

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

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 8 de febrero de 2023 bajo el número 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 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 que se dirige al virus de la hepatitis B, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NOs: 171, 179 o 180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID Nos: 302 o 319.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2019/0002017 presentado el 8 de febrero de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

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 "donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NOs: 171, 179 o 180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID Nos: 302 o 319", pero la combinación de cualquiera de las cadenas codificantes y no codificantes genera permutaciones que no son consideradas en el capítulo descriptivo, específicamente, en concordancia con la tabla 5, la SEQ ID NO: 171 que está modificada corresponde a AM05747-AS (SEQ ID NO: 100) o AM06282-AS (SEQ ID NO: 126) que se combina con la SEQ ID NO: 302 modificada AM05746-SS (SEQ ID NO: 229), AM06288-SS (SEQ ID NO: 252) o AM06776 (SEQ ID NO: 273), donde AM05747-AS se combina con AM05746-SS, AM06282 se combina con AM06288-SS, y AM06282 se combina con AM06776 para conformar el agente de iARN AD04511, el agente iARN AD04872 o el agente de iARN AD05164, respectivamente. En tanto que, la SEQ ID NO: 179, que modificada corresponde a AM06283-AS (SEQ ID NO: 127), la cual se combina con la SEQ ID NO: 302 modificada, particularmente AM06288-AS para conformar el agente de iARN AD04873. De otra parte, la SEQ ID NO: 180, que modificada corresponde a AM06284-AS (SEQ ID NO: 128), la cual se combina con la SEQ ID NO: 319 modificada que corresponde a AM06289-SS (SEQ ID NO: 253) para formar el agente de iARN AD04874. De esta forma, no se evidencia a lo largo del capítulo descriptivo que la SEQ ID NO: 319 se combine con las SEQ ID NOs: 171 o 179, por esta razón no encontraría sustento la reivindicación tal y como está reclamada. Se sugiere definir las combinaciones de cadenas codificantes y no codificantes que se encuentran sustentadas en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 no es clara porque no define todas las características técnicas esenciales del agente de iARN. De acuerdo con lo divulgado en la descripción, las cadenas codificantes y no codificantes comprenden una serie de modificaciones puntuales que las diferencian, por ejemplo, AM05746-SS es una secuencia donde la SEQ ID NO: 302 está modificada de una forma particular y dicha secuencia modificada es la SEQ ID NO: 229, donde esta secuencia solo se combina con AM05747-AS, que es la SEQ ID NO: 100 y corresponde a la SEQ ID NO: 171 modificada de manera particular. Además, se evidencia que todos los agentes comprenden un ligando de N-acetilgalactosamina (NAG) conjugado en el extremo 5' de la cadena codificante. Se sugiere incluir dichas características en la reivindicación independiente, se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada.

Las reivindicaciones 2 a 7 mencionan características técnicas esenciales del iARN como es el caso de que los nucleótidos de la cadena codificante y no codificante son modificados, que comprende enlaces internucleósidos y un ligando con el que se conjuga el cual es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

(NAG39)s. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales del iARN en la reivindicación independiente.

La reivindicación 2 no es clara porque no menciona las modificaciones puntuales y su posición en la cadena codificante o no codificante. Se sugiere definir las modificaciones teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 3 no es clara y carece de sustento porque menciona “*en donde todos los nucleótidos en la cadena codificante del agente de iARN son nucleótidos modificados y/o en donde todos los nucleótidos en la cadena no codificante del agente de iARN son nucleótidos modificados*”, pero la expresión y/o hace que dicha característica sea opcional y en el capítulo descriptivo se evidencia que tanto la cadena codificante como la no codificante comprenden nucleótidos modificados. Se sugiere reemplazar la expresión “y/o” por la expresión “y”.

Las reivindicaciones 17 a 19 hacen referencia a características técnicas esenciales del agente iARN de la composición reclamada en la reivindicación 1, por tanto, se sugiere incluir las SEQ ID NOs: de la cadena codificante y la cadena no codificante en la reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 19 y 24 a 26 no son claras porque la estructura de la SEQ ID NO: 252 no corresponde a la reportada en la descripción, ya que tiene un uracilo de más. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

Las reivindicaciones 19 y 24 a 27 no son claras porque no definen a qué corresponde cada término de las estructuras mencionadas, por ejemplo, las expresiones “Cp” y “Up” son 2'-fluorocitidina-3'-fosfato y 2'-fluorouridina-3'-fosfato, respectivamente. Se sugiere definir cada término de la estructura, puesto que las reivindicaciones deben ser claras en sí mismas.

La reivindicación 23 carece de sustento porque menciona un gran número de posibilidades de un segundo agente de iARN que se combina con un primer agente de iARN pero 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 restringir la reivindicación a una generalización razonable de las combinaciones obtenidas y probadas en la descripción.

La reivindicación 27 carece de claridad y no es coherente con lo expuesto en la reivindicación de la cual depende, puesto que reclama un primer agente iARN que comprende una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 235 y una cadena no codificante que es la SEQ ID No: 111, pero en la reivindicación 1 y las demás de las cuales depende la reivindicación 27 no mencionan que el primer agente pueda comprender estas dos cadenas y sus SEQ ID NO:. Se sugiere eliminar esta reivindicación porque corresponde a materia que no tiene relación estructural con las composiciones de iARN reclamadas.

La reivindicación 37 no es clara y carece de sustento puesto que no está probada la combinación de todas las cadenas codificantes con todas las cadenas no codificante mencionadas en la reivindicación, ya que de acuerdo con el capítulo descriptivo cada agente de iARN está definido por un par específico de secuencias en concordancia con la tabla 5, por tanto, la combinación de cualquiera de las cadenas codificantes y no codificantes genera permutaciones que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

definir los pares específicos de cadenas del segundo agente de iARN teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción y las combinaciones correctas de agente de iARN que encuentran sustento en la misma.

La reivindicación 46 no es clara porque menciona *“la una cadena no codificante comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, o SEQ ID NO:180, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:302 o SEQ ID NO:319”*, pero la combinación de cualquiera de las cadenas codificantes y no codificantes genera permutaciones que no son consideradas en el capítulo descriptivo, específicamente, en concordancia con la tabla 5, la SEQ ID NO: 171 corresponde a AM05747-AS la cual se combina con SEQ ID NO: 302 que corresponde a AM05746-SS para conformar el agente de iARN AD04511, en tanto que, la SEQ ID NO: 179 corresponde a AM06283-AS la cual se combina con la SEQ ID NO: 302 que corresponde a AM06288-AS para conformar el agente de iARN AD04873, de otra parte, la SEQ ID NO: 180 que corresponde a AM06284-AS la cual se combina con la SEQ ID NO: 319 que corresponde a AM06289-SS para formar el agente de iARN AD04874. De esta forma, no se evidencia a lo largo del capítulo descriptivo que la SEQ ID NO: 319 se combine con las SEQ ID NOs: 171 o 179, por esta razón no encontraría sustento la reivindicación tal y como está reclamada. De hecho, AM05746-SS es una secuencia donde la SEQ ID NO: 302 está modificada de una forma particular y dicha secuencia modificada es la SEQ ID NO: 229 y esta secuencia solo se combina con AM05747-AS que es la SEQ ID NO: 100 y corresponde a la SEQ ID NO: 171 modificada. Así ocurre con cada una de las secuencias, particularmente AM06288-AS es la SEQ ID NO: 252 que es otra modificación de la SEQ ID NO: 302 que difiere de la SEQ ID NO: 229. Esto, teniendo en cuenta que los iARN presentados en el capítulo descriptivo están constituidos por la combinación de una secuencia codificante y una no codificante que están modificadas, por lo cual se sugiere que en la reivindicación independiente se incluyan las secuencias modificadas en cada caso para los iARN que encuentran sustento en la descripción respecto al método de elaboración del agente de iARN.

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 iARN 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). Así mismo, para la otra secuencia central común GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU de la solicitud, se debe indicar que ya se encuentra divulgada en el arte previo, particularmente, en el documento US20030206887A1 (alineamiento 2), así las cosas, 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.

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

WO_2018_027106_171	1	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC-----
WO_2018_027106_179	1	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACUU-----
WO_2018_027106_180	1	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACC-----
US20030206887A1_728	1	-----AUUGAGAGAAGUCCACCAC----
US20030206887A1_724	1	-----AAUUGAGAGAAGUCCACCA-----
US20030206887A1_735	1	-----AAAUUGAGAGAAGUCCACC-----
US_2013_0150433_A1_453	1	-----AUUGAGAGAAGUCCACCAC----
US_2013_0150433_A1_458	1	-----AAUUGAGAGAAGUCCACC-----
US_2013_0150433_A1_459	1	-----AAUUGAGAGAAGUCCACCA-----
WO_2016_077321_A1_10	1	-----AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG----
WO_2016_077321_A1_12	1	-----UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC----
WO_2016_077321_A1_38	1	-----AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU-----

Alineamiento 1. Entre las SEQ ID NOs: 171, 179 y 180 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: 724, 728, 735 del documento US20030206887A1 mostrando como núcleo común la secuencia AUUGAGAGAAGUCCAC.

WO_2018_027106_302	1	-GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU-
WO_2018_027106_319	1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU-
US20030206887A1_1297	1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCUA

Alineamiento 2. Entre las SEQ ID NOs: 302 y 319 de la solicitud con la SEQ ID NO: 1297 del documento US20030206887A1 mostrando como núcleo común la secuencia GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU.

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: 171 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 302, donde la cadena no 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 18, 19, 24 a 26 completamente y, reivindicaciones 1 a 17 y 20 a 23, 27 a 49 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: 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 y 20 a 23, 27 a 49 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: 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 17 y 20 a 23, 27 a 49 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 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.

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

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 iARN 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

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 8 de febrero de 2023) 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
----------------------------	----	----

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° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Una composición que comprende un agente de iARN que se dirige al virus de la hepatitis B,	Una composición que comprende: (Reivs. 43 a 49)	Una composición que comprende: (Párr. [0249]).
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 las SEQ ID NOS: 171,	Una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 12 (Reivs. 43 a 54 y 94). Donde la SEQ ID NO: 12 de D1 es 95% idéntica a la SEQ ID NO: 171 de la solicitud (alineamiento 3).	Una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1374 (Reivs. 5 a 9, Párr. [0044], Tabla III). Donde la SEQ ID NO: 1374 de D3 difiere en un solo nucleótido con la SEQ ID NO: 171 de la solicitud (alineamiento 5).
y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID Nos: 302.	y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante que comprende una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 11 (Pág. 60; Reiv. 94). Donde la SEQ ID NO: 11 de D1 tiene un 95% de identidad con la SEQ ID NO: 302 de la solicitud (alineamiento 4).	y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 1297 (Reivs. 5 a 9, Párr. [0044], Tabla III). Donde la SEQ ID NO: 1297 de D3 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 302 de la solicitud (alineamiento 6).

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 iARN 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 de acuerdo con la SEQ ID NO: 12 y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante de acuerdo con la SEQ ID NO: 11 (Abstract, Reivs. 43 a 54 y 94, Págs. 5 a 60). Además, la SEQ ID NO: 12 de D1 tiene un 95% de identidad con la SEQ ID NO: 171 de la solicitud (alineamiento 3) y la SEQ ID NO: 11 de D1 tiene un 95% de identidad con la SEQ ID NO: 302 (alineamiento 4).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```

1: WO_2018_027106_171      100.00   95.00
2: WO_2016_077321_A1_12   95.00  100.00

```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```

WO_2018_027106_171      AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC---      21
WO_2016_077321_A1_12   -uaaaauugagagaaguccaccac      23
*****

```

Alineamiento 3. Entre las SEQ ID NO: 12 de D1 y la SEQ ID NO: 171 de la solicitud

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```

1: WO_2018_027106_302      100.00   95.00
2: WO_2016_077321_A1_11   95.00  100.00

```



Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```

WO_2018_027106_302      -GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU      21
WO_2016_077321_A1_11    gguggacUUCUCUCaaUUUUa-      21
                        *****

```

Alineamiento 4. Entre las SEQ ID NO: 11 de D1 y la SEQ ID NO: 302 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 agente 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: 171 y 302 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). Adicionalmente, no hay evidencia de un efecto técnico asociado a un agente que comprende la combinación de SEQ ID NO: 171 y 302 sin modificaciones en su estructura, por lo cual no es posible asociar los datos de la descripción, relacionados con variantes específicas modificadas de las SEQ ID NO: 171 y 302 con la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición de iARN conocida en D1 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). Particularmente, el iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1374 y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 1297 (Reivs. 5 a 9, Párr. [0044], Tabla III). Donde la SEQ ID NO: 1374 de D3 difiere en un solo nucleótido con la SEQ ID NO: 171 de la solicitud (alineamiento 5) y la SEQ ID NO: 1297 de D3 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 302 de la solicitud (alineamiento 6). Donde el iARN tiene nucleótidos modificados y en el que la región sentido tiene una caperuza terminal que es un resto deoxibásico invertido (Reivs. 18 a 20).

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2018_027106_171      AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC-      21
US20030206887A1_1374    -GAAAAUUGAGAGAAGUCCACC      21
                        *****
```

Alineamiento 5. Entre las SEQ ID NO: 1374 de D3 y la SEQ ID NO: 171 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2018_027106_302	100.00	100.00
2: US20030206887A1_1297	100.00	100.00

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2018_027106_302      -GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU-      21
US20030206887A1_1297    GGUGGACUUCUCUCAUUUUUCUA      23
                        *****
```

Alineamiento 6. Entre SEQ ID NO: 1297 de D3 y SEQ ID NO: 302 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 49 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 49	Nivel inventivo
D3	US20030206887A1	1 a 49	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la 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 en donde manifestó *“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 (...)*

Al respecto, me permito reiterar que la reivindicación 1 fue modificada de modo que ahora señala que el agente de iARN se dirige al virus de la hepatitis B.

Ahora bien, aun cuando el solicitante no comparte la opinión del examinador con respecto a la amplitud del alcance de la reivindicación, y únicamente con el fin de permitir que el trámite de la solicitud se dé de manera expedita, la reivindicación 1 ha sido limitada a tres secuencias específicas para la cadena no codificante (antisentido) y dos secuencias específicas para la cadena codificante (sentido).



Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Al respecto, el solicitante desea resaltar que la reivindicación 1 modificada abarca una generalización razonable de la materia divulgada en la solicitud. Por ejemplo, las SEQ ID NOS: 171, 179 y 180 están relacionados por una secuencia central común (AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC), mientras que las SEQ ID NOS: 302 y 319 están relacionadas con una secuencia central común (GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU). La memoria descriptiva describe un número adecuado de combinaciones de estas secuencias de manera que un experto en la materia comprendería que el alcance completo de la reivindicación está suficientemente divulgado en la memoria descriptiva (...)

En este sentido, en primera medida me permito indicar que, contrario a lo afirmado por el examinador, la presencia de un nucleótido modificado y un enlace internucleósido modificado no es esencial para definir la invención reclamada (...)

Ahora bien, tal como lo evidencia el análisis llevado a cabo por el examinador en el Oficio de la providencia, las características estructurales mencionadas en la reivindicación 1 sí permiten diferenciar la materia reclamada del estado de la técnica, por lo que la inclusión de otras características estructurales no es necesaria ni deseable.

Asimismo, me permito resaltar que realizar modificaciones en nucleótidos y en enlaces inter-nucleósidos es una alternativa plenamente conocida para la persona normalmente versada en la materia. Por tanto, incluir una limitación como la propuesta por el examinador no solo no ayudaría a diferenciar la materia reclamada del estado de la técnica, sino que limitaría de manera injustificada el alcance de la invención reclamada.

En este sentido, es pertinente señalar que el solicitante el solicitante está en pleno derecho de buscar la protección de la totalidad del concepto inventivo desarrollado con el fin de evitar que terceros puedan sacar provecho del mismo mediante modificaciones sencillas, tal como la inclusión o eliminación de modificaciones en una secuencia dada. En este sentido, resulta indispensable no limitar la invención a secuencias modificadas, sino proteger también aquellas variantes que no comprendan modificaciones (...)

Por otra parte, el solicitante desea señalar que, contrario a lo mencionado por el examinador las composiciones reclamadas en esta reivindicación se caracterizan por comprender un segundo agente de iARN que comprende un grupo seleccionado de secuencias que han sido obtenidas y ensayadas por el solicitante. Por lo tanto, la reivindicación 37 corresponde a una razonable generalización de la materia divulgada en la descripción.

Por último, es importante anotar que, de acuerdo a las disposiciones actuales, los ejemplos incluidos en la descripción tienen un carácter ilustrativo, y en ningún caso deberían entenderse como una limitación del objeto de la invención. En vista de lo anterior, respetuosamente solicito que se retire 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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad de las reivindicaciones aún continúa siendo pertinente para el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número N° NC2019/0002017 del 8 de febrero de 2023. Esto debido a que la reivindicación independiente carece de sustento porque menciona “donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NOs: 171, 179 o 180, y una cadena codificante

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID Nos: 302 o 319”, pero la combinación de cualquiera de las cadenas codificantes y no codificantes genera permutaciones que no son consideradas en el capítulo descriptivo y por tanto no tienen sustento. Así, en concordancia con la tabla 5, la SEQ ID NO: 171 que está modificada corresponde a AM05747-AS (SEQ ID NO: 100) o AM06282-AS (SEQ ID NO: 126) que se combina con la SEQ ID NO: 302 modificada AM05746-SS (SEQ ID NO: 229), AM06288-SS (SEQ ID NO: 252) o AM06776 (SEQ ID NO: 273), donde AM05747-AS se combina con AM05746-SS, AM06282 se combina con AM06288-SS, y AM06282 se combina con AM06776 para conformar el agente de iARN AD04511, el agente iARN AD04872 o el agente de iARN AD05164, respectivamente. En tanto que, la SEQ ID NO: 179 que modificada corresponde a AM06283-AS (SEQ ID NO: 127), la cual se combina con la SEQ ID NO: 302 modificada, particularmente AM06288-AS, para conformar el agente de iARN AD04873. De otra parte, la SEQ ID NO: 180 que modificada corresponde a AM06284-AS (SEQ ID NO: 128), la cual se combina con la SEQ ID NO: 319 modificada, que corresponde a AM06289-SS (SEQ ID NO: 253) para formar el agente de iARN AD04874. De esta forma, no se evidencia a lo largo del capítulo descriptivo que la SEQ ID NO: 319 se combine con las SEQ ID NOS: 171 o 179 y por esta razón no encontraría sustento la reivindicación tal y como está reclamada dado que se obtienen permutaciones que no son exploradas por el solicitante.

Contrario a lo afirmado por el solicitante, respecto a que las modificaciones no son una característica esencial del agente de iARN, esta oficina considera que de hecho son las secuencias modificadas las que caracterizan cada uno de los iARN reclamados. Esto teniendo en cuenta que los iARN presentados en el capítulo descriptivo están constituidos por la combinación de una secuencia codificante y una no codificante que están modificadas y todas las pruebas llevadas a cabo se realizaron con dichas secuencias modificadas.

Además de estas modificaciones, los iARN comprenden enlaces internucleósidos modificados y se encuentran ligados a unidades de acetil-galactosamina (NAG) en el extremo 5' de la cadena codificante. Por lo tanto, tal y como está reclamada la materia no puede superar las objeciones por claridad y sustento.

Argumentos respecto a las objeciones por unidad de invención

El solicitante argumenta que “Al respecto, el solicitante desea resaltar que el agente de ARNi mencionado en las reivindicaciones independientes 1 y 46 incluye una hebra sentido que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con SEQ ID NO: 302 o 319. Las SEQ ID NO: 302 y SEQ ID NO: 319 comparten una secuencia central común de GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU, que no había sido divulgado en ninguna de las referencias citadas por el examinador.

Por lo tanto, los agentes de iARN de la solicitud reivindicada comparten un concepto común inventivo que no había sido revelado previamente en los documentos del arte previo.

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

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número N° NC2019/0002017 del 8 de febrero de 2023 carece de unidad de invención como se indica en el numeral 5 del presente oficio. En este sentido, se puede evidenciar que contrario a lo indicado por el solicitante, la secuencia común central de las SEQ ID NOS: 302 y 319 la cual corresponde a GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU, ya se encuentra divulgada en el arte previo, más específicamente en el documento US20030206887 donde se menciona la SEQ ID NO: 1297, la cual comprende dicha secuencia común (alineamiento

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

2). Además, la secuencia común central de las SEQ ID NOs: 171, 179 y 180 que corresponde a AUUGAGAGAAGUCCAC ya se encuentra divulga en los documentos US20030206887A1, US20130150433A1 y WO2016077321A1 (alineamiento 1). Por tanto, no hay unidad de invención en concordancia con lo divulgado en el arte previo.

Argumentos respecto a las objeciones por nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 (WO2016077321A1) y D3 (US20030206887A1) (...)”*

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

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

Específicamente, ninguno de los documentos citados, D1 o D3, 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: 171, 179 o 180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobase según cualquiera de las SEQ ID NO: 302 o 319, como se indica en la nueva reivindicación 1.

En particular, no existe ninguna sugerencia para modificar las secuencias descritas en las referencias citadas de la manera requerida para llegar a las secuencias del agente de IARN reivindicado. A pesar de que D3 divulgue secuencias alternativas de iARN, no existe nada en D1 o D3 que proporcione alguna motivación para modificar cualquiera de las secuencias reveladas para llegar a las secuencias específicas del agente de iARN actualmente reclamado (...).”

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número N° NC2019/0002017 del 8 de febrero de 2023 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 como se indica en el numeral 7.1 el presente oficio. Dado que los documentos D1 y D3 en combinación sugieren la materia reclamada, pese a que las secuencias de dichos documentos difieren solamente en una o pocas posiciones de nucleótidos de las secuencias reclamadas, una persona normalmente versada se vería motivada a modificar los ARNi de D1 para incluir las secuencias divulgadas en D3.

Además, el hecho de que el agente reclamado comprenda específicamente las SEQ ID NO: 171 y 302 no le confiere ningún efecto técnico porque los ARNi de D1 ya permiten inhibir la expresión del virus de la hepatitis B (Abstract, Figs 2, 3 y 6; Ejemplos. 6 y 7). Adicionalmente, las pruebas de la descripción están relacionadas con ARNi con modificaciones específicas que no se encuentran definidas en la reivindicación independiente y, por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción con la materia tal como se reclama.

Así las cosas, se evidencia que los efectos técnicos que pueden tener los iARN están dados específicamente por las secuencias modificadas, puesto que no hay ninguna prueba con las secuencias sin modificar, así como es claro que dichos efectos también dependen de las combinaciones específicas de cadena codificante y no codificante. De manera que, en tanto no se definan las modificaciones específicas de las cadenas codificantes y codificantes del agente de iARN reclamado, no es posible asociar los posibles efectos técnicos de la descripción. Más aun cuando ya existen en el estado de

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

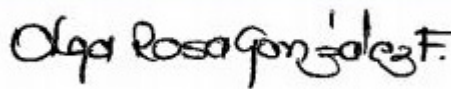
Ref. Expediente N° NC2019/0002017

la técnica (D1 y D3) agentes de iARN que son estructuralmente muy cercanos a las SEQ ID NO: 171 y 302 reclamadas y que difieren solamente en una o dos posiciones.

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 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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2019/0002017		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2017/045446		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 4 de agosto de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 04/08/2016				Prioridad X			Presentación		
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)		1 a 17 y 20 a 23, 27 a 49 parcialmente	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 49					
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, GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU, AUUGAGAGAAGUCCAC, SEQ ID NOS: 171 y 302.					
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		
	US20160032410A1	03/02/2016	-	-			A		
	JP2014140367A	08/06/2014	-	-			A		
	EP2319917A2	10/05/2011	-	-			A		
	WO2016120186A1	03/08/2016	-	-			A		
LENS/ GOOGLE PATENTS	WO2016077321A1	19/05/2016	1 a 49	Reivs. 43 a 54 y 94, 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		
	US2016354476AA	08/12/2016							
	US2005107325AA	19/05/2005	-	-			A		



Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

	US2011223665AA	15/09/2011	-	-	A
	US20130296401A1	07/11/2013	-	-	A
	US20080207539A1	28/08/2008	-	-	A
	CN101024088A	20/02/2006	-	-	A
	US20100209491A1	19/08/2019	-	-	A
	US20060063731A1	23/03/2006	-	-	A
	US2017349900AA	12/07/2017	-	-	A
	US2017035796AA	09/02/2017	-	-	A
	US2016215288AA	28/07/2016	-	-	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 49	Abstract, Reivs. 1 a 11 y 18 a 20, tabla II	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.			



Oficio N° 12902 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

(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. “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.	“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. “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)	

