

P-2019/16739

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0002017**Solicitud de patente a nombre de **ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC., domiciliada en Pasadena, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **20010** notificado electrónicamente el 12 de diciembre de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente presenté prórroga el 22 de diciembre de 2023, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de doce (12) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 31 de octubre de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Las características de las antiguas reivindicaciones 1 y 19 se incluyeron en la nueva reivindicación 1, la cual además establece la estructura de (NAG37)s y define el significado de las abreviaturas empleadas para referirse a los nucleótidos modificados.
- 1.2** Las características de las antiguas reivindicaciones 22 y 24 se incluyeron en la nueva reivindicación 4, la cual además establece la estructura de (NAG37)s y define el significado de las abreviaturas empleadas para referirse a los nucleótidos modificados.
- 1.3** Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 18, 23, 25 a 27, 29 a 32, y 34 a 47.
- 1.4** Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones.
- 1.5** Se modificó la antigua reivindicación 21 (nueva reivindicación 3) para incluir la estructura específica del agente iARN en forma de sal.

- 1.6** Se restringió el alcance de la antigua reivindicación 28 (nueva reivindicación 5) a una única relación den peso.
- 1.7** Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 6, 7, y 9 a 12, dirigidas a modalidades preferidas de la materia reclamada. Estas reivindicaciones encuentran soporte en la solicitud como fue originalmente presentada, por ejemplo, en las páginas 132, 96-100, 71-75, 188, 189, 190 y 195 de la solicitud originalmente presentada.

Al respecto, me permito señalar que dichas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, pues se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad, concisión y soporte de las reivindicaciones

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:

- 2.1** El examinador indica que las antiguas reivindicaciones 1 y 45 carecerían de claridad porque no definen todas las características técnicas esenciales del agente de iARN.

Ahora bien, aun cuando el solicitante no comparte la opinión del examinador con respecto a la claridad de las reivindicaciones, y únicamente con el fin de permitir que el trámite de la solicitud se dé de manera expedita, las reivindicaciones fueron modificadas y ahora están dirigidas a una composición que comprende un agente de iARN (reivindicaciones 1 a 3) que tiene una estructura completamente definida por un patrón de modificación de nucleótidos específico y un resto de direccionamiento; y a una composición que comprende dos agentes de iARN (reivindicaciones 4 a 7), teniendo cada uno una estructura completamente definida por un patrón de modificación de nucleótidos específico y un resto de direccionamiento.

Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

- 2.2** Por otra parte, el examinador indica que las antiguas reivindicaciones 2 y 3 no serían claras porque no definen las modificaciones específicas presentes en los agentes de iARN de la invención.

Al respecto, me permito señalar que, sin que ello implique la aceptación de la validez de la objeción, el solicitante ha decidido modificar las reivindicaciones para establecer el tipo de modificaciones incluidas en los agentes de iARN de la invención.

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

- 2.3** Por otra parte, el examinador indica que Las reivindicaciones 16 a 19 reclaman características técnicas esenciales del oligonucleótido de la composición y que deberían ser mencionada en la reivindicación independiente.

Como se mencionó previamente, únicamente con el interés de avanzar en el trámite de la presente solicitud, el solicitante ha restringido el alcance de la reivindicación 1 por medio de la inclusión de las características de la reivindicación 19. En consecuencia, respetuosamente solicito dar por superada esta objeción.

- 2.4** El examinador indica que la reivindicación 23 no estaría sustentada en la descripción porque presenta un gran número de posibilidades para el segundo agente de iARN, dando lugar a múltiples posibilidades que no se encuentran al alcance de la materia explorada por el solicitante.

Al respecto me permito resaltar que, a pesar de que el solicitante no comparte la posición del examinador, la nueva reivindicación 4 (basada en las antiguas reivindicaciones 22 y 24) se relaciona con la combinación de los agentes de iARN AD04872 y AD05070. Esta combinación particular de agentes de iARN (AD04872 y AD05070) cuenta con un amplio respaldo experimental en la solicitud, por ejemplo, en los Ejemplos 8, 14, 15, 16 y 18.

En consecuencia, respetuosamente solicito que se dé por superada la objeción.

- 2.5** Por otra parte, el examinador indica que la reivindicación 31 no sería clara porque presenta errores tipográficos, la reivindicación 36 no contaría con soporte en la descripción, la reivindicación 45 no incluiría las características técnicas esenciales para definir la materia reclamada, la reivindicación 47 debería ser incluida en la

reivindicación independiente y la reivindicación 48 no sería clara porque no se mencionan los nucleótidos abásicos invertidos.

Al respecto se hace notar que, si bien el solicitante no comparte la opinión del examinador, y únicamente con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud, dichas reivindicaciones fueron eliminadas del pliego reivindicatorio. Por tanto, la objeción ha sido superada.

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.

3. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 48 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).

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 normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es simplemente una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo que demuestre su altura inventiva. Es decir, para concluir que la materia reclamada no es inventiva, el análisis debe **necesariamente demostrar** que la invención estudiada hubiese sido obvia para una persona versada en la materia en vista del estado de la técnica.

Características de la materia reclamada

Tal como se mencionó previamente, las reivindicaciones modificadas no se refieren a secuencias no modificadas. De hecho, la reivindicación 1 modificada pertenece a una composición que comprende un agente de iARN, en la que el agente de iARN comprende:

- una hebra sentido unida en el extremo terminal 5' a (NAG37) y que tiene la estructura (NAG37) (invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y
- una cadena antisentido que tiene la estructura como GfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126).

Es decir, la presente solicitud se refiere a una composición que comprende un agente de iARN específico, el cual ha demostrado tener inesperadas ventajas técnicas que se describirán a continuación.

Sobre el arte previo citado

El Examinador afirma que la secuencia SEQ ID NO: 12 de D1 tiene un 95 % de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 171 de la solicitud (ver alineamiento 1 del Oficio No. 20010) y que la secuencia SEQ ID NO: 11 de D1 tiene un 95 % de identidad con SEQ ID NO: 302 (ver alineamiento 2 del Oficio No. 20010). El examinador también afirma que D1 divulga agentes de iARN que contienen versiones modificadas de las secuencias SEQ ID NO:11 y SEQ ID NO:12, las cuales se probaron en un modelo de ratón AAV-VHB (AD65403 y AD66111 mostrados en las Figuras 4 y 5). Las estructuras de AD65403 y AD66111 se muestran a continuación:

AD-66111	A-130388.15	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuaL96	1056	A-131906.1	<u>VP</u> usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccacsasc	1067
AD-65403	A-130388.15	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuaL96	1057	A-130389.4	usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccacsasc	1068

Las estructuras modificadas de D1 presentadas anteriormente difieren del agente de iARN de la reivindicación 1 modificada en numerosos aspectos:

- La secuencia de nucleobases de las cadenas sentido y antisentido no es idéntica (como señaló el examinador, la identidad de la cadena sentido es del 95 % y la identidad de la cadena antisentido es del 97 %);
- El patrón de modificación de nucleótidos es diferente;
- El agente iARN de la reivindicación 1 modificada está unido en el extremo 5' de la cadena sentido a un ligando de GalNAc particular (NAG37) a través de un residuo abásico invertido, en su lugar, AD65403 y AD66111 de D1 están unidos en el extremo 3' de la cadena sentido a un ligando de GalNAc diferente denominado L96; y
- La cadena sentido del agente de iARN de la reivindicación 1 modificada tiene un residuo abásico invertido 3' terminal que está ausente en los dúplex de D1.

Estas diferencias estructurales son significativas y una persona normalmente versada en la materia no habría tenido ninguna motivación para modificar los agentes de iARN descritos en D1 con las modificaciones específicas necesarias para llegar al agente de iiARN reivindicado.

El agente de iARN reivindicado también es superior a los agentes de iARN AD6611 y AD65403 descritos en D1. Por ejemplo, la Figura 4 de D1 muestra que, después de una dosis única de 3 mg/kg de AD66111, más de una cuarta parte del antígeno S presente en el día 0 permanece en los días 5 y 10, y después de una dosis única de 3 mg/kg AD65403, aproximadamente el 4% del antígeno S presente en el día 0 permanece en el día 10. Si bien en la presente solicitud se usa un modelo de ratón VHB diferente, el Ejemplo 6 (Grupo G) ilustra el efecto sobre el antígeno S después de una única dosis de 3/mg/ kg de dosis del agente de iARN de la reivindicación 1 modificada. La Tabla 15 de la presente solicitud muestra que los niveles de antígeno S 36 días después de la administración de la dosis del agente de iARN son menos del 1% de sus niveles previos a la dosis. Además, los ejemplos de la presente solicitud también muestran reducciones significativas tanto en el antígeno E (Tabla 16) como en el ADN del VHB (Tabla 20) después de la administración del agente de iARN de la reivindicación 1 modificada.

Por tanto, el agente de iARN de la reivindicación 1 modificada muestra mayores reducciones del antígeno S después de una dosis única en comparación con AD66111 y AD65403 de D1. Además, las reducciones en el antígeno S, el antígeno E y el ADN del VHB después de una dosis única del agente de iARN de la reivindicación 1 modificada se extienden considerablemente más allá de los 10 días (ver, por ejemplo, el Ejemplo 6, fila G en las tablas 15 y 16 y el Ejemplo 7, fila G en la tabla 20), que es el período de tiempo más largo probado en D1.

El agente de iARN reivindicado no es simplemente una alternativa a los agentes descritos en D1. Como se explicó anteriormente, el agente de iARN reivindicado es capaz de reducir prolongadamente no solo el antígeno S del VHB, sino también el antígeno E y el ADN del VHB en un modelo murino de infección por VHB. En consecuencia, está claro que el agente de iARN reivindicado no es simplemente una alternativa a los descritos en D1, sino que es más bien un iARN mejorado que presenta reducciones a largo plazo en los antígenos y el ADN del VHB.

Además, no existe ninguna sugerencia para modificar las secuencias descritas en las referencias citadas de la manera requerida para llegar a las secuencias de los agentes de iARN reivindicados.

Si bien D1 parece revelar que se pueden usar diferentes modificaciones de nucleótidos y ligandos de direccionamiento, D1 no dice nada sobre qué patrón de modificación de nucleótidos o ligandos de direccionamiento se asociarían con un período de acción más largo. Sin esta enseñanza, persona normalmente versada en la materia no sería capaz de predecir qué cambios estructurales darían como resultado mejoras. Debido a esto, la persona normalmente versada tendría que llevar a cabo un extenso programa de investigación y recurrir a prueba y error para resolver el problema técnico. Además, debido al gran número de diferencias estructurales, es muy posible el versado tome un camino muy diferente para intentar resolver el problema técnico. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia no habría llegado al agente de iARN de la reivindicación 1 modificada partiendo de D1 y, por lo tanto, el agente de iARN de la reivindicación 1 es inventivo.

El examinador parece sugerir que la persona normalmente versada recurriría a D3 al momento de resolver este problema técnico. El examinador se refiere particularmente a dos secuencias divulgadas en D3, a saber, SEQ ID NO: 1374 y SEQ ID NO: 1363. Sin embargo, estas secuencias son secuencias no modificadas y, no tienen identidad de secuencia con las hebras sentido y antisentido del agente de iARN de la reivindicación 1 modificada. Además, D3 no enseña qué cambios estructurales particulares estarían asociados con un período de acción más prolongado *in vivo*. De hecho, los únicos datos en D3 que miden la actividad de iARN se proporcionan en la Figura 11 y estos datos se generaron en un ensayo *in vitro* utilizando una línea celular. Como resultado, D3 no responde al problema técnico planteado, porque, si bien en D3 se describen diversas modificaciones de nucleótidos, no hay una descripción general sobre cómo estas modificaciones deberían combinarse para dar como resultado una actividad prolongada *in vivo*.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D3. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y
- iii) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

5. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado y estudiado anteriormente por su Despacho.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por doce (12) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

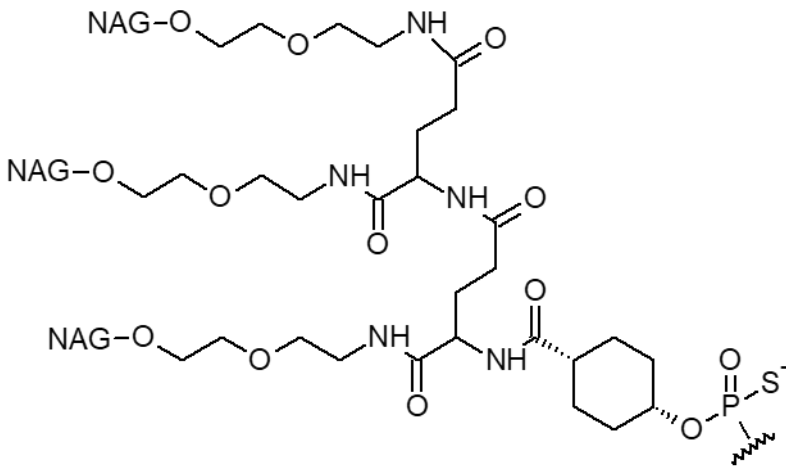
Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

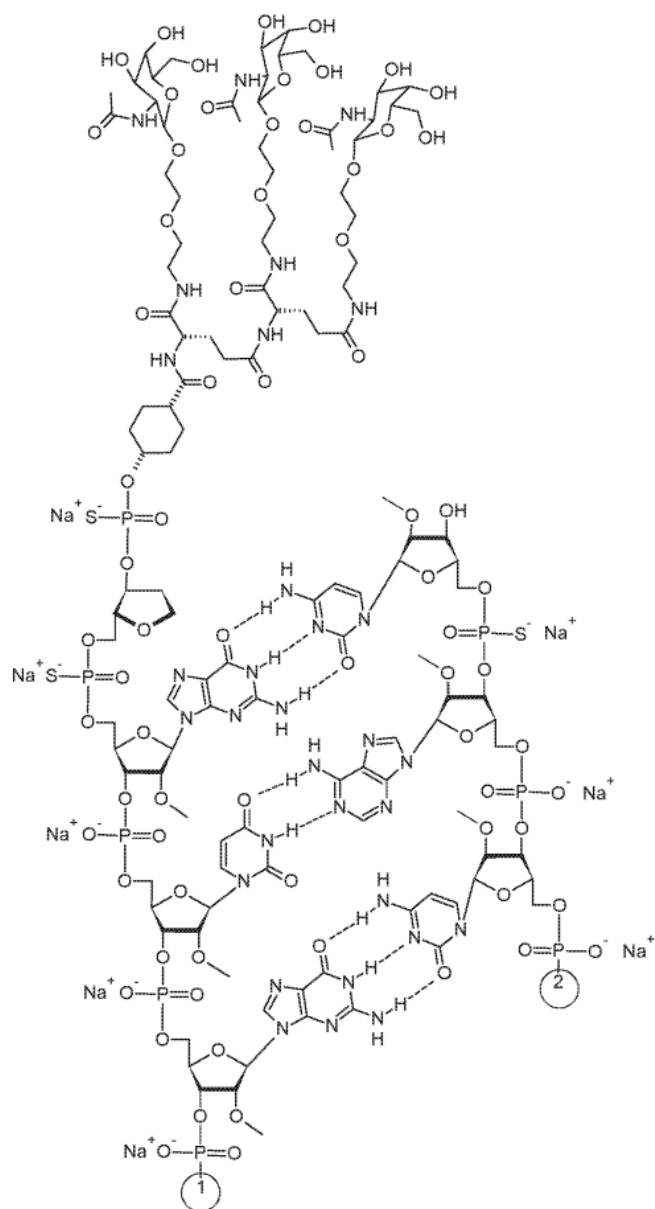
1. Una composición que comprende un agente de iARN que se dirige al virus de la hepatitis B, en donde el agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo 5' terminal a (NAG37)s y que tiene la estructura (NAG37)s (invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126), en donde

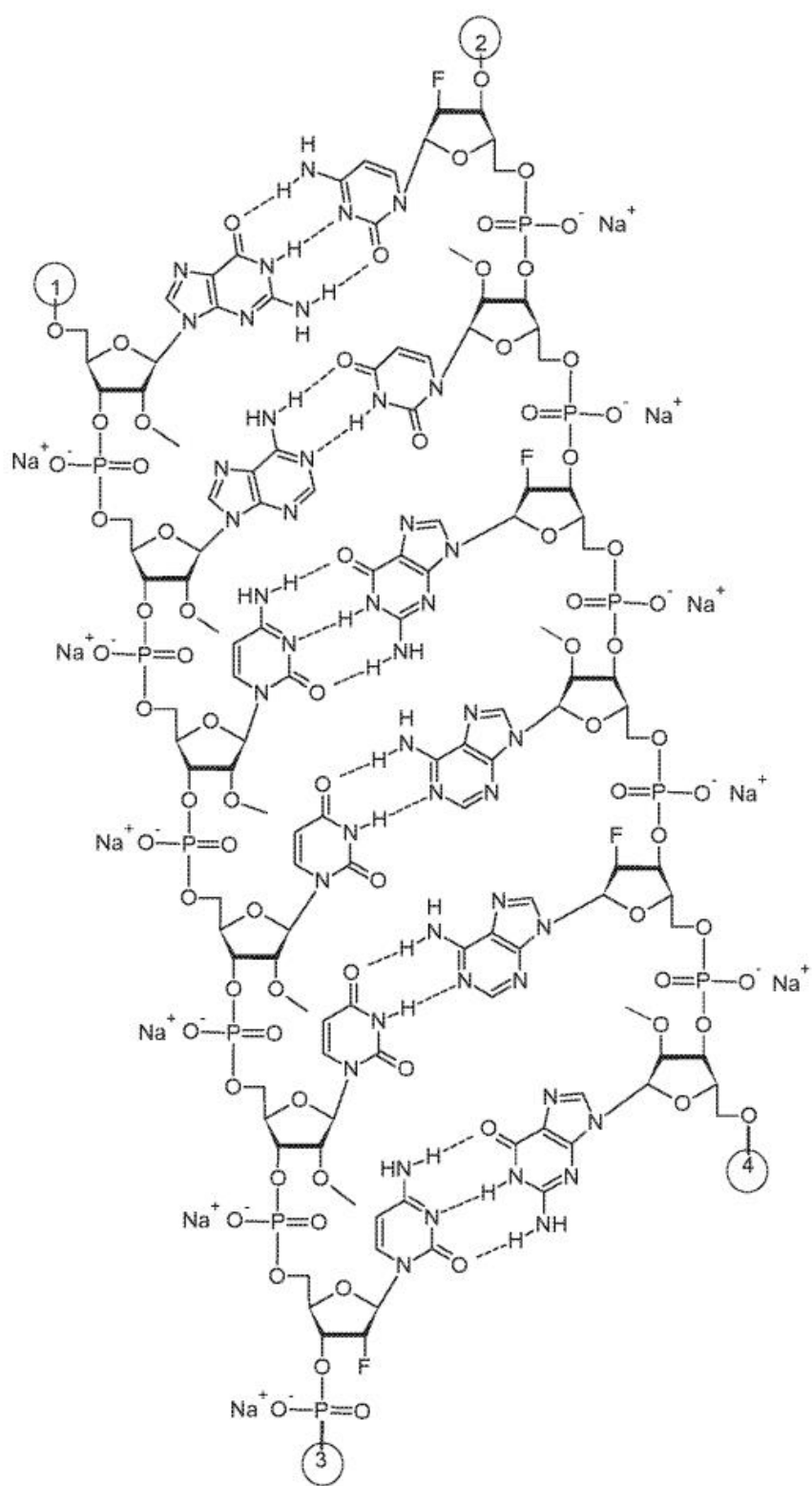
(NAG37)s tiene la estructura:

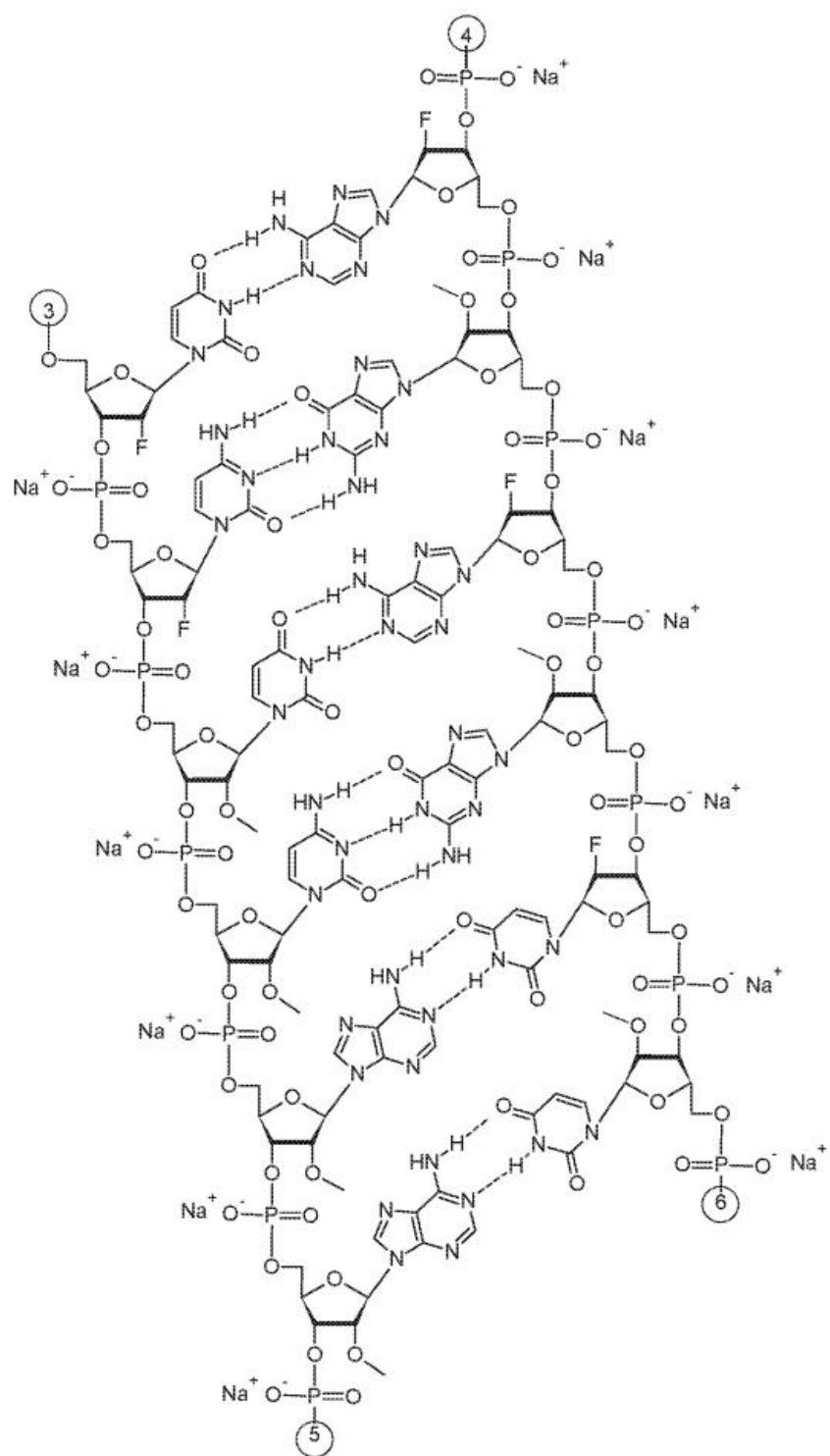


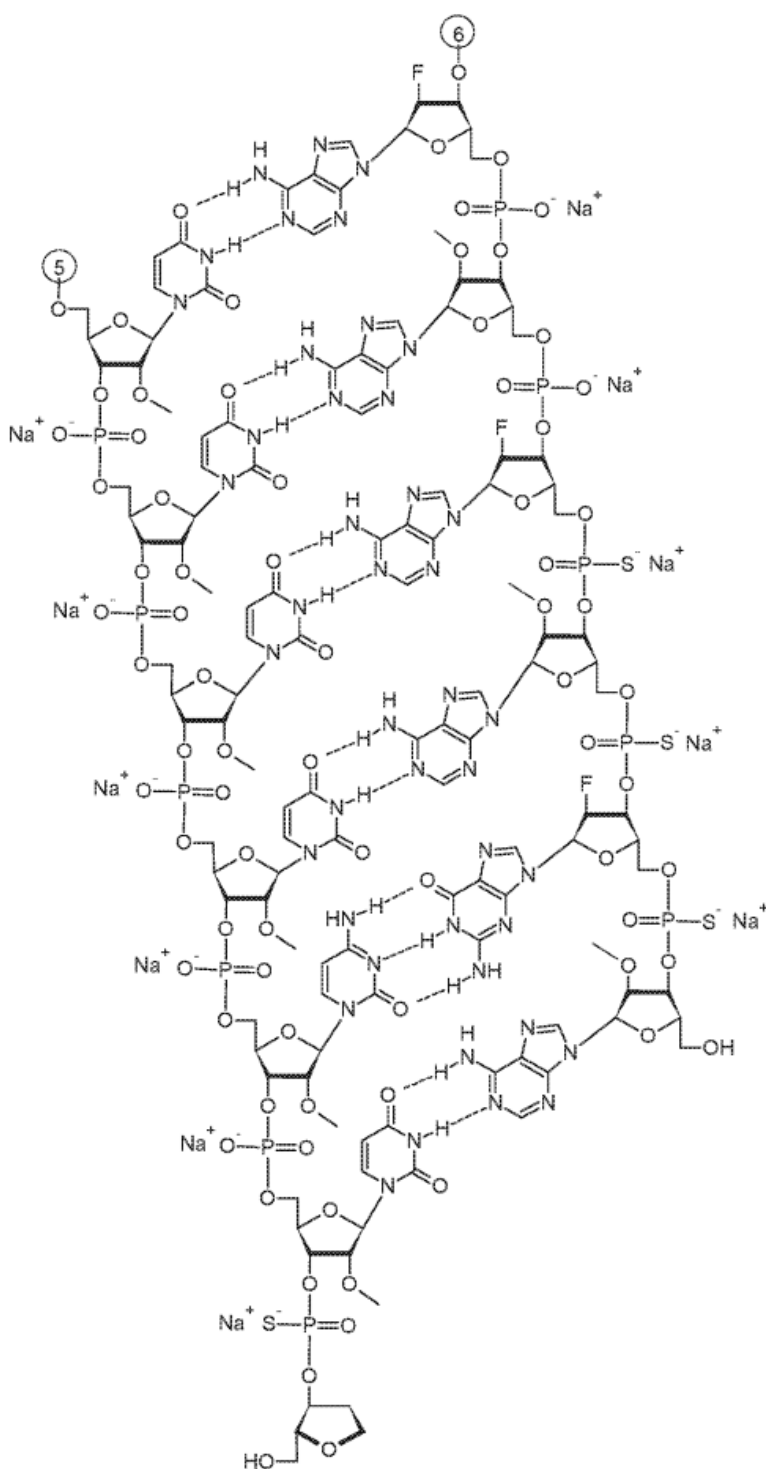
NAG es N-acetil- galactosamina;
Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato;
Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato;
s es un enlace fosforotioato;
g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato;
u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato;
a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato;
c es 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato;
Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato;
Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato;
Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato; y
(invAb) es un desoxirribonucleótido abásico invertido (3'-3' enlazado).

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente de iARN está en forma de sal.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde el agente iARN está en forma de sal de sodio y en donde el agente de iARN tiene la estructura:



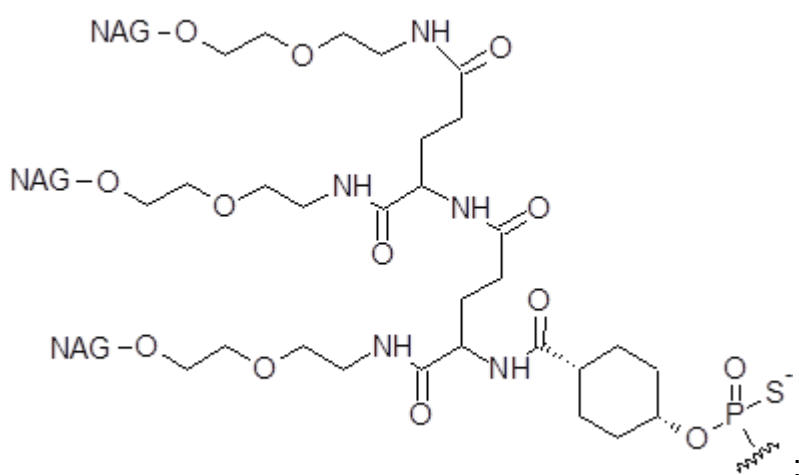






4. Una composición que comprende un primer agente de iARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un segundo agente de iARN el cual comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a (NAG37)s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 262) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140), en donde:

(NAG37)s tiene la estructura:



NAG es N-acetil-galactosamina

Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato;

Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato;

s es un enlace fosforotioato;

g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato;

u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato;

a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato;

c es 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato;

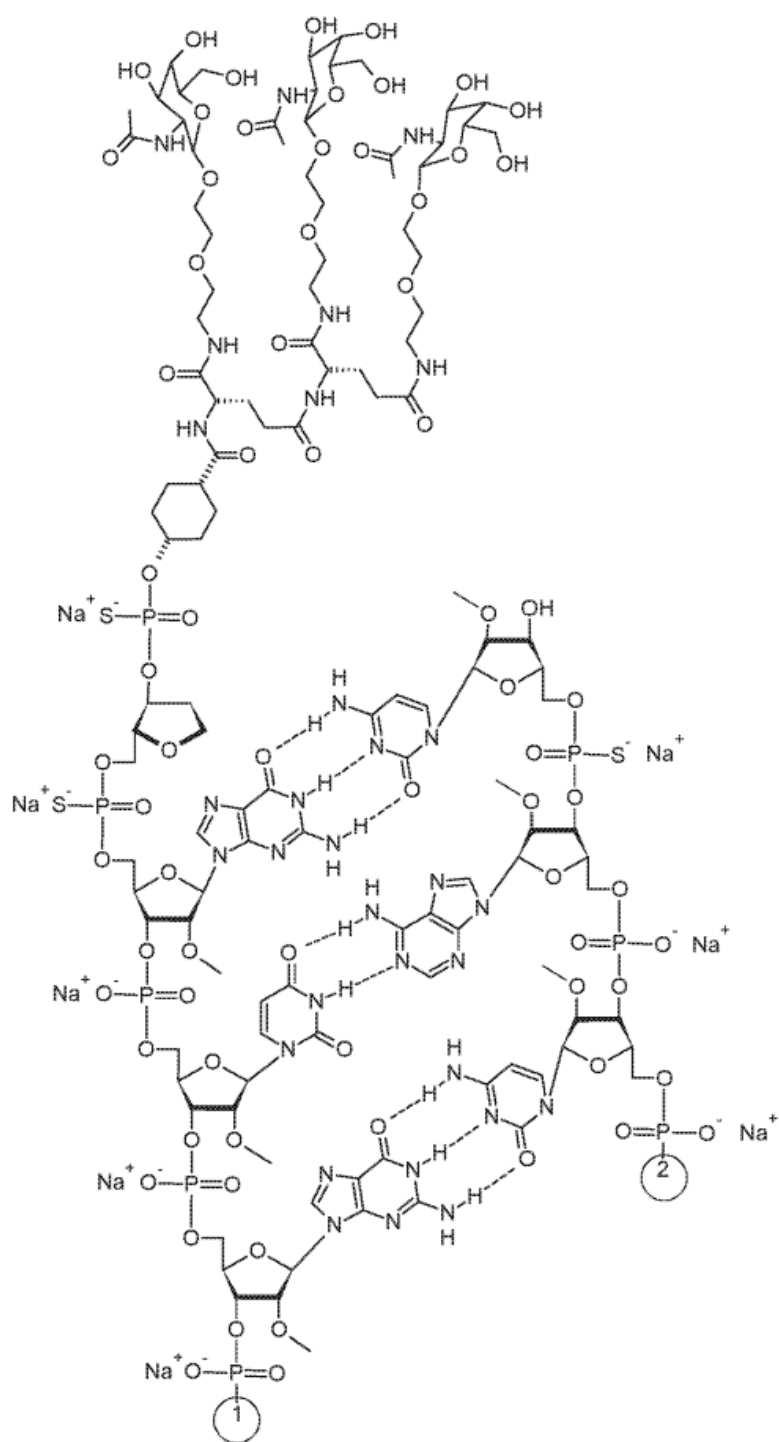
Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato;

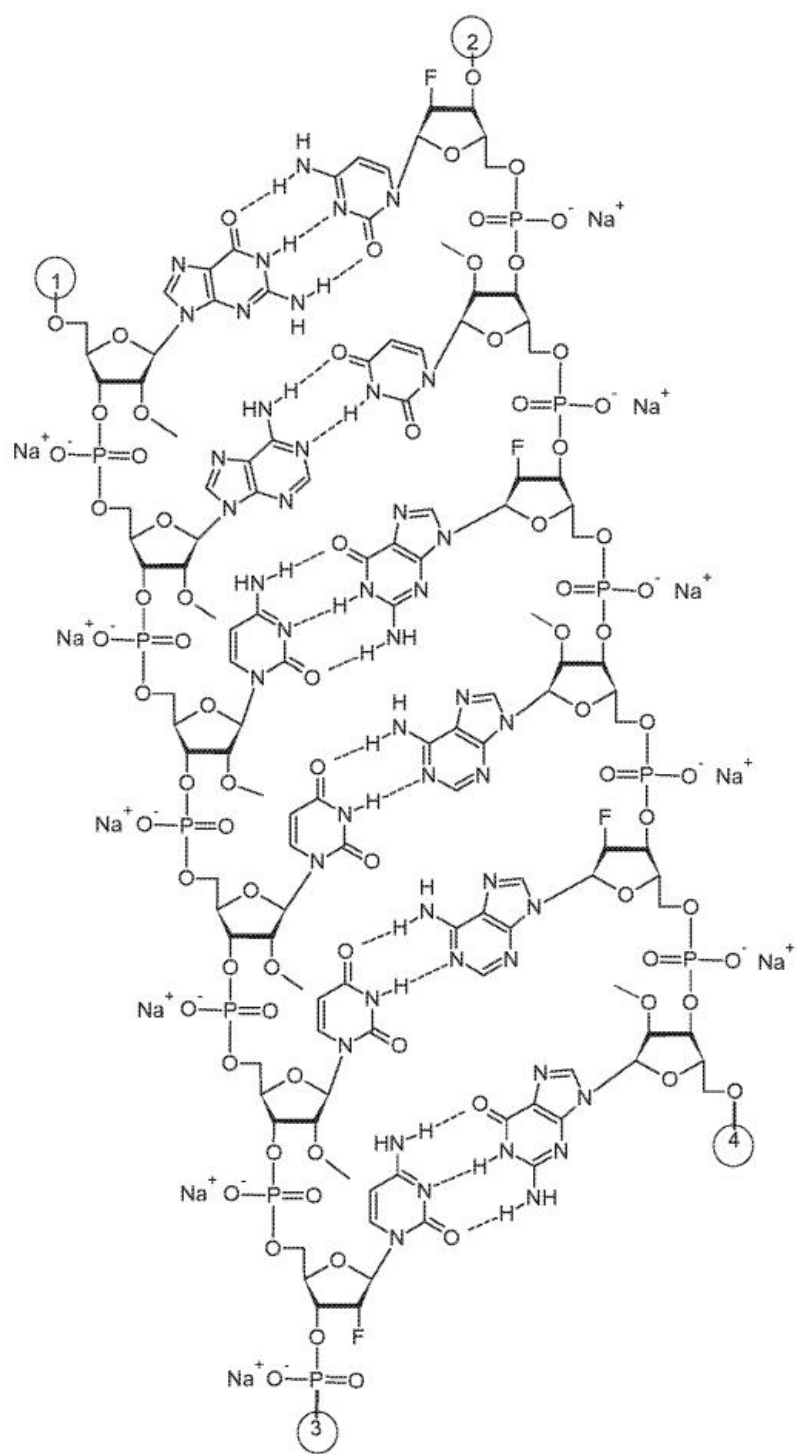
Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato;

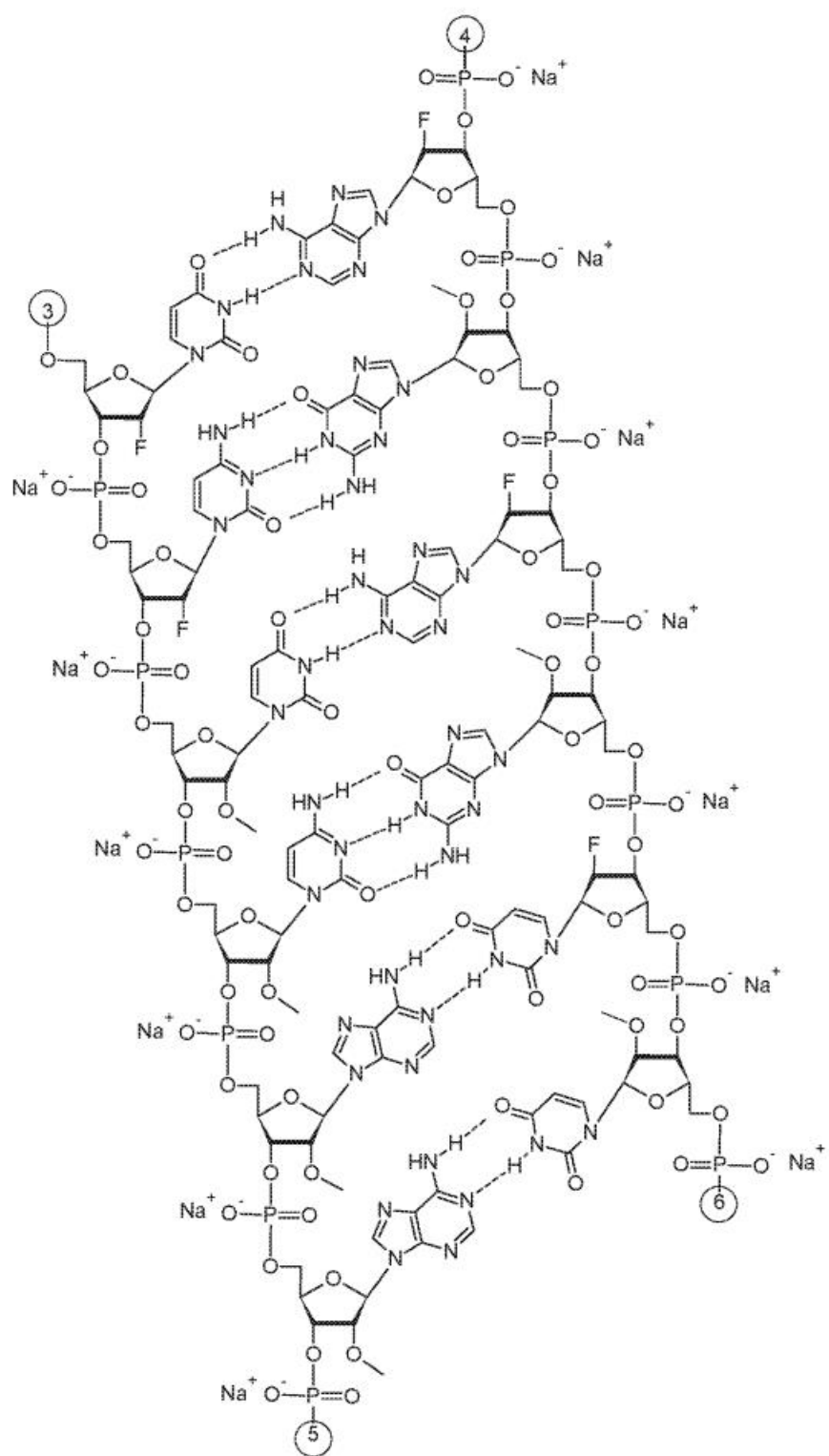
Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato; y

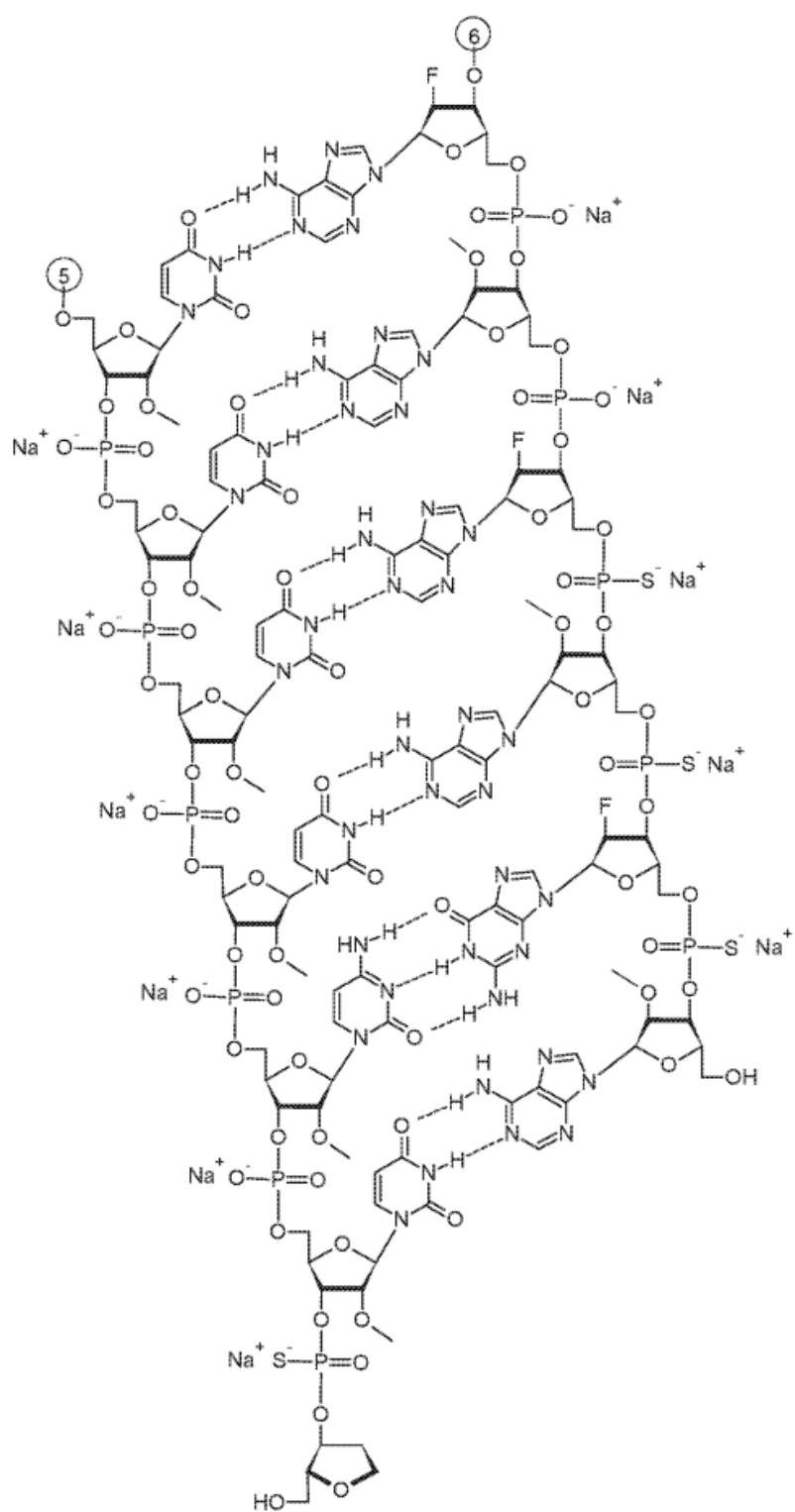
(invAb) es un desoxirribonucleótido abásico invertido (3'-3' enlazado).

5. La composición de la reivindicación 4, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso es de 2:1.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal.
7. La composición de la reivindicación 6, en donde el primer agente de iARN tiene la siguiente estructura:



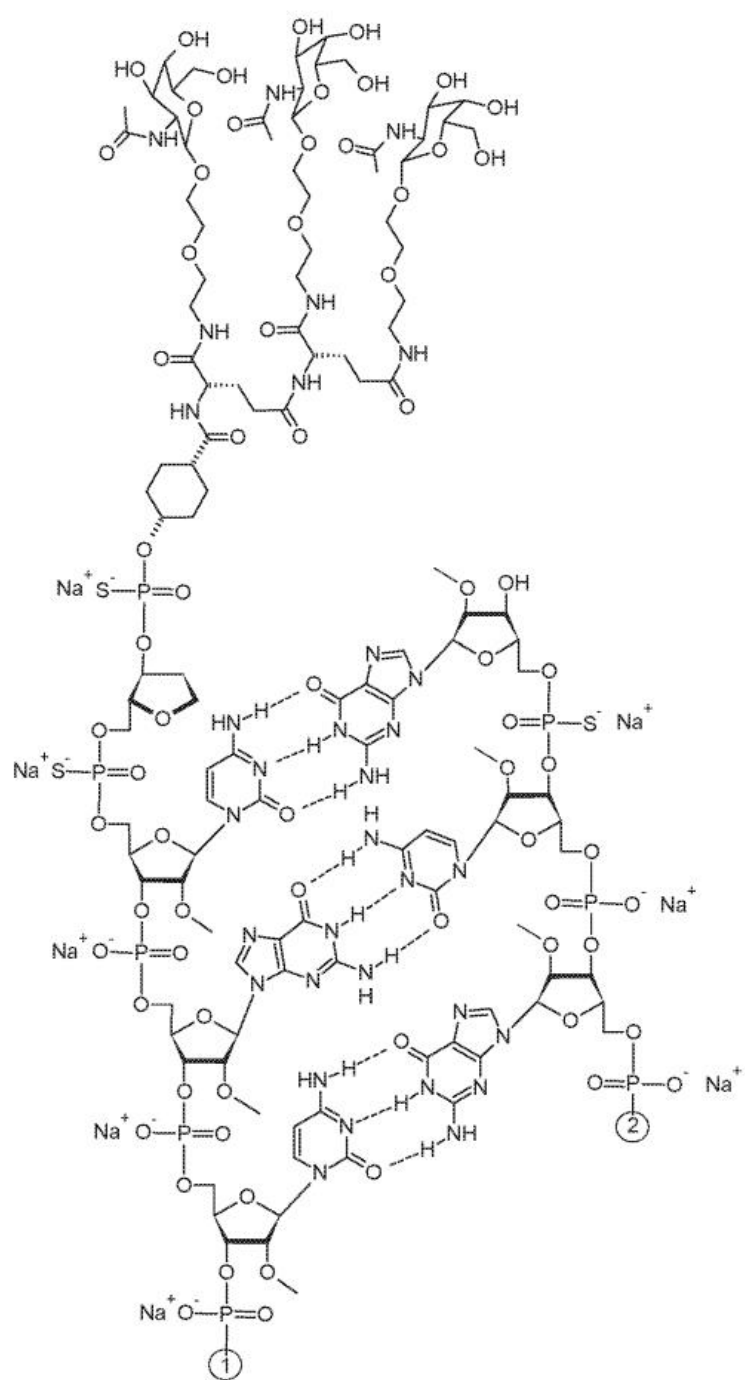


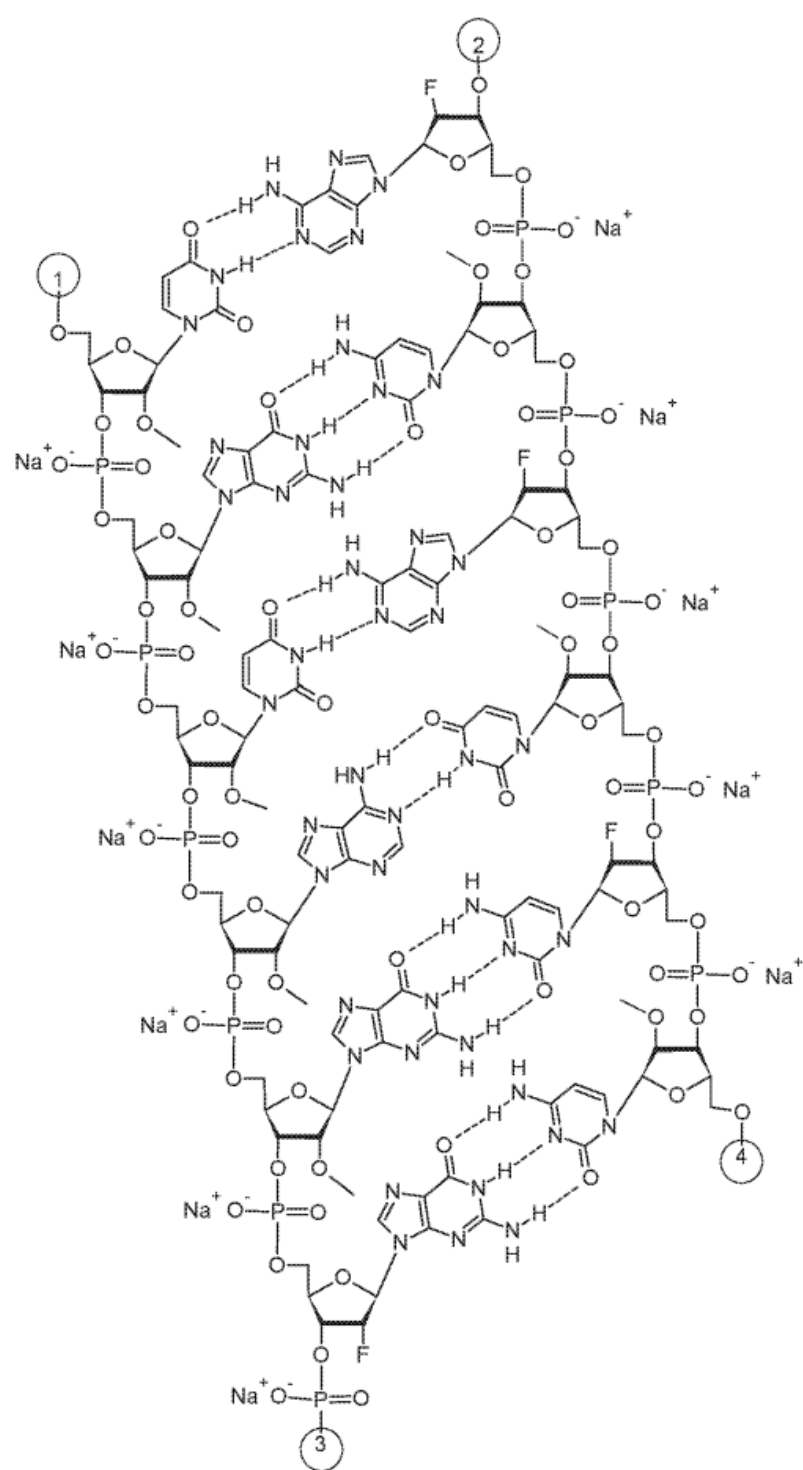


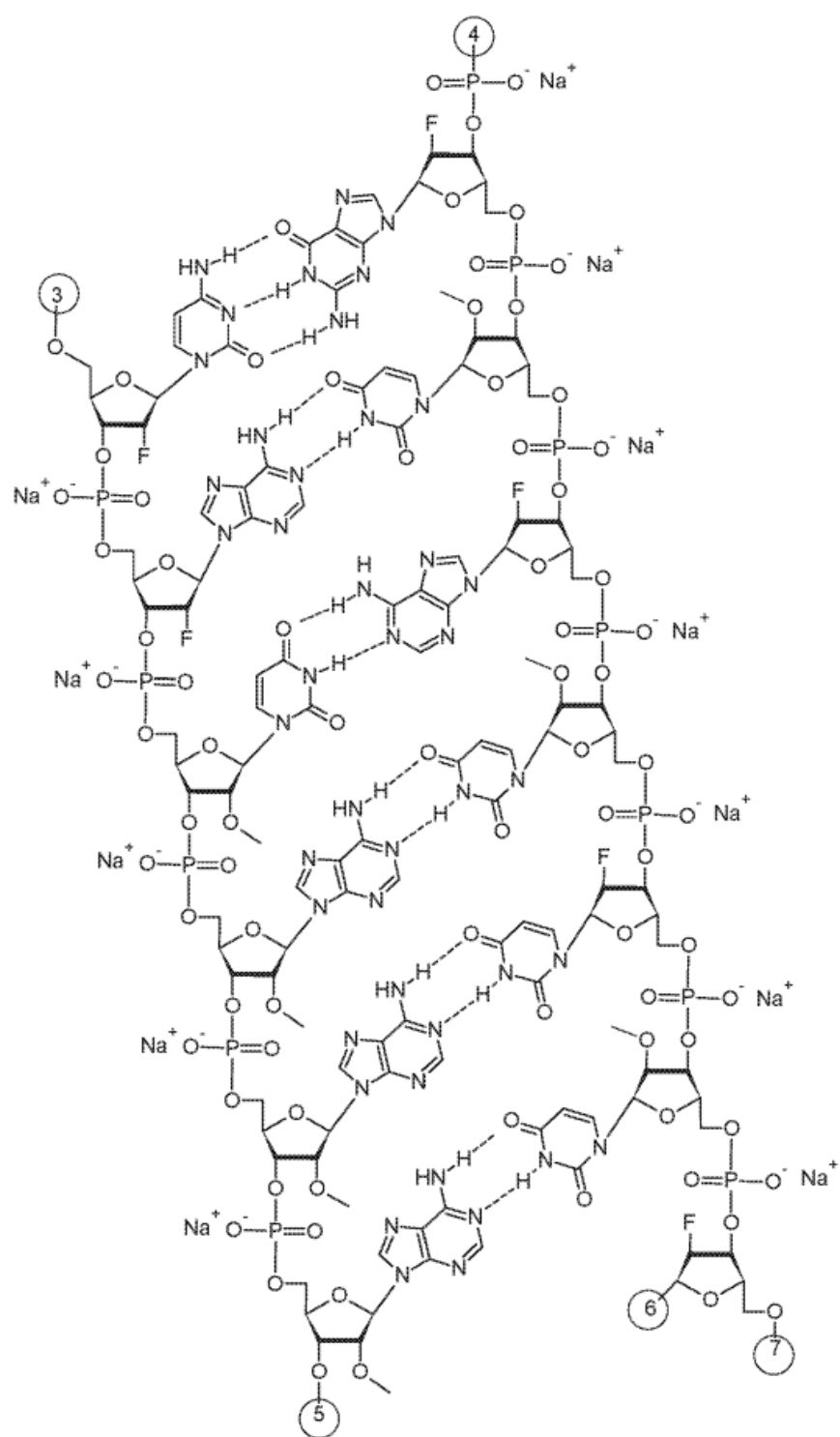


;

y en donde el segundo agente de iARN tiene la siguiente estructura:







11. La composición de la reivindicación 8, que es un polvo estéril adecuado para la preparación de una solución inyectable estéril.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, que está envasada en una jeringa o en un vial precargados.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0002017
Recibo: 24-30265
Fecha: 22/04/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 956979
CUS: 592057036

Patente PCT
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

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000