

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2021/0010304**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMPOSICIONES
DE ARNI DE SERPINC1 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS”**

Solicitante: GENZYME CORPORATION

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada del solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 2051** notificado el 12 de febrero de 2025, y para el cual solicité oportunamente prórroga el pasado 02 de mayo de 2025, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes con respecto al capítulo reivindicatorio estudiado por el Examinador en este oficio y que corresponde a aquel presentado el 18 de junio de 2024:

- En la reivindicación 1 se ha excluido la característica de *“en donde el pH y la osmolalidad de la composición farmacéutica son adecuados para la administración subcutánea a un sujeto”*.

- En la reivindicación 2 se ha excluido la característica de *“en donde el pH y la osmolalidad de la composición farmacéutica son adecuados para la administración subcutánea a un sujeto”*.
- En la reivindicación 4 se ha eliminado la expresión repetida *“en donde todos los grupos fosfodiéster y/o fosforotiotato en la molécula comprenden un contraión de sodio.”*
- Las reivindicaciones iniciales 15, 16, 17 y 20 han sido excluidas del pliego reivindicatorio.
- El preámbulo de las reivindicaciones iniciales 18 y 19 (nuevas reivindicaciones 15 y 16) ha sido modificado excluyendo el vial o la jeringa y ahora únicamente reclamando la composición farmacéutica.
- Se han reenumerado las reivindicaciones iniciales 18 y 19 como nuevas reivindicaciones 15 y 16 y la dependencia de la reivindicación inicial 19 (nueva reivindicación 16) se ha ajustado a las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio.

El soporte para las nuevas reivindicaciones presentadas se encuentra en la descripción y las reivindicaciones presentadas pues solo se ha excluido materia de este.

Se establece entonces que las nuevas reivindicaciones se encuentran debidamente soportadas en la Descripción y en las Reivindicaciones, según se allegaron inicialmente.

2. Sobre la Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, es posible establecer que éstas resultan más claras y concisas. En particular:

- 2.1.** Con respecto a la objeción formulada a las reivindicaciones 1 y 2 por presunta falta de claridad —específicamente en relación con la frase *“(…) en donde el pH y la osmolalidad de la composición farmacéutica son adecuados para la administración subcutánea a un sujeto (…)*”, la cual se consideró como no constitutiva de una característica esencial de la composición—, informamos que dicha expresión ha sido eliminada de

ambas reivindicaciones. En consecuencia, consideramos que la objeción planteada en este punto debe entenderse como superada.

- 2.2.** En relación con la objeción planteada respecto a las reivindicaciones 2 y 9 a 14 por considerarse redundantes en su redacción, manifestamos nuestro desacuerdo. Estas reivindicaciones describen una modalidad preferente de la invención que incorpora características adicionales y distintas a las reivindicaciones anteriores.

Aunque no se presentan como reivindicaciones dependientes en sentido estricto —ya que no se establece expresamente dicha dependencia—, no existe una limitación normativa en cuanto al número de reivindicaciones independientes que pueden incluirse en un pliego reivindicatorio. En este caso, las reivindicaciones están formuladas de manera clara y concisa, y cada una introduce un elemento diferenciador que justifica su carácter como modalidad preferida de la invención.

El hecho de que una nueva reivindicación repita las características de otra, añadiendo una nueva, no implica que deba redactarse obligatoriamente como dependiente. Esta forma de redacción es válida y permite destacar variantes técnicas relevantes dentro del mismo marco inventivo.

Por lo anterior, consideramos que la objeción formulada debe entenderse como superada.

- 2.3.** Con relación a la objeción formulada a la reivindicación 4 por incluir de manera duplicada la misma información, informamos que dicha reivindicación ha sido debidamente corregida. En la nueva reivindicación, se ha eliminado el contenido repetido. En consecuencia, la objeción planteada en este punto debe entenderse como superada.
- 2.4.** Con relación a la objeción formulada a la reivindicación 15 por falta de claridad al incluir las siglas NLT y NMT sin definición, informamos que dicha reivindicación ha sido eliminada del pliego reivindicatorio. En consecuencia, la objeción planteada en este punto debe entenderse como superada.
- 2.5.** Con relación a la objeción formulada a la reivindicación inicial 15, por incluir resultados a alcanzar en lugar de definir la composición farmacéutica a

partir de sus características estructurales, informamos que dicha reivindicación no ha sido incluida en el pliego reivindicatorio. En virtud de esta modificación, la objeción planteada en este punto debe entenderse como superada.

- 2.6.** Con relación a la objeción formulada a las reivindicaciones 16 y 17 por falta de claridad al referirse a un vial y una jeringa, informamos que ambas reivindicaciones no han sido incluidas en el pliego reivindicatorio. En virtud de esta modificación, consideramos que la objeción planteada en este punto debe entenderse como superada.
- 2.7.** Con relación a la objeción formulada a la reivindicación 20, por estar definida en función de su proceso de fabricación en lugar de por sus características estructurales, informamos que dicha reivindicación no ha sido incluida en el pliego reivindicatorio. En consecuencia, la objeción planteada en este punto debe entenderse como superada.

De esta manera, el objeto de las reivindicaciones modificadas 1 a 16 es claro, cumpliendo con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486.

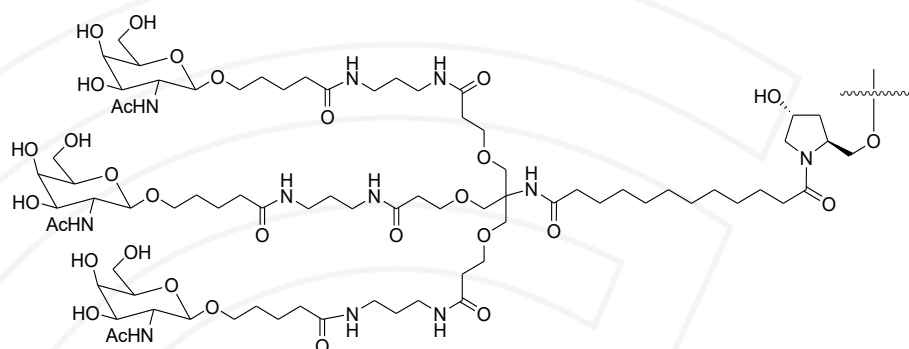
3. Sobre el Nivel Inventivo

De acuerdo con el Examinador, la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: WO2017/100236 y D2: WO2012177949, afecta el nivel inventivo de las anteriores reivindicaciones 1 a 20.

Teniendo en cuenta las reivindicaciones modificadas, como se presentan en esta oportunidad, es posible establecer que el estado de la técnica citado no afecta el nivel inventivo de las nuevas reivindicaciones 1 a 16, por las siguientes razones:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente de ARN de doble hebra (ARNdh) a una concentración de 50 mg/mL a 200 mg/mL que inhibe la expresión de un gen de SERPINC1, formulado en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración específica de 1 mM a 10 mM, con un pH, en donde la molécula de ARNdh comprende una hebra efectora que tiene la secuencia de nucleótidos 5'- GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf- 3' (SEQ ID NO: 941) y una hebra antisentido que tiene la secuencia de nucleótidos 5'- usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg - 3' (SEQ ID NO: 960), en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro

A, G, C, U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y en donde un ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector, y en donde el ligando y el conector comprenden la siguiente estructura:



, en donde la molécula de ARNdH está en forma de ácido libre.

Esta formulación logra una estabilidad física y química excepcional, una alta pureza del dúplex (95%), y una actividad biológica sostenida de hasta 36 meses bajo condiciones de almacenamiento diversas, incluyendo temperatura ambiente. Además, permite una dosificación mensual eficaz en pacientes con hemofilia, incluso en aquellos con inhibidores, lo cual representa un avance clínico significativo frente a las terapias convencionales.

Este efecto técnico no es trivial: lograr una formulación subcutánea de un ARNdH con estas características de estabilidad, biodisponibilidad y tolerabilidad no era evidente a partir del estado de la técnica.

D1 divulga composiciones de ARNi, por ejemplo, ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdH), dirigidas al gen SERPINC1 y métodos para usar dicho ARNi, por ejemplo, ARNdH, composiciones para inhibir la expresión de SERPINC1 y para tratar sujetos que tienen una enfermedad asociada a SERPINC1, por ejemplo, un trastorno hemorrágico, tal como hemofilia (Resumen).

D2 divulga composiciones de ARNi dirigidas al gen PROC, no a SERPINC1, y menciona el uso de PBS como tampón, con pH entre 6,8 y 7,8 y osmolalidad entre 250 y 350 mOsm/kg. También sugiere dosis de 0,1 a 50 mg/kg, pero no enseña ni sugiere la formulación específica ni los efectos técnicos logrados por la presente invención.

El análisis del Examinador parte de una premisa incorrecta: que la única diferencia entre la invención y D1 es la concentración del PBS. Sin embargo, la presente

invención no se limita a ajustar la concentración del tampón, sino que define una formulación integral con parámetros críticos que interactúan entre sí para lograr un efecto técnico sorprendente:

- Estabilidad prolongada (hasta 36 meses) en condiciones de almacenamiento diversas, incluyendo 25 °C y 40 °C, sin necesidad de conservantes.
- Alta pureza del dúplex (95%) y bajo nivel de impurezas (5%) medido por métodos ortogonales (IP RP-HPLC y AX-HPLC).
- Compatibilidad con dispositivos de administración subcutánea, incluyendo jeringas precargadas con agujas 29G y 30G.
- Perfil farmacocinético optimizado para dosificación mensual con eficacia sostenida.

D1 no enseña ni sugiere estos efectos ni cómo lograrlos. Aunque menciona PBS, no especifica su concentración ni su impacto en la estabilidad, osmolalidad o pH. D2, por su parte, se refiere a un gen distinto (PROC) y no proporciona ninguna motivación técnica para aplicar sus enseñanzas a una formulación de fitusiran. Además, D2 menciona PBS de forma genérica, sin vincularlo a los efectos técnicos específicos que logra la presente invención.

El razonamiento del Examinador se basa en una combinación *ex post facto*: parte del conocimiento de la invención para justificar la combinación de D1 y D2. Pero una persona normalmente versada en la materia, sin conocer la invención, no tendría motivación técnica ni expectativa razonable de éxito para seleccionar una concentración de PBS entre 1 y 10 mM, ajustando además pH y osmolalidad, y lograr una formulación estable, eficaz y segura como la que se reivindica.

Finalmente, el problema técnico no es simplemente “*proporcionar una alternativa*”, como sugiere el Examinador, sino mejorar la estabilidad, biodisponibilidad y facilidad de administración subcutánea de una composición de ARNdh dirigida a SERPINC1, lo cual no es resuelto ni sugerido por D1 ni D2.

Por lo tanto, el pliego de reivindicaciones cumple con el requisito de nivel inventivo, definido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

4. Conclusión

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

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por dieciseis (16) reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

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

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
dpaf
P5637



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0010304
Recibo: 25-156841
Fecha: 20/06/2025

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 1124690
CUS: 1567888636

Patente PCT
COMPOSICIONES DE ARNI DE SERPINC1 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

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	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000