

Doctora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2020/0005135**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *"Oligonucleótidos para la reducción de la expresión del virus de hepatitis B"*.

Solicitante: Dicerna Pharmaceuticals, Inc.

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 654. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D. C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Observaciones del Examinador

1.1 Título

El examinador establece que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en las reivindicaciones.

Con el objeto de atender a la anterior observación y siguiendo con la sugerencia del examinador se presenta el siguiente título: "OLIGONUCLEÓTIDOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS B".

De esta forma se da por superada la anterior observación.

1.2 Reivindicaciones

- El examinador afirma lo siguiente:

"La reivindicación 1 no es clara, porque se evidencia que el oligonucleótido antisentido de la solicitud comprende las características estructurales definidas en las reivindicaciones 2 a 6.....(....)....Se recomienda incluir la estructura del nucleótido 5' de la cadena antisentido y la estructura del motivo -GAAA descritas en las reivindicaciones 2, 6 y 7".

"La reivindicación 7 no es concisa, porque describe características de un oligonucleótido de cadena sentido de SEQ ID NO: 8, donde la secuencia -GAAA- comprende la estructura contenida en la reivindicación y la cadena antisentido de SEQ ID NO: 5.1 tiene una segunda estructura contenida en la reivindicación, información previamente descrita en las reivindicaciones 1 a 6. Se sugiere incluir todas las estructuras enlazadas en las cadenas sentido y antisentido descritas en la reivindicación independiente y unificar las reivindicaciones 1 a 7".

"Las reivindicaciones 9 y 16 no son claras, porque caracterizan la composición por contener un contraión. Sin embargo, no se describe la naturaleza del contraión. Se recomienda definir el contraión".

"Las reivindicaciones 1, 13, 14, 15, 21 y 22 no son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente un oligonucleótido de cadena doble los cuales comprenden el mismo alcance o alcances que se superponen. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y en el caso de contener otras modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes".

"Las reivindicaciones 21 y 22 no son claras, porque definen un oligonucleótido de cadena doble en términos de elementos de la descripción al indicar como se muestra en la FIG. 19A. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas, figuras u otros elementos de la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar dichas referencias".

"La reivindicación 24 no es clara, porque define un método in vitro por: "comprendiendo el método suministrar a (...)", lo cual no se encuentra bien redactado. Además, define el método por una única característica. Por lo tanto, se sugiere corregir la redacción y realizar las aclaraciones pertinentes respecto al método reivindicado".

1.2.1 Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 presento un pliego reivindicatorio modificado conformado por **20** reivindicaciones.

El pliego reivindicatorio modificado se encuentra totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

Hacemos notar que las reivindicaciones 1-8 del pliego reivindicatorio modificado corresponden a las reivindicaciones 1-8 aceptadas en la solicitud de patente europea correspondiente. Para su referencia, se adjunta una copia de las reivindicaciones aceptadas en la solicitud de europea.

También observamos que las reivindicaciones 9-10 de la modificación corresponden a las reivindicaciones 1-2 de la correspondiente patente de EE.UU. N.º 10.799.524, y que la reivindicación 11 de la modificación que cita la fórmula de la FIG. 19A corresponde a la reivindicación 1 de la patente estadounidense número 11.052.104. Las reivindicaciones 12 a 18 de la modificación se refieren a las reivindicaciones de composición, que corresponden a las reivindicaciones de composición de las patentes de EE.UU. números 10.799.524 y 11.052.104. Para su referencia, se adjuntan copias de las reivindicaciones de las patentes estadounidenses.

Las reivindicaciones 19-20 del pliego reivindicatorio modificado mencionan métodos *in vitro*, que están permitidos en la solicitud de patente europea y otorgados en las patentes de EE.UU.

El nuevo pliego reivindicatorio comprende dos (2) reivindicaciones independientes: las reivindicaciones 1 y 9.

Hacemos notar a su Despacho que en la página 71 de la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelos de utilidad¹ se menciona que aunque en la mayoría de los casos es más claro tener una reivindicación independiente de producto y una de proceso, también se menciona que la solicitud de patente puede contener más de una reivindicación independiente.

Aclaremos al examinador que en este caso en particular es correcto presentar dos reivindicaciones de producto ya que ninguna de las reivindicaciones 1 y 9 puede depender una de la otra.

1.3 Descripción

Su Despacho afirma que el capítulo descriptivo de la solicitud, no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

d) una reseña a los dibujos (si es el caso)

e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes

Esta Oficina informa que, se evidencian las siguientes inconsistencias en la descripción:

Los cuadros 1 a 3 referencian los oligonucleótidos HBV-0217, HBV-0219, HBV-0254, HBV-0255 y HBV-0258, los cuales carecen de identificadores de secuencia (SEQ ID NO.). Además, el solicitante refiere la secuencia ACAANAAUCCUCACAAUAA (SEQ ID NO: 6)

¹ GUIA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD , SIC, Bogotá, 2014.

(Pág. 3, ln. 19), la cual no corresponde con la secuencia contenida en el listado de secuencias (uuauugugaggauuuugucgg), las secuencias descritas por el solicitante como SEQ ID NOs. 5,1 y 8,1 no se encuentran contenidas en el listado de secuencias, la SEQ ID NO: 8 GACAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC descrita en el capítulo reivindicatorio, no corresponde con la secuencia divulgada en el listado de secuencias. Por último, se notifica que la SEQ ID NO 8 del listado de secuencias contiene la letra n. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

1.3.1 Respuesta a las observaciones del examinador

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 presento modificación en:

- La memoria descriptiva
- Listado de secuencias
- Figuras

Las modificaciones efectuadas cumplen a cabalidad con el artículo 34 de la Decisión 486, es decir, dicha modificación no implica una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

- El examinador podrá notar que la descripción modificada comprende los identificadores de secuencia (SEQ ID NO) en las tablas 1-3, y la tabla 3 ahora se muestra en las figuras modificadas como Figura 20.
- El examinador podrá notar que la secuencia ACAANAAUCCUCACAAUAA (SEQ ID NO: 6) (Pág. 3, ln. 19), se modificó a SEQ ID NO: 7.
- Su Despacho también podrá notar que la SEQ ID NO: 5.1 se modificó a SEQ ID NO: 6, y que SEQ ID NO: 8.1 se modificó a SEQ ID NO: 10.

- El examinador podrá notar que la SEQ ID NO: 8 en las reivindicaciones se modificó a SEQ ID NO: 9 y es consistente con el listado de secuencias modificado.
- El examinador menciona que la SEQ ID NO 8 del listado de secuencias contiene la letra n. Aclaremos a su Despacho que con las modificaciones hechas a la descripción se supera esta observación.

En particular se presenta modificación a las páginas 1, 3,4,8,9,13,23,24,27,49,50, y 51 de la memoria descriptiva de la siguiente forma:

- Se añade la sección de “REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS” inmediatamente después del título para incorporar por referencia el presente archivo txt del Listado de Secuencias;
- Se agregan identificadores de secuencia en las Tablas 1 y 3.
- La Tabla 2 se elimina de la descripción y se agrega en las figuras modificadas con identificadores de secuencia como FIG. 20; adicionalmente, se agrega una breve descripción de la fig. 20 en la presente descripción, y se modifica el término “Tabla 2” en el párrafo original por “FIG. 20”;
- los identificadores de secuencia en la descripción original se modifican de la siguiente manera para ser consistentes con el archivo txt de Listado de Secuencias:

Identificadores de secuencia en la descripción original	Identificadores de secuencia en la descripción modificada
SEQ ID NO. 5.1	SEQ ID NO. 6
SEQ ID NO. 6	SEQ ID NO. 7
SEQ ID NO. 7	SEQ ID NO. 8
SEQ ID NO. 8	SEQ ID NO. 9
SEQ ID NO. 8.1	SEQ ID NO. 10
SEQ ID NO. 9	SEQ ID NO. 11
SEQ ID NO. 10	SEQ ID NO. 12
SEQ ID NO. 11	SEQ ID NO. 13
SEQ ID NO. 12	SEQ ID NO. 14

SEQ ID NO. 13	SEQ ID NO. 15
SEQ ID NO. 14	SEQ ID NO. 16
SEQ ID NO. 15	SEQ ID NO. 17
SEQ ID NO. 16	SEQ ID NO. 18
SEQ ID NO. 17	SEQ ID NO. 19
SEQ ID NO. 18	SEQ ID NO. 20
SEQ ID NO. 19	SEQ ID NO. 21
SEQ ID NO. 20	SEQ ID NO. 22
SEQ ID NO. 21	SEQ ID NO. 23
SEQ ID NO. 22	SEQ ID NO. 24

La descripción modificada que ahora se presenta no agrega materia nueva.

- Listado de secuencias

Las SEQ ID NO. 60-65 en las Figs. 6 y 7 se agregan al archivo de texto del listado de secuencias. El listado de secuencias modificado que ahora se presenta no agrega materia nueva.

- Figuras modificadas

En las figuras modificadas, se agregan identificadores de secuencia en las Figs. 6, 7 y 10, y se agrega la fig. 20, que es la Tabla 2 de la descripción original con identificadores de secuencia.

Las figuras modificadas que ahora se presentan no agregan materia nueva.

De conformidad con lo anterior, es claro que la descripción modificada cumple con lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1.4 Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 26 de la presente invención carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas del documento **D1** "*Hepatitis B virus (HBV) iRNA compositions and methods of use thereof*" (WO2016/077321).

En forma resumida el examinador establece lo siguiente:

"....(...)....la reivindicación independiente 1 (NC2020/0013856 del 05 de noviembre de 2020) refiere a: “Un oligonucleótido que comprende una cadena sentido que forma una región dúplex con una cadena antisentido (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un oligonucleótido que comprende una cadena sentido que forma una región dúplex con una cadena antisentido, en donde	Agentes de doble cadena de iARN que comprenden (Pág. 3, Ins. 36-38)
la cadena sentido es GACAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAG GCUGC (SEQ ID NO: 8) y comprende: - 2'-fluoro en las posiciones 3, 8-10, 12, 13 y 17; - 2'-O-metilo en las posiciones 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 y 31- 36, - un enlace de fosforotioato entre los nucleótidos en las posiciones 1 y 2; - los nucleótidos de la secuencia -GAAA- está conjugado con una porción GalNAc	una hebra sentido de SEQ ID NOs.47-262, que comprende modificaciones como: - 2'-fluoro -2'-O-metilo -un nucleotido con un grupo fosforotioato. - conjugación a un ligando derivado de GalNAc (Pág. 4, Ins. 6-8 y 19-30, Págs. 162-170, tablas. 3 y 4)
La hebra antisentido consiste en UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG (SEQ ID NO: 5.1) y comprende: - 2'-fluoro en las posiciones 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16 y 19; - 2'-O-metilo en las posiciones 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18 y 20- 22, - un enlace de fosforotioato entre los nucleótidos en las posiciones 1 y 2; 2 y 3; 3 y 4; 20 y 1; 21 y 22; - el 4'-carbono del azúcar del 5'-nucleótido de la cadena antisentido comprende un metoxifosfonato (MOP).	y antisentido de SEQ ID NOs: 263-478, que comprende modificaciones como: - 2'-fluoro -2'-O-metilo -un nucleotido con un grupo fosforotioato. - un nucleotido con un grupo metilfosfonato (Pág. 4, Ins. 6-8 y 19-30, Págs. 162-170, tablas. 3 y 4)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga agentes de iARN de cadena doble para inhibir la expresión del virus de la hepatitis B en una célula (Pág. 3, Ins. 36-38) para tratar un sujeto que tiene un desorden relacionado con la inhibición o reducción de la expresión de un gen del virus de la Hepatitis B (HBV) (Pág. 3, Ins. 13-18).(...)....la evaluación de su eficacia en ensayos *in vivo* en ratones, demostrando que los niveles de HbsAg se reducen en suero (Pág. 211, ej. 5, fig. 2, tabla. 27) y el tratamiento de la infección por el Virus de la Hepatitis

Delta (HDV) en monos en donde se evaluó los oligonucleótidos AD-65403 y AD-66810, lo que demostró que la administración de uno o ambos es efectiva para el tratamiento de HDV (Págs. 216-217, ej. 8).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el oligonucleótido divulgado en el documento D1, consiste en la secuencia y la estructura del oligonucleótido.

No se atribuye un efecto técnico a dicha diferencia puesto que no se observa en los ejemplos de la descripción, evidencia técnica para el oligonucleótido duplex de SEQ ID NO: 8 y 5,1. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el oligonucleótido que forma una región duplex conocido en el documento D1 con el fin de obtener un oligonucleótido alternativo?

Sin embargo, el incluir secuencias alternativas, junto con modificaciones en los nucleótidos ya está divulgado en el mismo documento D1 que se refiere a secuencias de iARN duplex que contienen 2'-fluoro, 2'-O-metilo, un nucleótido con un grupo fosforotioato, un nucleótido con un grupo metilfosfonato o un ligando derivado de GalNAc (Pág. 4, lns. 19-30, tablas 3, 4, 6, 7, 13 y 14).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir secuencias alternativas de iARN, junto con modificaciones en los oligonucleótidos del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.....(...)....

1.4.1 Respuesta a las observaciones del examinador con relación al nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado WO2016/077321 **D1** no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es

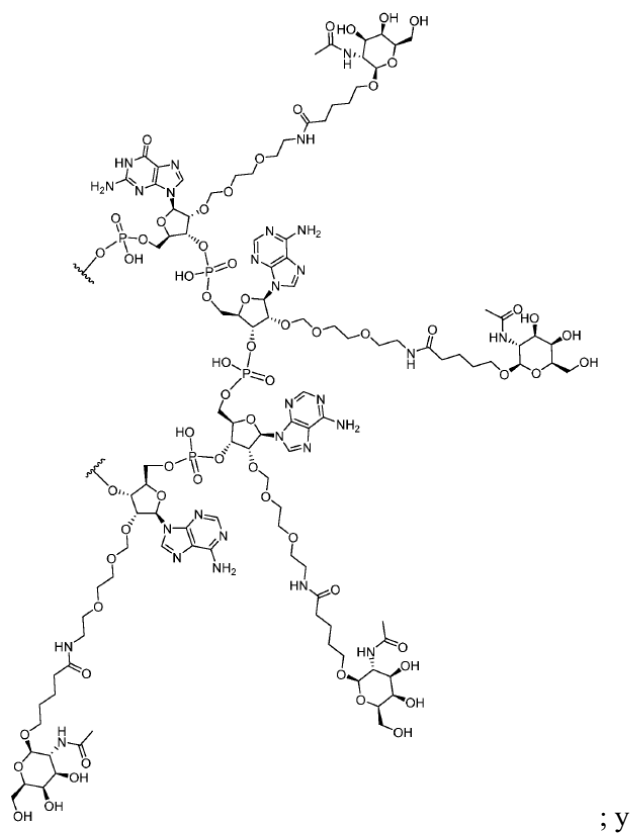
posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dicho documento.

Como se mencionó anteriormente, se presenta un pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones.

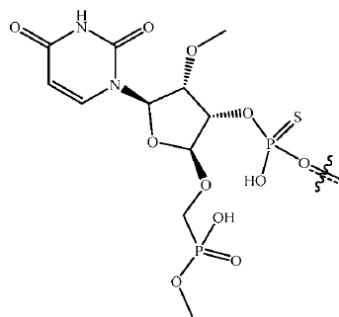
En particular, el examinador podrá notar que la reivindicación 1 modificada se lee como:

"Un oligonucleótido que comprende una cadena sentido que forma una región dúplex con una cadena antisentido, donde:

la cadena sentido consiste en una secuencia como se establece en GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC (SEQ ID NO: 9) y que comprende nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 3, 8-10, 12, 13 y 17, nucleótidos modificados con 2'-O-metilo en las posiciones 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 y 31 36, y un enlace internucleotídico fosforotioato entre los nucleótidos en las posiciones 1 y 2, donde cada uno de los nucleótidos de la secuencia -GAAA- en la cadena sentido está conjugado con una porción GalNac monovalente, donde la secuencia -GAAA- comprende la estructura:



la cadena antisentido consiste en una secuencia como se establece en UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG (SEQ ID NO: 6) y comprende nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16 y 19, nucleótidos modificados con 2'-O-metilo en las posiciones 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18 y 20-22, y enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre nucleótidos en las posiciones 1 y 2, entre nucleótidos en las posiciones 2 y 3, entre nucleótidos en las posiciones 3 y 4, entre nucleótidos en las posiciones 20 y 21 y entre nucleótidos en las posiciones 21 y 22, en donde el 4'-carbono del azúcar del 5'-nucleótido de la cadena antisentido tiene la siguiente estructura:



El documento **D1** no revela ni sugiere el oligonucleótido tal como se define en las reivindicaciones 1 y 9 modificadas que ahora se presentan con este escrito. Por lo tanto, el pliego reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patentes US 10,799,524, US 11,052,104 y EP18868404 equivalentes a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas. Aun cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO

C.C. 80416654 de Bogotá

T.P. 80.677

- Anexos:
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 20 reivindicaciones.
 - Descripción modificada
 - Figuras modificadas 6, 7, 10 y 20
 - Listado de secuencias modificado en txt y Word
 - Recibo de pago por modificación voluntaria.
 - Copia de las reivindicaciones otorgadas en la patente US 10,799,524
 - Copia de las reivindicaciones otorgadas en la patente EP18868404
 - Copia de las reivindicaciones otorgadas en la patente US 11,052,104