

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2018/0006590**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: ***“KIT QUE COMPRENDE UN IRNA DE DOBLE HEBRA COMO INHIBIDOR DE LA EXPRESIÓN DE SERPINC1”***

Solicitante: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **18536** notificado electrónicamente el 29 de noviembre de 2021 y para el cual solicité prórroga de manera oportuna, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al Título

El examinador ha indicado que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo la recomendación del examinador, se informa que el título se ha modificado para recitar: ***“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN ARN DE DOBLE CADENA INHIBIDOR DE LA EXPRESIÓN DE SERPINC1”***.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por nueve (9) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 4 a 18, 24 y 25.
- El nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra soportado tanto en las reivindicaciones anteriores como en la descripción inicialmente presentada tal como se indica a continuación:

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

Nueva Reivindicación	Soporte en Anterior Reivindicación	Soporte en descripción PCT (página:línea)
1	1	2:27-31 y 14:1-5; Reivindicaciones 1, 5, 6, 30, 31, and 35
2	18	76:11-9; Reivindicación 34
3	2	Reivindicación 5
4	3	Reivindicación 6
5	19	Reivindicación 37
6	20	Reivindicación 38
7	21	Reivindicación 39
8	22	Reivindicación 40
9	23	Reivindicación 41

- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

3. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

De conformidad con las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones son claras y concisas.

- El examinador ha alegado que la reivindicación 1 carece de claridad. En particular, el examinador ha encontrado que la reivindicación 1 no establece “i) el blanco al cual se dirige el ARNbc (...), ii) las secuencias específicas (con su respectivo SEQ ID NO) de las cadenas sentido y antisentido, iii) las modificaciones particulares de cada uno de los nucleótidos y, iv) el ligando conjugado en el extremo 3’ de la cadena sentido”. En dicho respecto, el solicitante manifiesta que únicamente con el fin de acelerar el trámite, la reivindicación 1 se modificó para indicar que la molécula de ARNbc inhibe la expresión de *SERPINC1*. La reivindicación 1 también se modificó para enumerar las secuencias y modificaciones de la molécula de ARNbc, así como la estructura del ligando conjugado con el extremo 3' de la cadena sentido de la molécula de ARNbc. De este modo, respetuosamente se solicita el retiro de la objeción en cuestión.

- El examinador ha indicado que la reivindicación 1 carece de claridad porque el uso indicado (es decir, *“para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en un paciente con hemofilia A o hemofilia B”*) *“no es una característica técnica que define la invención”*. En respuesta a ello, el solicitante señala que este *“uso”* de la molécula de ARNbc no se menciona en las nuevas reivindicaciones. De este modo, respetuosamente se solicita el retiro de la objeción en cuestión.
- El examinador ha señalado que las reivindicaciones 1, 15 y 16 *“no son claras porque indican diferentes secuencias para referirse a la misma SEQ ID NO: 15”*. Ante ello, se informa que se modificó la reivindicación 1 y se cancelaron las reivindicaciones 15 y 16. De este modo, respetuosamente se solicita el retiro de la objeción en cuestión.
- El examinador ha indicado que *“[l]a reivindicación 18 no es clara porque contiene un error al señalar que la cadena sentido consiste en la secuencia GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuUfuCfaAf, que difiere de la indicada previamente en la reivindicación 17 para la misma secuencia (SEQ ID NO: 13)”*. En dicho respecto, se informa que se modificó la reivindicación 18 a fin de subsanar la objeción en cuestión.

De este modo, la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Nivel inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 07 de diciembre de 2015.

En esta oportunidad se han citado los documentos WO 2015/175510 (D1) y Akinc, A., et al. (D2).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

En particular, el examinador considera que:

“(...) el incluir una cantidad de ARNbc de aproximadamente 70 mg en una composición, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la administración de un RNAi denominado ALN-AT3 (también conocido como AD-57213) que tiene una ED50 (...) de aproximadamente 1 mg/kg (Pág. 1, Párr. 2), lo que implica que, para una persona con un peso promedio de 70 kg, la cantidad requerida es de 70 mg. Asimismo, el documento sugiere la

aplicabilidad de la administración de esta molécula a personas con hemofilia (Pág. 2, Párr. 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una cantidad de aproximadamente 70 mg del RNAi del documento D2 en la composición divulgada en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. Más aún cuando el documento D1 ya sugiere la administración de una dosis de 1 mg/kg de la molécula AD-57213 (Pág. 89, ejemplo 1)".

Las nuevas reivindicaciones se refieren a una composición farmacéutica de dosis única que comprende **50 mg o 80 mg** de una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de *SERPINC1*. D1 y D2 no destruyen el nivel inventivo de las nuevas reivindicaciones al menos por la siguiente razón:

D1 y D2 NO sugieren una composición farmacéutica de dosis única que comprenda 50 mg o 80 mg de la molécula de ARNbc recitada

(i) Una composición farmacéutica de dosis única que comprende una cantidad fija de la molécula de ARNbc recitada es un avance significativo y notable en comparación con la divulgación de D1 y D2

Las dosis identificadas por el examinador en D1 y D2 (es decir, "1 mg/kg") no son cantidades **fijas** de una molécula de ARNbc (es decir, 50 mg o 80 mg). En cambio, son dosis **basadas en el peso**. Una cantidad fija significa que se usa la misma cantidad de la molécula de ARNbc reivindicada para todos los sujetos, independientemente del peso del sujeto. Por el contrario, las dosis basadas en el peso en D1 y D2 requieren primero determinar el peso del sujeto y luego usar el peso del sujeto para determinar la dosis adecuada. No todos los fármacos pueden administrarse a sujetos en una cantidad fija. No hay divulgaciones en D1 o D2 que indiquen que la molécula de ARNbc mencionada deba administrarse como una cantidad fija a un sujeto que tiene hemofilia A o B, independientemente del peso del sujeto.

Bajo el régimen habilitado por la presente invención reivindicada, cada composición farmacéutica de dosis única comprende una cantidad fija del ARNbc que se puede administrar a los pacientes independientemente de su peso. No es necesario medir el peso de un paciente, que no solo varía entre los pacientes, sino que también puede fluctuar de vez en cuando para un paciente determinado. Esta simplificación reduce significativamente el tiempo y los recursos involucrados en la administración del medicamento. También reduce significativamente la posibilidad de errores resultantes de errores de cálculo y medición.

Por lo tanto, la capacidad de suministrar una composición farmacéutica de **dosis única** que comprende la molécula de ARNbc recitada, como se describe en las nuevas reivindicaciones, representa un avance sustancial y notable en el manejo de la hemofilia sobre D1 y D2.

(ii) D1 y D2 no enseñan la fabricación de una composición farmacéutica de dosis única que comprende una cantidad fija de 50 mg o 80 mg de la molécula de ARNbc recitada

Teniendo en cuenta D1 y D2, un experto en la técnica no estaría motivado para fabricar una composición farmacéutica de **dosis única** que comprenda una **cantidad fija** de la molécula de ARNbc mencionada que se puede usar directamente en los pacientes. No habría tenido sentido para Él/Ella hacerlo. Según las enseñanzas de D1 y D2, sería necesario administrar una dosis diferente para cada paciente individual en función de su peso. Por el contrario, los presentes inventores han hecho el inesperado descubrimiento de que una composición que comprende 50 o 80 mg de la molécula de ARNbc recitada puede usarse para tratar la hemofilia A o B en pacientes independientemente de su peso. Por lo tanto, D1 y D2 no enseñan ni sugieren una composición farmacéutica de **dosis única** que comprenda **50 mg** o **80 mg** de la molécula de ARNbc mencionada, como se menciona en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud.

Además, el solicitante no está de acuerdo con la conclusión del examinador de que el Ejemplo 1 (pág. 89) de D1 “*sugiere*” la administración de la molécula de ARNbc recitada en una dosis de 1 mg/kg. El examinador parece haber pasado por alto el amplio lenguaje genérico en D1 (véase, por ejemplo, página 6, línea 16, “*aproximadamente de 0,01 mg/kg a aproximadamente de 0,5 mg/kg*”), o, de hecho, que el Ejemplo 1 de D1 revela varias dosis basadas en el peso además de 1 mg/kg (página 89, líneas 4-7). Adicionalmente, el pasaje citado por el examinador en D2, que está relacionado con la ED₅₀ de la molécula de ARNbc mencionada en ratones, no sugeriría directamente que la molécula de ARNbc recitada se administre en una dosis de 1 mg/kg a un ser humano. Como tal, una persona experta en la técnica no habría estado motivada para seleccionar la dosis única basada en el peso de 1 mg/kg según las enseñanzas de D1 y D2 para llegar a las cantidades fijas enumeradas en las reivindicaciones.

Dado el amplio lenguaje genérico en D1 (es decir, aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg) y el rango de pesos corporales en la población general, una persona con experiencia ordinaria en la técnica no habría sido capaz de predecir la cantidad de la molécula de ARNbc en una “*composición farmacéutica de dosis única*” apropiada. No hubiera sido obvio seleccionar las dos dosis únicas (es decir, **50 mg** y **80 mg**) requeridas por las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud. Por lo tanto, la selección de las dosis únicas reivindicadas es inventiva en vista de D1 y D2.

Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones no carecen de inventiva sobre D1 y D2. D1 y D2 no enseñan ni sugieren una composición farmacéutica de **dosis única** que comprenda **50 mg** o **80 mg** de la molécula de ARNbc recitada.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 9 presentadas junto con este memorial. Por lo tanto, la invención no es obvia en vista de las divulgaciones de los documentos D1 y D2, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación.

5. **Conclusión**

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por nueve (9) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P4888

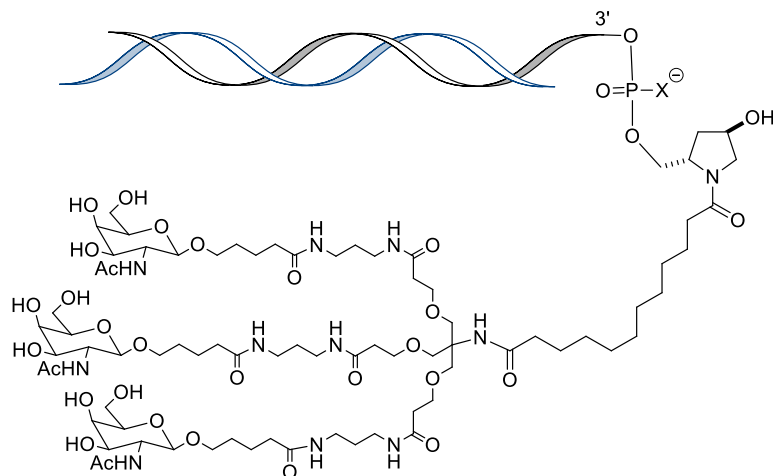
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de dosis única que comprende 50 mg o 80 mg de una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de *SERPINC1*,

en donde la molécula ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido,

en donde la cadena sentido comprende la secuencia 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO:13) y la cadena antisentido comprende la secuencia 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO:14), en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-flúor A, C, G y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato; y

en donde un ligando se conjuga con el extremo 3' de la cadena sentido como se muestra en el siguiente esquema:



, en donde X es O.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde la secuencia de la cadena sentido consiste en SEQ ID NO:13 y la secuencia de la cadena antisentido consiste en SEQ ID NO: 14.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende 50 mg de la molécula de ARNbc.

4. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende 80 mg de la molécula de ARNbc.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición comprende una solución no tamponada.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde la solución no tamponada es salina o agua.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición comprende una solución tampón.
8. La composición de la reivindicación 7, en donde la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.
9. La composición de la reivindicación 7, en donde la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0006590
Recibo: 22-27597
Fecha: 01/04/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 656162
CUS: 1393555266

Patente PCT

KIT QUE COMPRENDE UN IRNA DE DOBLE HEBRA COMO INHIBIDOR DE LA EXPRESIÓN DE SERPINC1

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000