica de las cadenas sentido y antisentido y reclamando además que la cadena sentido esté conjugada con un ligando específico (es decir, la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaa - 3' (SEQ ID NO: 33) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc - 3' (SEQ ID NO: 34), y donde el 3'- el extremo de la hebra sentido se conjuga con un ligando como se muestra en el siguiente esquema:



en donde X es O o S.

En vista de las enseñanzas explícitas y específicas anteriores en la descripción de la presente solicitud, el conocimiento general en la técnica en el momento de la invención y el lenguaje sencillo de las reivindicaciones, una persona con conocimientos ordinarios en la técnica encontrará las reivindicaciones 20, 23 y 24 ser claro y que de ninguna

manera reclaman la misma materia. Por tanto, se solicita al Examinador dar por superada la objeción a la luz de las modificaciones hechas sobre el nuevo capítulo reivindicatorio.

- El Examinador afirma que la reivindicación 26 no es clara *“la célula aislada en donde el agente de ARNhd de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23”*, la cual se encuentra mal redactada, porque no indica correctamente la relación entre la célula y el agente ARNhd. En conexión con la objeción, se aclara a ese Despacho que la reivindicación en mención ha sido modificada de acuerdo con la sugerencia del Examinador.
- El señor Examinador afirma que las reivindicaciones 30 – 32 carecen de claridad toda vez que reclaman una composición farmacéutica que contiene una solución amortiguadora dependiente de la reivindicación 27, la cual indica que la composición contiene una solución no amortiguadora y en su opinión se contradicen en la información reivindicada. Se aclara al señor Examinador que la reivindicación 27, de la que dependen las reivindicaciones 30 – 32, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente de ARNhd de la invención. La antigua reivindicación 27 NO especifica que la composición farmacéutica contenga una solución no tamponada. Por lo tanto, un experto en la materia encontraría fácilmente la reivindicación 30 dependiendo de la reivindicación 27 y especificando que el agente de ARNhd está presente en una composición farmacéutica no tamponada y la reivindicación 32 también dependiendo de la reivindicación 27 y especificando que el agente ARNhd está presente en una composición farmacéutica tamponada.

De acuerdo con los argumentos expuestos a lo largo de este numeral y a la luz de las modificaciones hechas al nuevo capítulo reivindicatorio, se solicita amablemente a ese Despacho que se den por superadas las objeciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio.

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 solitud con respecto a la fabricación y el uso de las moléculas de ARNhd reivindicadas y las composiciones que comprenden tales moléculas de ARNhd, 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 ARNhd reivindicadas y las composiciones que comprenden tales moléculas de ARNhd sin experimentar indebidamente. Como es evidente, las enseñanzas en la descripción respecto a la estructura y función de los agentes de ARNhd reivindicados, discutidos en detalle anteriormente, respaldan suficientemente la invención reivindicada.

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 ARNhd 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 ARNhd 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 ARNhd 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 ARNhd 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 ARNhd 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 extensas enseñanzas 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 ARNhd 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 ARNhd y, además, el Solicitante ha demostrado en los ejemplos prácticos que los agentes de ARNhd que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones y que tienen las características estructurales específicas reclamadas 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 ARNhd 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 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.

No obstante, aunque de ninguna manera acepta esta objeción y únicamente con el interés de acelerar el procesamiento de la solicitud, las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en este documento han hecho que esta objeción sea discutible. Específicamente, las reivindicaciones se han modificado para que se dirijan generalmente a agentes de ARNhd que tienen secuencias de nucleótidos de cadena sentido y antisentido específicamente modificadas (incluida una modificación térmicamente desestabilizadora ubicada en la posición 7 desde el extremo 5' de la cadena antisentido (en la región semilla) y conjugación específica a un ligando específico.

Específicamente, la antigua reivindicación 21, y las reivindicaciones dependientes de la misma, están dirigidas a agentes de ARNhd que comprenden una cadena sentido y una cadena antisentido, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaa - 3' (SEQ ID NO: 33) y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' – usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc – 3' (SEQ ID NO: 34), en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C , y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA), y en el que la cadena con sentido está conjugada con un ligando que es uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado bivalente o trivalente.

Por lo anterior, se solicita dar por superada la objeción hecha sobre el capítulo descriptivo.

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. Como se ha discutido a lo largo de este memorial, la reivindicación 21 (nueva reivindicación 1) y sus dependientes reclaman agentes de ARNhd que tienen secuencias de nucleótidos de cadena sentido y antisentido específicamente modificadas (incluida una modificación térmicamente desestabilizadora ubicada en la posición 7 desde el extremo 5' de la cadena antisentido (en la región semilla) y conjugación específica a un ligando específico.

6.4. De manera particular, la nueva reivindicación 1 y sus dependientes están dirigidas a un agente de ARN de doble cadena (ARNhd) que inhibe la expresión de un gen inhibidor de la serina peptidasa, clado A, miembro 1 (Serpina1), que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una región de doble cadena, en la que la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaa - 3' (SEQ ID NO: 33) y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - usUfsuuqu(Tgn)caaucaUfuAfaqaagsasc - 3' (SEQ ID NO : 34), donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA), y en el que la cadena con sentido está conjugada con un ligando que es

uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado bivalente o trivalente.

6.5. En particular, la invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los agentes de ARNhd 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 7 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 ARNhd 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 ARNhd 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).

6.6. 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)

6.7. Con respecto a las enseñanzas específicas de las referencias citadas por el Examinador, aunque D1 y D2 (ambos documentos corresponden a trabajos del mismo solicitante), describen y permiten plenamente la amplitud de las invenciones divulgadas y reivindicadas en ellas, D1 y D2 no enseña ni sugiere agentes de ARNhd dirigidos a una porción específica de Serpina1 y que tengan una combinación particular de modificaciones de nucleótidos, incluida al menos una modificación térmicamente desestabilizadora ubicada en la posición 4 a 8 desde el extremo 5' de la hebra antisentido, según lo reclamado por las reivindicaciones modificadas.

6.8. Además, no hay enseñanzas en D1 y D2, solos o en combinación que lleven a un experto en la materia a seleccionar agentes de dsRNA dirigidos a la porción específica de un mRNA de Serpina1 y que tienen la combinación específica de modificaciones de nucleótidos, según lo reclamado actualmente en el nuevo pliego reivindicatorio. Además, no hay

enseñanzas de ningún tipo en donde D1 y D2, solos o en combinación, que proporcionen a un experto en la técnica una expectativa razonable de éxito de que dichos agentes inhibirían de manera efectiva, potente y duradera la expresión de Serpina1 con reducción efectos fuera del objetivo como se demuestra en la descripción.

6.9. 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 posibles combinaciones 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.

6.10. Como se discutió anteriormente, los documentos D1 y D2 no enseñan ni sugieren los agentes de ARNhd 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.

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

6.12. 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 ARNhd reivindicados no habrían sido obvios para un experto en la técnica basándose en las enseñanzas de las publicaciones citadas por el examinador.

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

6.14. Además, se debe tener en cuenta que los solicitantes han demostrado en los ejemplos de la descripción, la preparación de agentes de ARNhd 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.

6.15. Por ejemplo, AD-77407 y AD-77412 se identificaron como agentes de ARNhd 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 ARNhd original, AD-61444 (ver, los Ejemplos 1 y 2, de la descripción, Tablas 1-3 y Figuras 1 y 2).

6.16. Además, como se muestra en las Figuras 3A-3B, una única administración subcutánea del ejemplo de agente ARNhd 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.

6.17. En consecuencia, la invención actualmente reclamada se basa en el descubrimiento del Solicitante de agentes de ARNhd que modulan la expresión de los genes de *Serpina1*, y tienen una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, 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 ARNhd responsable del reconocimiento de la diana, son

sorprendentemente más efectivos para mediar la interferencia de ARN que un agente de ARNhd 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).

6.18. 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 reclamadas 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 ARNhd 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 17 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.

PDB