

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Señores
ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “AGENTES DE INTERFERENCIA ARN (IARN) PARA INHIBICIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB), COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/045446

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de agosto de 2017.

PRIORIDAD: US 62/370,754 4 de agosto de 2016.

US 62/534,733 20 de julio de 2017.

US 62/540,639 3 de agosto de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 25 de agosto de 2022 bajo el número N° NC2019/0002017, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones a las reivindicaciones y a la descripción presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de nuevos agentes de interferencia por ARN (iARN) específicos para el virus de la hepatitis B (VHB) que sean capaces de inhibir de manera selectiva y eficaz la expresión de un gen del virus de la hepatitis B (VHB). Además, existe la necesidad de combinaciones de nuevos agentes de iARN específicos para el tratamiento de la infección causada por el VHB y la prevención de enfermedades asociadas con el VHB.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOS: 160, 168, 170, 171, 174, 175, y 179 a 181, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID Nos: 289, 300, 302, 306-309, 319, y 321.

3. Reivindicaciones estudiadas



Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado en el escrito radicado bajo el número N° NC2019/0002017 el 25 de agosto de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0002017 el 25 de agosto de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “AGENTES DE INTERFERENCIA ARN (IARN) PARA INHIBICIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB), COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 carece de sustento porque menciona “en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 160, 168, 170, 171, 174, 175, y 179 a 181, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID Nos: 289, 300, 302, 306-309, 319, y 321”, pero la combinación de cualquiera de las cadenas codificantes y no codificantes generan una gran variedad de permutaciones que no son consideradas en el capítulo descriptivo, específicamente, en concordancia con la tabla 5, para dar un ejemplo la SEQ ID NO: 160 corresponde a AM05060-AS la cual se combina con SEQ ID NO: 211 que corresponde a AM05063-SS para conformar el agente de iARN AD04010, así mismo, se generan permutaciones que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga sustento en la descripción, es decir incluir únicamente los agentes de iARN que son divulgados en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, no define que el iARN se dirige al virus de la hepatitis B, lo cual es una característica técnica funcional. Se sugiere mencionarlo en el preámbulo de la reivindicación.

Las reivindicaciones 2, 38 y 51 no son claras porque mencionan “La composición de la reivindicación (...), en donde la cadena codificante y/o la cadena no codificante del agente de iARN comprende al menos un nucleótido modificado y/o al menos un enlace internucleósido modificado” pero esta es una característica esencial de la invención y debería estar incluida en la reivindicación independiente. Se sugiere adicionar dicha característica



Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

en la reivindicación independiente y mencionar las modificaciones realizadas a los nucleótidos y los enlaces, así como las posiciones de estos.

Las reivindicaciones 3 y 51 no son claras porque la expresión "sustancialmente todos" es imprecisa y no permite determinar con exactitud el número de nucleótidos modificados. Se sugiere sustituir por un valor concreto, teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 13 y 42 no son claras porque mencionan "*uno o dos nucleósidos abásicos Invertidos*" pero no mencionan cuales son los nucleósidos ni en que posiciones se presentan en la cadena codificante, se sugiere indicar cuales son los nucleósidos, la posición en la cadena y la SEQ ID NO correspondiente.

La reivindicación 16 no es clara porque la SEQ ID NO: 162 no tiene ninguna relación con las secuencias mencionadas en la reivindicación 1. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 23 no es clara porque menciona "*La composición de loa reivindicación 22*" cuando debería ser "*La composición de la reivindicación 22*". Además, menciona "*en donde el segundo agente de iARN tiene una estructura dúplex de (...) y SEQ ID NO: 272; SEQ ID NO: 140 y SEQ ID NO: 274*" cuando debería ser "*en donde el segundo agente de iARN tiene una estructura dúplex que se selecciona del grupo que comprende*". se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 28 no es clara porque tiene un error de dependencia, ya que se refiere a las reivindicaciones 21 a 27, pero la reivindicación 21 no menciona un segundo agente de iARN. Se sugiere ajustar la dependencia de la reivindicación para que dependa de las reivindicaciones 22 a 27.

La reivindicación 37 carece de sustento porque menciona "*el primer agente de iARN comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, y SEQ ID NO:180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302, y SEQ ID NO:319*" y "*el segundo agente de iARN comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:162 y SEQ ID NO:188, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:274, y SEQ ID NO:328*", pero la combinación de cualquiera de las cadenas codificantes y no codificantes generan una gran variedad de permutaciones que no son consideradas en el capítulo descriptivo, específicamente, en concordancia con la tabla 5, para dar un ejemplo la SEQ ID NO: 100 corresponde a AM05747-AS la cual se combina con la SEQ ID NO: 229 que corresponde a AM05746-SS para formar el dúplex AD04511. En el mismo sentido, la combinación de tantas opciones de dúplex en la composición no es explorada por el solicitante, dado que en el capítulo descriptivo se menciona la evaluación únicamente de las combinaciones AD04872 + AD04981, AD04872 + AD04963, AD04585 + AD04580, AD04776 + AD04872, AD04872 + AD04982, AD04872 + AD05070, AD04771 + AD04776, AD04962 + AD04963, AD04585 + AD04963, y cuyos resultados no son extrapolables a cualquier combinación. Se sugiere agrupar dichas



Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga sustento en la descripción.

La reivindicación. 50 carece de sustento porque menciona “Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende: (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, y SEQ ID NO:180, y (b) una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302, y SEQ ID NO:319”, pero no está probada la obtención de todas las combinaciones de cadenas codificantes y no codificantes reclamadas. Se sugiere definir los pares específicos de cadenas teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 37 y 50 no son concisas porque son reivindicaciones independientes que reclaman una composición que comprende un iARN y que tienen alcances que se superponen. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás, si son verdaderas modalidades, se sugiere presentarlas como dependientes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es una composición que comprende agentes de ARNi que están dirigidos contra el virus de la hepatitis B y que comprenden la secuencia AUUGAGAGAAGUCCAC, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos US20030206887A1, US20130150433A1 y WO2016077321A1 (alineamiento 1), la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO:174_solicitud      ----UAUUGAGAGAAGUCCACCAUU--      21
SEQIDNO:175_solicitud      ----UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU-      22
SEQIDNO:170_solicitud      ----UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA-      22
SEQIDNO:160_solicitud      ----UAUUGAGAGAAGUCCACCACG--      21
SEQIDNO:168_solicitud      ----UAUUGAGAGAAGUCCACCACGUU      23
SEQIDNO:728_US20030206887A1 ----AUUGAGAGAAGUCCACCAC---      19
SEQIDNO:453_US20130150433A1 ----AUUGAGAGAAGUCCACCAC---      19
SEQIDNO:735_US20030206887A1 ---AAAUUGAGAGAAGUCCACC-----      19
SEQIDNO:181_solicitud      UGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC-----      21
SEQIDNO:180_solicitud      AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACC-----      22
SEQIDNO:171_solicitud      AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC-----      21
SEQIDNO:179_solicitud      AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACUU----      23
SEQIDNO:730_US20030206887A1 ---AAAUUGAGAGAAGUCCAC-----      19
SEQIDNO:458_US20130150433A1 --AAAUUGAGAGAAGUCCACCA----      20
SEQIDNO:12_WO2016077321A1 -UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC---      23
SEQIDNO:38_WO2016077321A1 ----AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU      23
SEQIDNO:10_WO2016077321A1 ----AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG      23
SEQIDNO:724_US20030206887A1 ----AAUUGAGAGAAGUCCACCA----      19
SEQIDNO:459_US20130150433A1 ----AAUUGAGAGAAGUCCACCA----      19
*****
```

Oficio N° **15647** de **28 de septiembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Alineamiento 1. Entre las SEQ ID NOs: 160, 168, 170, 171, 174, 175 y 179 a 181 de la solicitud con las SEQ ID NO: 10, 12 y 38 del documento WO2016077321A1; con las SEQ ID NO: 453, 458 y 459 del documento US20130150433A1 y con las SEQ ID NO: 728, 735, 730, 724 del documento US20030206887A1 mostrando como núcleo común la secuencia AUUGAGAGAAGUCCAC.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 160 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 289, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada de SEQ ID NO: 79, 108 o 113 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada de SEQ ID NO: 211 o 238 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 160 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 306, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 110 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 234 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 160 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 309, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 110 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 237 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 168 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 309, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 121 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 245 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 170 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 300, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada de SEQ ID NO: 98 o 99 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 226 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 170 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 307, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 112 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 235 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 171 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 302, donde la cadena no

Oficio N° **15647** de **28 de septiembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada de SEQ ID NO: 100 o 126 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada de SEQ ID NO: 229, 252 o 273 (Reivindicaciones 1 a 26 y 28 a 60 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 174 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 306, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 109 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 234 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 9: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 174 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 308, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 109 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 236 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 10: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 175 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 307, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada de SEQ ID NO: 111, 119, 120, 122 o 124 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada de SEQ ID NO: 235 o 244 (Reivindicaciones 1 a 23 y 27 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 11: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 179 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 302, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 127 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 252 (Reivindicaciones 1 a 17, 20 a 23 y 28 a 60 parcialmente).

Grupo inventivo 12: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 180 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 319, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 128 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 253 (Reivindicaciones 1 a 23 y 28 a 60 parcialmente).

Grupo inventivo 13: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NO: 181 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 321, donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 130 y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 255 (Reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y

Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de agosto de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016077321A1	“Hepatitis b virus (HBV) iRNA compositions and methods of use thereof”	19 de mayo de 2016
D3	US20030206887A1	“RNA interference mediated inhibition of hepatitis B virus (HBV) using short interfering nucleic acid (siNA)”	6 de noviembre de 2003

D1¹ divulga agentes de ARNi de doble cadena, dirigidos al genoma del virus de la hepatitis B (VHB), y métodos para usar dichos agentes de iARN para inhibir la expresión de uno o más genes de VHB y métodos para tratar sujetos que tienen un virus de la hepatitis B, infección y/o trastorno asociado con el VHB (Abstract).

D3² divulga una composición que comprende una molécula de ácido ribonucleico de interferencia doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis B *in vitro*, en el que dicha molécula de ácido ribonucleico de doble cadena comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, siendo la cadena antisentido al menos parcialmente complementaria, donde la composición comprende una combinación de una primera molécula y una segunda molécula de ácido ribonucleico seleccionados del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 1 a 1524 (Reivs. 1 a 11).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/d3/b5/90/46338bb8f19cb2/WO2016077321A1.pdf>
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/ea/9a/f9/47cb991998cc8f/US20030206887A1.pdf>



Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2019/0002017 del 25 de agosto de 2022) se refiere a: *“Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Una composición que comprende	Una composición que comprende: (Reivs, 43 a 49)	Una composición que comprende: (Párr. [0249]).
un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende	Un agente de iARN donde el agente de iARN comprende (Reivs. 43 a 54).	Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus B de la hepatitis, que comprende: (Reivs. 2 a 25)
una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 160	Una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 5 – 12 y 37 - 40. (Reivs. 43 a 54). Donde la SEQ ID NO: 12 de D1 es 95% idéntica a la SEQ ID NO: 160 de la solicitud (alineamiento 2).	Una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 647 a 1292 (Reivs. 5 a 9, Párr. [0044]).
y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID No: 289.	y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (Pág. 60)	y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 106 (Reivs. 5 a 9, Párr. [0044], Tabla II).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende agentes de ARNi de doble cadena, dirigidos al genoma del virus de la hepatitis B (VHB), para inhibir la expresión de uno o más genes de VHB, donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante (SEQ ID NO: 5 12 y 37 – 40) y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (Abstract, Reivs. 43 a 54, Págs. 5 a 60). Además, la SEQ ID NO: 12 de D1 tiene un 95% de identidad con la SEQ ID NO: 160 de la solicitud (alineamiento 2).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDNO_10_WO2016077321A1	100.00	91.30	85.71	95.00
2: SEQIDNO_38_WO2016077321A1	91.30	100.00	85.71	95.00
3: SEQIDNO_160_solicitud	85.71	85.71	100.00	95.00
4: SEQIDNO_12_WO2016077321A1	95.00	95.00	95.00	100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO:10_WO2016077321A1	---AAUUGAGAGAAGUCCACCAAGCAG	23
SEQIDNO:38_WO2016077321A1	---AAUUGAGAGAAGUCCACCAAGCUU	23
SEQIDNO:160_solicitud	---UAUUGAGAGAAGUCCACCAAGC--	21
SEQIDNO:12_WO2016077321A1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAAC---	23

Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Alineamiento 2. Entre las SEQ ID NOS: 10, 12 y 38 de D1 y la SEQ ID NO: 160 de la solicitud.

Adicionalmente D1 divulga que los agentes de iARN comprenden un rango entre 15 y 30 nucleótidos donde sustancialmente todos los nucleótidos están modificados (Reiv. 1, Tabla 7) y comprende un ligando dirigido que se conjuga con el agente de iARN que es N-acetil-galactosamina en forma de trímero o tetrámeros (Reivs. 1, 18 y 20 a 23; Págs. 23, 24 y 37). Además, el agente iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 909 a 931 y 938 a 960 (Tabla 6) y donde la composición comprende un primer agente de iARN (SEQ ID NO: 967 a 995) y un segundo agente de iARN (SEQ ID NO: 996 a 1024) que comprende un terapéutico que puede ser un inhibidor de transcriptasa reversa tales como Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida, lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir (ETV), telbivudina y AGX-100 (Reivs. 49 a 51, 144 y 213).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en las secuencias del agente de iARN.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las SEQ ID NO: 160 y 289 de iRNA de la solicitud proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la inhibición de manera selectiva y eficaz de la expresión de un gen del virus de la hepatitis B (VHB) ya había sido previsto en dicho documento (Abstract, Figs 2, 3 y 6; Ejemplos. 6 y 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 incluyendo nuevas secuencias de iRNA con el fin de proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, otras secuencias de iRNA alternativas, ya están divulgadas en D3 que se refiere a una composición que comprende una molécula de ácido ribonucleico de interferencia de doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis B *in vitro*, en el que dicha molécula de ácido ribonucleico de doble cadena comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, siendo la cadena antisentido al menos parcialmente complementaria, donde la composición comprende una combinación de una primera molécula y una segunda molécula de ácido ribonucleico seleccionados del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 1 a 1524 (Reivs. 1 a 11). Donde el RNAi tiene nucleótidos modificados y en el que la región sentido tiene una caperuza terminal que es un resto deoxibásico invertido (Reivs. 18 a 20). Además, la SEQ ID NO: 106 presenta un 100% de identidad y un 90% de cobertura con la SEQ ID NO: 289 de la solicitud (alineamiento 3). Este documento también divulga la secuencia antisentido de SEQ ID NO: 752 la cual presenta un 100% de identidad y un 90% de cobertura con la SEQ ID NO: 160 de la solicitud (alineamiento 4).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDNO_289_solicitud	100.00	100.00
2: SEQIDNO_106_US20030206887A1	100.00	100.00

Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO:289_solicitud      CGUGGUGGACUUCUCUCAAUA  21
SEQIDNO:106_US20030206887A1 CGUGGUGGACUUCUCUCAAA--  19
*****
```

Alineamiento 3. Entre SEQ ID NO: 106 de D3 y SEQ ID NO: 289 de la solicitud.

```
Percent Identity  Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQINNO_752_US20030206887A1  100.00  100.00
2: SEQIDNO_160_solicitud        100.00  100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQINNO:752_US20030206887A1  --UUGAGAGAAGUCCACCACG  19
SEQIDNO:160_solicitud        UAUUGAGAGAAGUCCACCACG  21
*****
```

Alineamiento 4. Entre SEQ ID NO: 752 de D3 y SEQ ID NO: 160 de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las secuencias del D3 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016077321A1	1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36	Nivel inventivo
D3	US20030206887A1	1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio, el solicitante argumenta que “*El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente: (...)*

Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

(...) Al respecto, respetuosamente me permito resaltar que, tal como se mencionó previamente, la reivindicación 1 fue modificada de modo que ahora señala las secuencias de las cadenas codificante y no codificante. Asimismo, la expresión objetada por el examinador ya no hace parte de la reivindicación 1.

Por lo tanto, amablemente solicito que se de por superada la objeción al respecto.

(...) El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 3, 34 y 46 no serían claras porque el rango reclamado da lugar a interpretar que el agente de iARN comprende únicamente un nucleótido (...)

No obstante, con el fin de superar esta objeción y continuar con el trámite de la solicitud, el solicitante ha decidido modificar la redacción de las reivindicaciones. De esta manera, las nuevas reivindicaciones 2, 38 y 51 establecen que cada una de las cadenas que forman el agente de iARN tiene al menos un nucleótido modificado o al menos un enlace internucleosídico modificado. En otras palabras, las reivindicaciones abarcan agentes de iARN que incluyen una mezcla de nucleótidos modificados y no modificados, así como una mezcla de enlaces internucleosídicos modificados y no modificados (...)

“(...) El examinador indica que la antigua reivindicación 8 no sería clara porque se emplea la sigla “NAG” pero no menciona a que se refiere, de esta forma, el examinador sugiere citar dicha sigla en la reivindicación 6.

En este sentido, me permito señalar que, siguiendo las amables sugerencias del señor examinador, se han realizado las modificaciones correspondientes en la nueva reivindicación 5 (basada en la antigua reivindicación 6). En consecuencia, la objeción ha sido superada (...)

“(...) El examinador señala que la reivindicación 14 no sería clara porque no indica cuales son los nucleósidos abásicos ni tampoco la posición que ocupan en la cadena codificante (...)

La nueva reivindicación 13 (basada en la antigua reivindicación 14) se refiere a una modalidad preferida de la invención en la que la cadena codificante comprende uno o dos nucleósidos abásicos invertidos. Tal como lo entendería la persona normalmente versada en la materia, el término nucleósido abásico hace referencia a un nucleósido que carece de una nucleobase, por lo que no es necesario definir más específicamente el nucleósido abásico. Ahora bien, el nucleósido abásico es un componente adicional del iARN citado en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, los cuales han sido adecuadamente definidos en términos de su secuencia. Por lo tanto, para que la persona normalmente versada en la materia pueda comprender el alcance de la reivindicación, no es necesario indicar la posición específica en la cadena y la SEQ ID NO correspondiente para el nucleósido abásico, toda vez que es un componente adicional del agente de iARN.

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente solicito que se reconsidere la objeción al respecto (...)

“(...) Por último, el examinador menciona que las reivindicaciones 28, 29, 31 y 32 no serían claras porque el término “terapéutico” hace referencia implícita a métodos de tratamiento, los cuales están exceptuados de patentabilidad.

Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Al respecto me permito resaltar mi desacuerdo con la opinión del examinador. Tal como lo comprendería la persona normalmente versada en la materia, las antiguas reivindicaciones 28, 29, 31 y 32 (nuevas reivindicaciones 30, 31, 35 y 36) se dirigen a composiciones, es decir, a productos. No obstante, con el fin de mejorar la claridad de la materia reclamada, se sustituyó el término “terapéutico” por “agente terapéutico”, de modo que se aún más evidente que se definen allí componentes adicionales de las composiciones reclamadas.

Es pertinente señalar, además, que las reivindicaciones objetadas no hacen mención a ninguna característica relacionada con un método de tratamiento, como lo podrían ser las referencias a enfermedades, condiciones o trastornos, regímenes de administración o similares. Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no tendría motivos para considerar que estas reivindicaciones se refieren a materia no patentable. Por lo tanto, amablemente solicito que se de por superada la objeción al respecto.

Teniendo en cuenta lo mencionado previamente, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas (...)

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo N° NC2019/0002017 el 25 de agosto de 2022, permite superar algunas objeciones, pero aún se siguen presentando objeciones de acuerdo con el numeral 4.2 del presente oficio.

Argumentos frente a las objeciones por unidad de invención

El solicitante argumenta que “El examinador manifiesta que la solicitud no cumpliría con el requisito de unidad de invención e indica que la presente invención se refiere a 16 grupos inventivos distintos.

No obstante, el examinador no proporciona ninguna explicación o argumento que soporte dicha objeción. Además, el examinador no incluye todas las secuencias reclamadas en los grupos inventivos señalados.

Ahora bien, como se ha mencionado previamente, la reivindicación 1 fue modificada de modo que ahora se refiere a “Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 160, 168, 170, 171, 174, 175, y 179 a 181 (...)”. Dichas secuencias comparten un concepto común, esto es, la secuencia de nucleobases: AUUGAGAGAAGUCCAC.

Por lo tanto, los agentes de iARN de la solicitud reivindicados comparten un concepto común inventivo que no había sido revelado previamente en los documentos del arte previo, y, por lo tanto, la solicitud cumple con los requerimientos según el Artículo 25 de la Decisión 486.

De esta manera, respetuosamente solicito que se retire la objeción a este respecto”.

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, el capítulo reivindicatorio carece de unidad de invención, dado que ARNi dirigidos contra el virus de la hepatitis B ya están divulgados en el arte previo, específicamente aquellos que presentan la secuencia común AUUGAGAGAAGUCCAC, los documentos que los divulgan son US20030206887A1, US20130150433A1 y WO2016077321A1 de acuerdo con el numeral 5 y el alineamiento



Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

1 del presente oficio. Así, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo N° NC2019/0002017 el 25 de agosto de 2022 carece de unidad de invención. Dada la falta de unidad de invención *a posteriori*, no es posible incluir todos los ARNi de la solicitud dentro del mismo concepto común, así mismo, no es posible extrapolar el efecto que pueden tener dichos ARNi a todas las secuencias reclamadas y que no son exploradas por el solicitante, por lo cual, los grupos derivados corresponden a aquellos que están sustentados en el capítulo descriptivo y de acuerdo con los presentado en el presente oficio, el examen de patentabilidad se realizó únicamente sobre el grupo 1.

Argumentos frente a las objeciones de nivel inventivo

El solicitante argumenta que, *“El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 32, 56 y 57 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 (WO2016077321A1) y D2 (US8809293B2).”*

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio (...)”

“(...) Tal como se mencionó previamente, la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial se refiere a:

Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende:

- una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOS: 160, 168, 170, 171, 174, 175, y 179 a 181, y*
- una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID Nos: 289, 300, 302, 306-309, 319, y 321.*

De esta manera, las reivindicaciones se refieren a un grupo reducido de iARNs que no han sido anticipadas por el estado de la técnica(...)”

“(...) El Examinador señala que D1 divulga agentes de iARN de doble cadena dirigidos al genoma del VHB, métodos para usar dichos agentes de iARN que inhiben la expresión de uno o más genes de HBV, y métodos para tratar sujetos que tienen una infección viral por HBV y/o un trastorno asociado con HBV.

De otro lado, el examinador cita el documento D2 señalando que divulga una composición que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena. capaz de inhibir la expresión del gen del virus HBV in vitro, en donde dicha molécula de ácido ribonucleico de doble cadena comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que es complementaria a la cadena codificante, y métodos que inhiben la expresión de un gen HBV.

No obstante, estas enseñanzas sobre agentes de iARN que inhiben el VHB no son suficientes para considerar que todos los posibles agentes de iARN que inhiben el VHB estarían divulgados o sugeridos.

Específicamente, ninguno de los documentos citados, D1 o D2, enseña o sugiere un agente de iARN que tenga una cadena no codificante que comprenda una secuencia de nucleobase de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 160, 168, 170, 171, 174, 175 y 179-181, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobase según



Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

cualquiera de las SEQ ID NO: 289, 300, 302, 306-309, 319 y 321, como se indica en la reivindicación 1.

En consecuencia, los agentes de iARN de la presente solicitud no podrían ser derivados de la divulgación del arte previo, y cumplen a cabalidad con el requisito de nivel Inventivo.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000”.

Se aclara que, al capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo N° NC2019/0002017 el 25 de agosto de 2022 se le trasladaron los documentos D1 y D3 de acuerdo con el numeral 7.1 del presente oficio. Se debe mencionar, que esta oficina reconoce la novedad de la materia reclamada, en particular las secuencias 160 y 289. Sin embargo, los documentos D1 y D3 enseñan agentes de ARNi dirigidos al virus de la hepatitis B donde se divulgan diferentes secuencias incluidas aquellas que comprenden el núcleo AUUGAGAGAAGUCCAC como se aprecia en el alineamiento 1 del presente oficio. Ante esto, algunas secuencias de D1 y de D3 comparten una alta identidad con las secuencias de la solicitud como se indica en los alineamientos 2, 3 y 4.

Particularmente, D1 divulga una composición farmacéutica que comprende agentes de ARNi de doble cadena, dirigidos al genoma del virus de la hepatitis B (VHB), para inhibir la expresión de uno o más genes de VHB, donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante (SEQ ID NO: 5 12 y 37 – 40) y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (Abstract, Reivs. 43 a 54, Págs. 5 a 60), donde la inhibición de manera selectiva y eficaz de la expresión de VHB tras el uso de la composición que comprende los iRNA ya había sido demostrada en dicho documento (Abstract, Figs 2, 3 y 6; Ejemplos. 6 y 7), por tanto, el problema que pretende resolver la invención ya es resuelto en D1. Así las cosas, la composición presentada en la reivindicación 1 presenta secuencias alternativas a las presentadas en D1 y carece de nivel inventivo, dado que una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir secuencias alternativas en la composición de D1 para obtener una composición como la reclamada en la solicitud. Adicionalmente, el documento D3 divulga las secuencias sentido 106 y antisentido 752 que se superponen con las SEQ ID NO: 160 y 289 de la solicitud, excepto porque su longitud es menor. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a desarrollar secuencias de mayor longitud con base en las secuencias divulgadas en el documento D3, llegando de manera evidente al objeto reclamado en la solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación



Oficio N° **15647** de **28 de septiembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002017		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/045446		4 de agosto de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
04/08/2016					X				
Solicitante									
ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		16, 18, 19, 24 a 27, 37 a 60	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36
Palabras clave utilizadas	RNAi composition hepatitis B virus, RNAi agent, composition, double stranded RNAi, RNAi agent, hepatitis B, RNAi HBV, duplex RNAi, N-acetyl-galactosamine, NAG37, SEQ ID NOs: 160, 70, 211, 289.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07H 21/02, A61K 48/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
LENS	JP2014527401A	15/10/2014	-	-	A
	EP2726613A1	06/05/2014	-	-	A
	US8809293B2	18/08/2014	-	-	A
LENS/ GOOGLE PATENTS	WO2016077321A1	19/05/2016	1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36	Reivs. 43 a 54, Págs. 5 a 60, Tablas 6 y 7.	Y
ISA	US2013150433	13/06/2013	-	-	A
EPO	US20130281658	24/10/2013	-	-	A
	US20060063731	23/03/2006	-	-	A
EPO/ LENS	WO2013003520A1	02/06/2013	-	-	A
	US20130005793A1	02/06/2013	-	-	A
PATBASE	US20120297495A1	22/11/2012	-	-	A
	WO2006015389A2	09/02/2006	-	-	A
	WO2004078181A1	16/09/2004	-	-	A
	US20130303589A1	14/11/2013	-	-	A
	US20130296401A1	07/11/2013	-	-	A
	US20080207539A1	28/08/2008	-	-	A
	CN101024088A	20/02/2006	-	-	A
US20100209491A1	19/08/2019	-	-	A	

Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

	US20060063731A1	23/03/2006	-	-	A
	US20040014956A1	22/01/2014	-	-	A
	US20160215288A1	29/07/2016	-	-	A
	US20130296401A1	07/11/2013	-	-	A
PUBMED	Chen, Y., <i>et al.</i>	01/2008	-	-	A
	Weinberg, M.S., & Arbutnot, P	2010	-	-	A
	Wooddell, C. I., <i>et al.</i>	05/2013	-	-	A
PATBASE, GOOGLE PATENTS, ISA	US20030206887A1	06/11/2003	1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36	Abstract, Reivs. 1 a 11 y 18 a 20	Y
PUBMED/ EPO	Ambardekar, V. V., <i>et al.</i>	02/2011	-	-	A
PUBMED/ GOOGLE	Shih, Y. M., <i>et al.</i>	20/10/2015	-	-	A
	Guo, Y., <i>et al.</i>	11/2005	-	-	A
	Konishi, M., <i>et al.</i>	10/2003	-	-	A
GOOGLE PATENTS	CN104059916A	24/09/2014	-	-	A
	WO2015050871A3	07/02/2015	-	-	A
	CN101322847A	17/12/2008	-	-	A
	WO2012024170A2	23/02/2012	-	-	A
	WO2014094645A1	26/06/2014	-	-	A
	CN101603042B	17/12/2018	-	-	A
	CN100447243C	31/12/2008	-	-	A
GOOGLE/ PUBMED/ SCIENCE DIRECT	Gish, R. G., <i>et al.</i>	09/2012	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. Ambardekar, V. V., <i>et al.</i> (2011). The modification of siRNA with 3' cholesterol to increase nuclease protection and suppression of native mRNA by select siRNA polyplexes. <i>Biomaterials</i>, 32(5), 1404–1411. Chen, Y., <i>et al.</i> (2008). RNAi for treating hepatitis B viral infection. <i>Pharmaceutical research</i>, 25(1), 72–86. Weinberg, M.S., & Arbutnot, P. (2010). Progress in the use of RNA interference as a therapy for chronic hepatitis B virus infection. <i>Genome Med</i> 2, 28. Gish, R. G., <i>et al.</i> (2015). Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. <i>Antiviral research</i>, 121, 97–108. Wooddell, C. I., <i>et al.</i> (2013). Hepatocyte-targeted RNAi therapeutics for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>, 21(5), 973–985. Shih, Y. M., <i>et al.</i> (2015). Combinatorial RNA Interference Therapy Prevents Selection of Pre-existing HBV Variants in Human Liver Chimeric Mice. <i>Scientific reports</i>, 5, 15259. Guo, Y., <i>et al.</i> (2005). Genomic analysis of anti-hepatitis B virus (HBV) activity by small interfering RNA and lamivudine in stable HBV-producing cells. <i>Journal of virology</i>, 79(22), 14392–14403. Konishi, M., <i>et al.</i> (2003). Inhibition of HBV replication by siRNA in a stable HBV-producing cell line. <i>Hepatology</i> (Baltimore, Md.), 38(4), 842–850.					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.					

Oficio N° 15647 de 28 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (12/09/2022)	