

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente No. NC2016/0004894
Asunto : Solicitud de Patente para: ***“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA
MODULAR LA EXPRESIÓN DEL FACTOR B DEL COMPLEMENTO”***
Solicitante : IONIS PHARMACEUTICALS, INC.
Fecha de solicitud : 01 de diciembre de 2016

RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

Andrés RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **16085**, notificado por fijación en lista de fecha 27 de diciembre de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el examinador de manera preliminar al examen de patentabilidad, el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por **28** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se han eliminado las reivindicaciones 1 a 10 con el fin de darle mayor claridad al nuevo pliego reivindicatorio.
2. Se han modificado las reivindicaciones 11 a 28 de manera que se ha limitado el alcance de la presente invención a los compuestos allí divulgados y fusionando algunas reivindicaciones de manera que no se presente repetición de materia.
3. Se han eliminado las reivindicaciones 50 a 207 de manera que se ha limitado el alcance de la presente invención a los compuestos allí divulgados.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

4. Se han eliminado las reivindicaciones 209 a 263 de manera que el nuevo pliego reivindicatorio no hace referencia directa a métodos de tratamiento ni usos de los compuestos reivindicados.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LAS OBJECIONES RELACIONADAS CON REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

Con respecto a las reivindicaciones 255 a 263 por estar referidas a un uso de los compuestos reivindicados, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, por lo tanto la objeción a este respecto se debe tener por superada.

III. EN CUANTO A LAS OBJECIONES RELACIONADAS CON EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD

Con respecto a las reivindicaciones 210 a 254 por contener materia que constituye excepción a la patentabilidad por estar referidas a métodos de tratamiento, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, por lo tanto la objeción a este respecto se debe tener por superada.

IV. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE REIVINDICACIONES

Con respecto al pago de reivindicaciones adicionales, se desea poner de presente que en conjunto con este documento se anexa el pago en línea correspondiente a 18 reivindicaciones adicionales.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

Con respecto a la falta de claridad en las reivindicaciones 1 a 10 dado que no definen la estructura exacta del oligonucleótido modificado y del grupo conjugado que definen el compuesto reclamado, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio y por lo tanto, esta objeción se debe tener por superada.

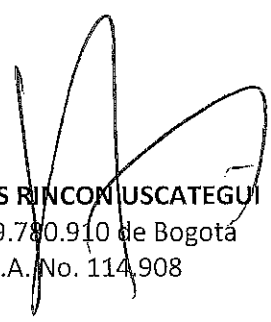
VI. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por **28** reivindicaciones
2. Pago en línea correspondiente a 18 reivindicación adicional

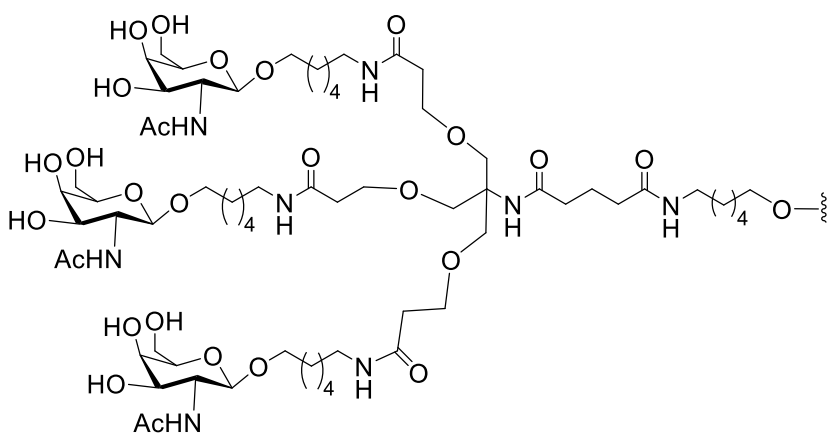
Señor Director,


ANDRES RINCON USCATEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P.A. No. 114.908

COLO-22554-0841-0005-2
DPG\DPG\ID-294407\WPC22554
No. M-2017-294407\DPG

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, donde el oligonucleótido modificado consiste en 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobase de las SEQ ID NO: 440, 198, 228, 237, 444, 448, 450, 453, 455, 549, 598, 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597, or 599-808, y en donde el grupo conjugado comprende:



2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado consiste en 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende:

- a) al menos 9 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 6-808;
- b) al menos 10 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 6-808;
- c) al menos 11 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 6-808; o
- d) al menos 12 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 6-808.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado consiste en 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-808.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado consiste en la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-808.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos una parte de 8 nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 84, 238, 239, 317, 412, 413, 420, 421, 426, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 442, 443, 444, 445, 446, 448, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 464, 465, 472, 473, 514, 515, 542, 543, 544, 545, 546, 551, 553, 555, 556, 599, 600, 601, 602, 610, 616, 617, 618, 662, 666, 670, 676, 677, 678, 688, 689, 713, 723, 729, 730, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 755, 756, 768, 783, 793, 833 y 867.

6 El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado consiste en 10 a 30 nucleósidos enlazados que tiene una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 y 598, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste en desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste en nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste en nucleósidos enlazados;

donde el segmento de hueco se coloca entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' y donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453 o 455, donde el oligonucleótido modificado comprende

un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados,

donde el segmento de hueco se encuentra ubicado entre el segmento del ala 5' y el segmento del ala 3', donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, donde cada enlace internucleósido es un enlace de fosforotioato y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 598, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos unidos,

un segmento de ala 5' que consiste en tres nucleósidos unidos; y

un segmento de ala 3' que consiste en tres nucleósidos unidos;

donde el segmento de hueco se encuentra ubicado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; donde el segmento de ala 5' comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, azúcar 2'-O-metoxietilo y un azúcar de cEt en la dirección 5' a 3'; donde el segmento de ala 3' comprende un azúcar de cEt, azúcar de cEt sugar y azúcar 2'-O-metoxietilo en la dirección 5' a 3'; donde cada unión internucleósido es una unión de fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 549, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos unidos,

un segmento de ala 5' que consiste en tres nucleósidos unidos; y

un segmento de ala 3' que consiste en tres nucleósidos unidos;

donde el segmento de hueco se encuentra ubicado entre el segmento del ala 5' y el segmento del ala 3', donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de cEt; donde cada enlace internucleósido es un enlace de fosforotioato y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el oligonucleótido es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % complementario a la SEQ ID NO: 1 o 2.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una unión internucleósido modificado, al menos un azúcar modificado o al menos una nucleobase modificada.

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde la unión internucleósido modificado es una unión internucleósido fosforotioato.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde el oligonucleótido modificado comprende:

a) al menos 1 unión internucleósido fosfodiéster;

b) al menos 2 uniones internucleósido fosfodiéster;

- c) al menos 3 uniones internucleósido fosfodiéster;
- d) al menos 4 uniones internucleósido fosfodiéster;
- e) al menos 5 uniones internucleósido fosfodiéster;
- f) al menos 6 uniones internucleósido fosfodiéster;
- g) al menos 7 uniones internucleósido fosfodiéster.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde cada unión internucleósido del oligonucleótido modificado se selecciona de una unión internucleósido de fosfodiéster y una unión internucleósido fosforotioato.

15. El compuesto de la reivindicación 12, donde cada unión internucleósido del oligonucleótido modificado comprende una unión internucleósido fosforotioato.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-15, donde el azúcar modificado es:

a) un azúcar bicíclico,

donde el azúcar bicíclico se selecciona del grupo que consiste en: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); y 4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt).

b) 2'-O-metoxietilo.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-16, donde la nucleobase modificada es una 5-metilcitosina.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el oligonucleótido modificado comprende:

(a) un segmento de hueco que consiste en desoxinucleósidos enlazados;

(b) un segmento de ala 5' que consiste en nucleósidos enlazados; y

(c) un segmento de ala 3' que consiste en nucleósidos enlazados;

donde el segmento de hueco está ubicado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' e inmediatamente adyacente a estos y donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el compuesto es

a) de cadena simple; o

b) de cadena doble.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el compuesto comprende:

a) ribonucleótidos; o

b) desoxirribonucleótidos.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el oligonucleótido modificado:

a) consiste en 15 a 20 nucleósidos enlazados;

b) consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados;

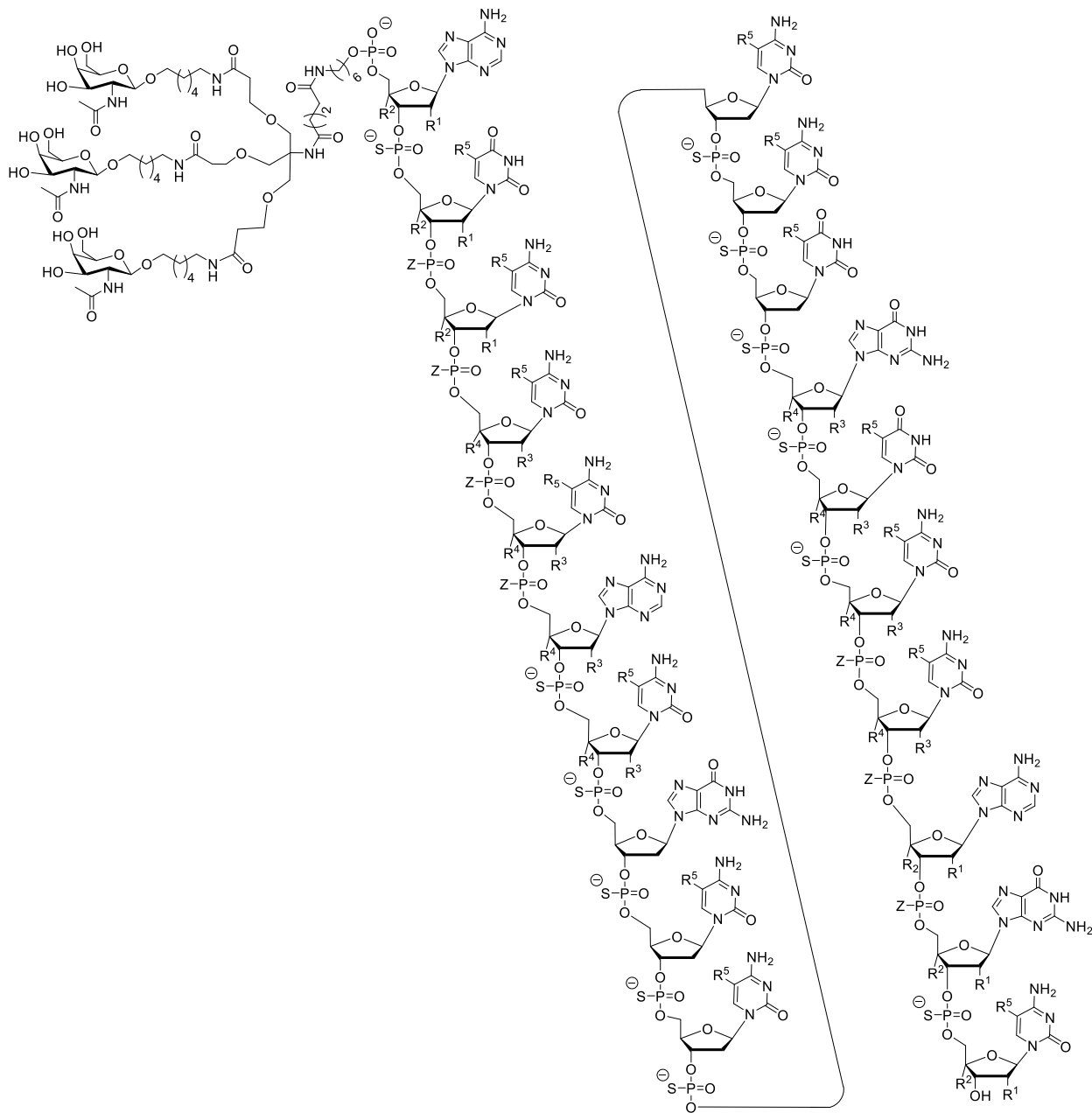
c) consiste en 15 a 30 nucleósidos enlazados.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el grupo conjugado está unido al oligonucleótido modificado:

a) en el extremo 5' del oligonucleótido modificado; o

b) en el extremo 3' del oligonucleótido modificado.

23. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde ya sea R^1 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (MOE) y R^2 es H; o R^1 y R^2 en conjunto forman un Puente, en donde R^1 es $-\text{O}-$ y R^2 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y R^1 y R^2 están directamente conectados de tal manera que resulta en un puente que se selecciona de : - $\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, y $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

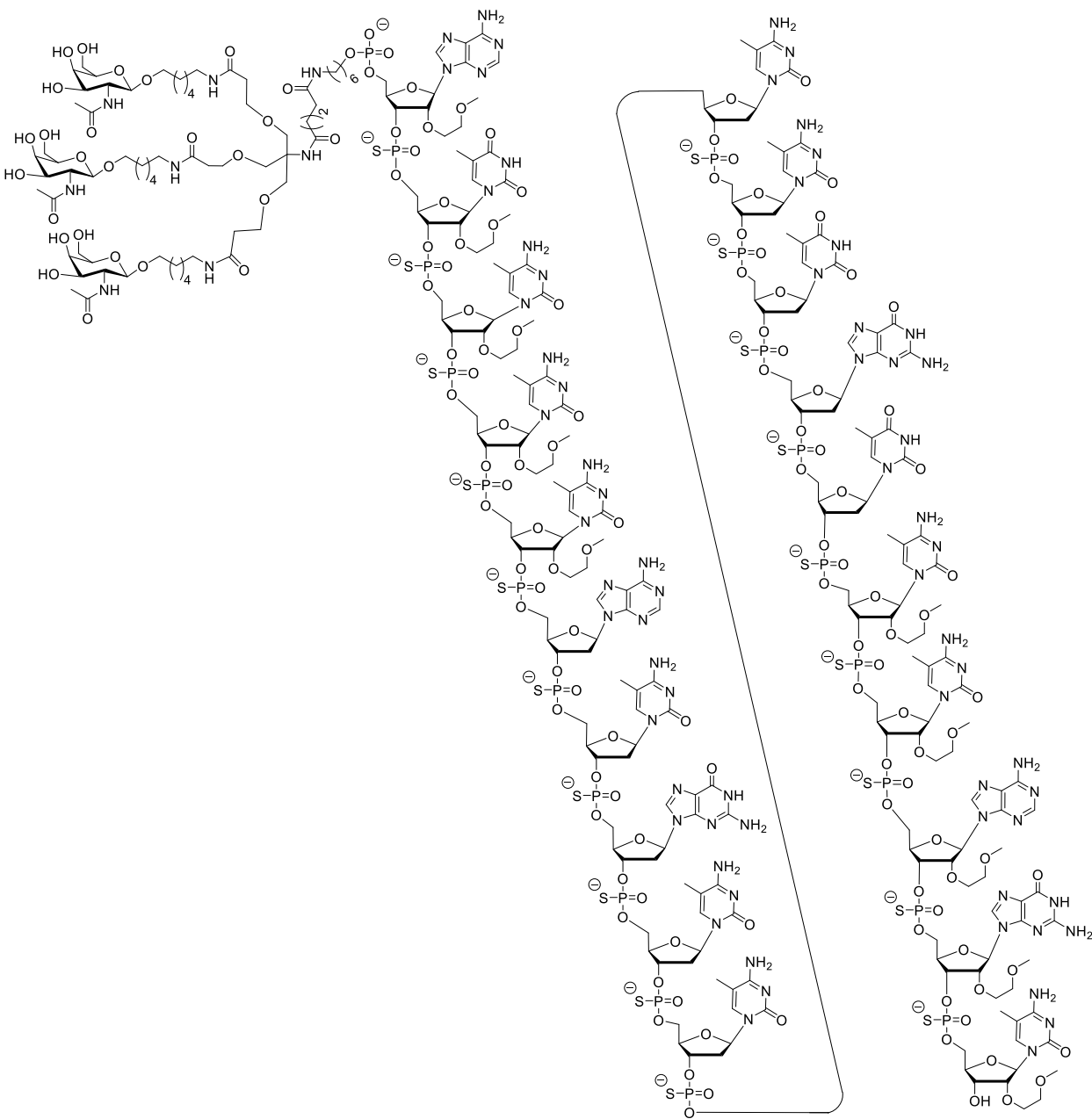
y para cada par de R^3 y R^4 en el mismo anillo, independientemente para cada anillo: R^3 se selecciona entre H y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y R^4 es H; o R^3 y R^4 juntos forman un puente, en donde R^3 es $-\text{O}-$, y R^4 es CH_2- , $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y R^3 y R^4 están directamente

conectados resultando en un puente seleccionado de: $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, y $-O-CH_2-CH_2-$;

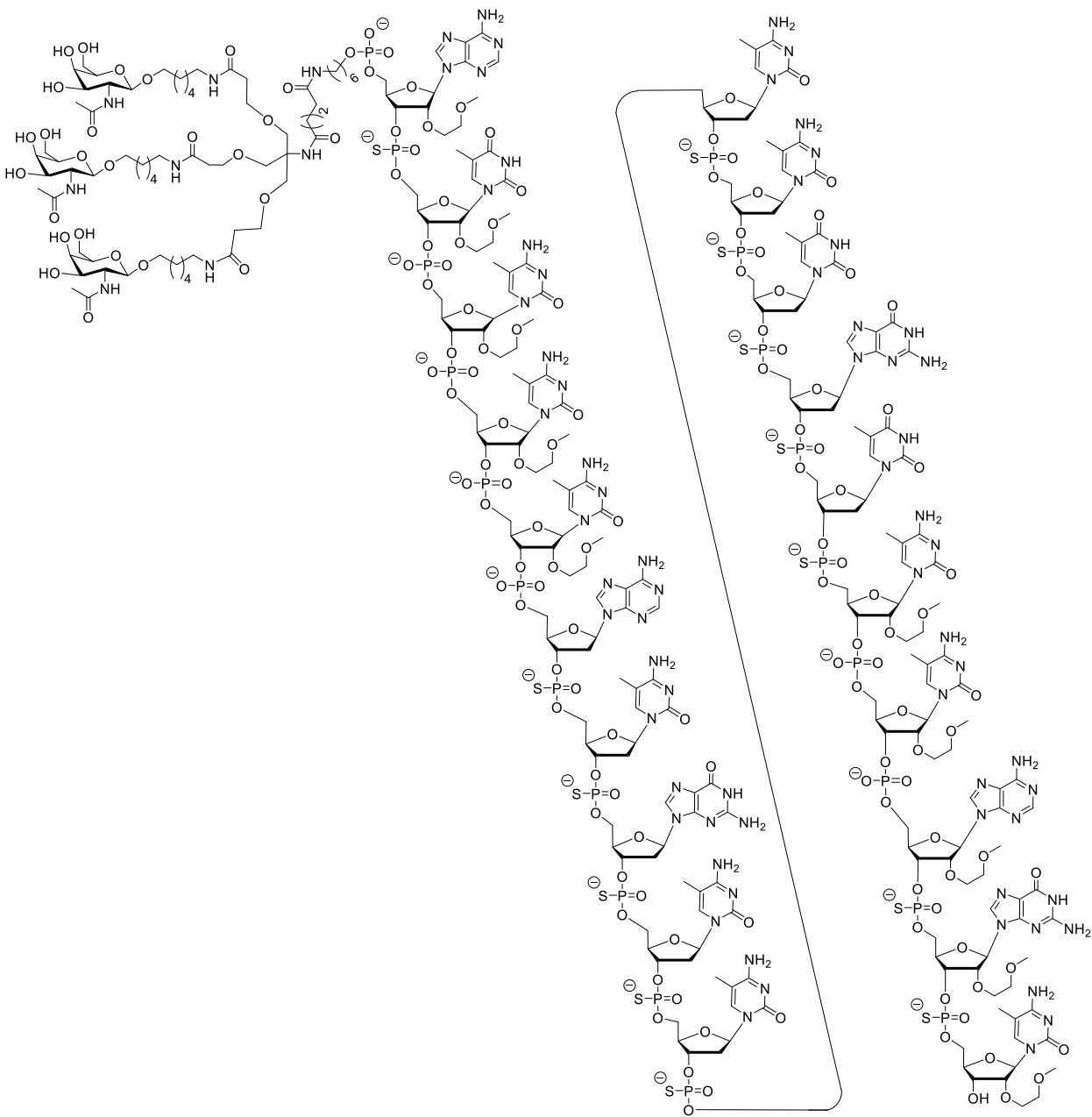
Y R5 se selecciona de H y $-CH_3$;

Y Z se selecciona de S y O.

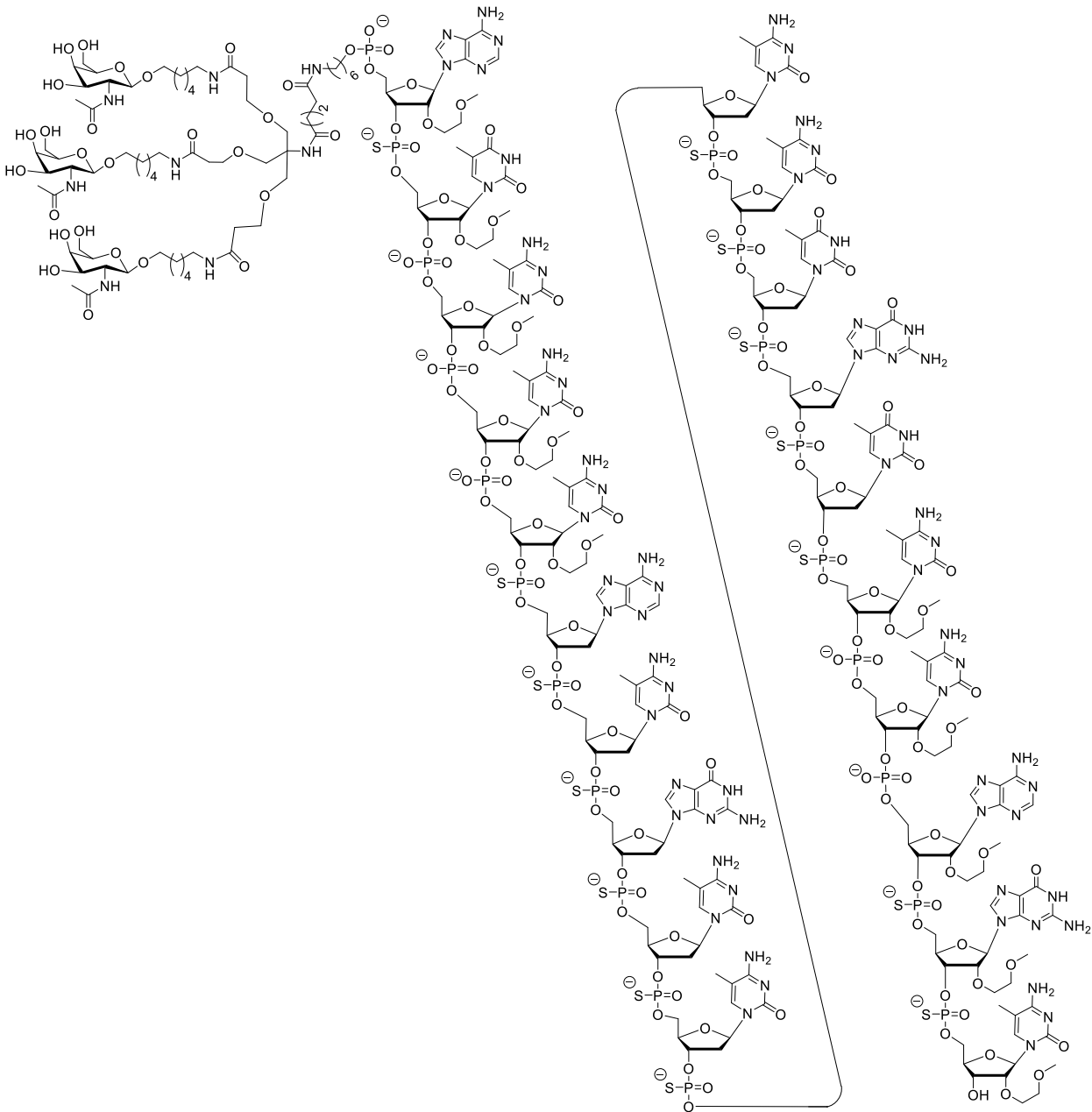
24. Un compuesto que tiene la fórmula:



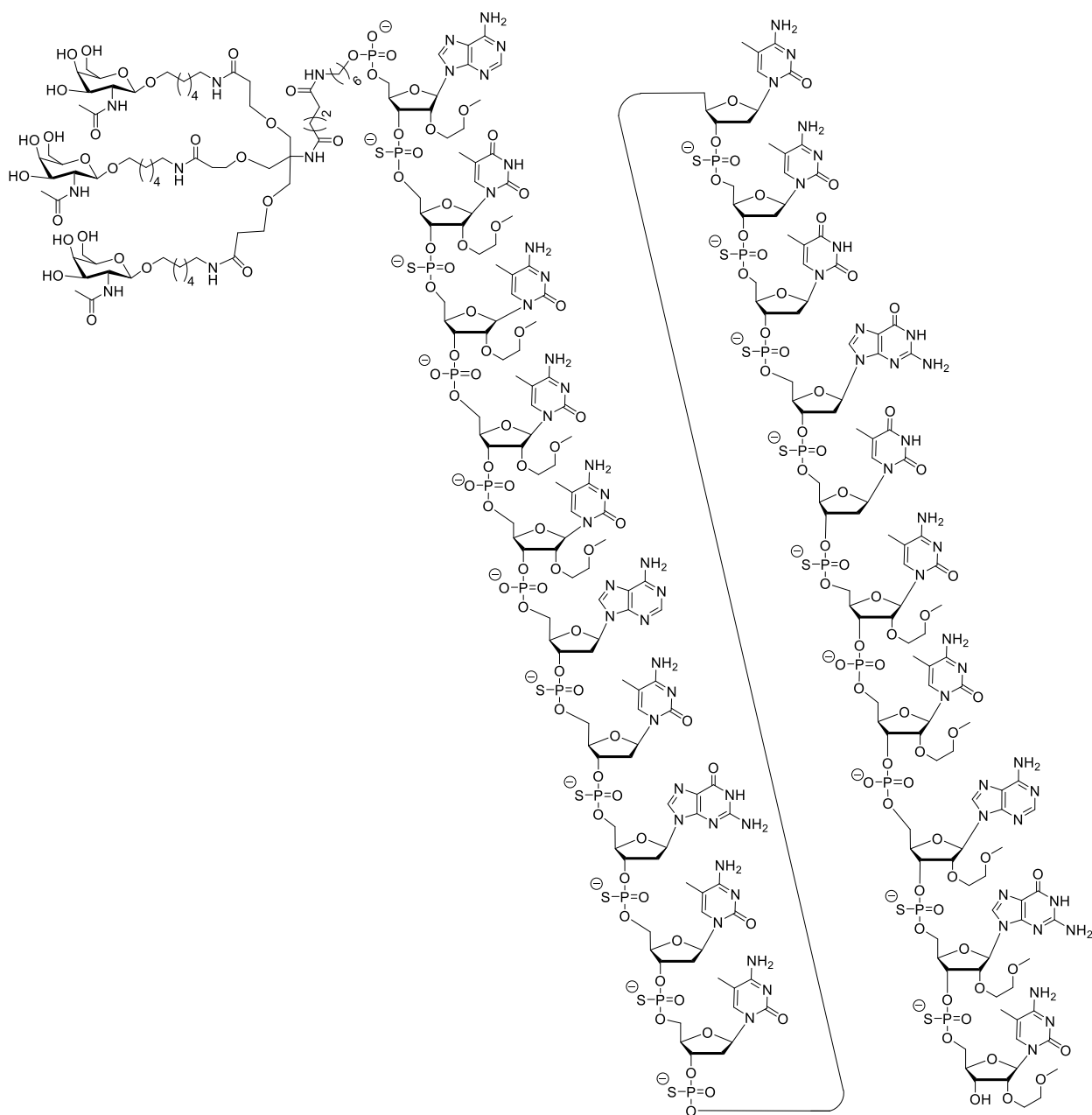
25. Un compuesto que tiene la fórmula:



26. Un compuesto que tiene la fórmula:



27. Un compuesto que tiene la fórmula:



28. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o sal de este y al menos uno de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.