

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

Señor(a)
IONIS PHARMACEUTICALS INC.
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I		Capítulo II	x
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/028916				
Fecha de Presentación Internacional	1 de mayo de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2016/0004894	1 de diciembre de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0004894	1 de diciembre de 2016
	NC2016/0004894	24 de febrero de 2017
Listado de secuencias	NC2016/0004894	24 de febrero de 2017

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/987,471 Fecha: 1 de mayo de 2014
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/076,273 Fecha: 6 de noviembre de 2014

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2016/0004894 24 de febrero de 2017).

Título de la solicitud: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DEL FACTOR B DEL COMPLEMENTO”

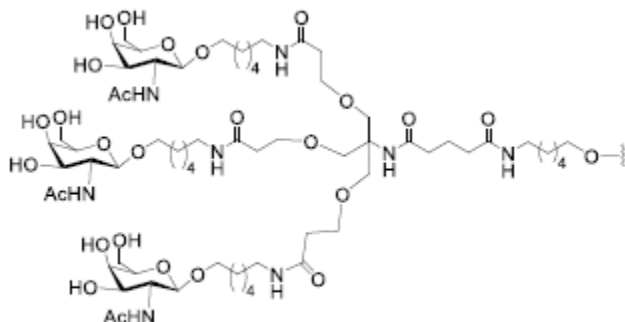
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos y composiciones para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada a una desregulación de la vía alternativa del complemento.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un oligonucleótido y un grupo conjugado, donde el oligonucleótido modificado consiste entre 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases 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, o 599-808, y en donde el grupo conjugado comprende:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 5/00; A61K 38/00; C12Q 1/68.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La material objeto de la presente solicitud se encuentra superpuesta en parte a la material contenida en la solicitud CO16086923 que reclama un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 8 a 80 nucleósidos enlazados complementarios dentro de las nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-808 que son idénticas a las secuencias de la presente solicitud, los cuales pueden estar conjugados. Se recomienda limitar el objeto de la presente solicitud de forma que no exista superposición con la materia descrita en la solicitud mencionada.

La reivindicación 1 no es concisa porque involucra un elevado número de secuencias que dan lugar al oligonucleótido modificado, para los cuales no existe información en la solicitud que permita evidenciar que todos estos compuestos propuestos son una solución al problema técnico planteado. La expresión “entre 10 a 30 nucleósidos” no ofrece una divulgación concisa del alcance de la solicitud, igualmente la expresión “oligonucleótido modificado” es ambigua ya que no se indica en qué consiste dicha modificación y la solicitante no especifica el sitio de unión del grupo conjugado al oligonucleótido lo que le resta claridad y concisión a la solicitud. Así mismo la expresión “al menos 8 nucleobases contiguas” no permite establecer los límites de la secuencia del oligonucleótido seleccionado ya que da origen a un número indeterminado de oligonucleótidos, lo cual le resta concisión a la solicitud. Es preciso

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

mentonar que la forma apropiada de caracterizar un oligonucleótido es por su secuencia específica de nucleósidos.

La reivindicación 1 incluye la palabra “or”, se solicita que sea reemplazada por la conjunción “o”.

La expresión “al menos una parte de 8 nucleobases” carece de claridad y concisión, ya que si solo una parte corresponde a nucleobases de las secuencias no se es claro a qué corresponde la otra parte de la secuencia del oligonucleótido. Se sugiere hacer una caracterización completa y concisa del compuesto.

La expresión “al menos” utilizada en las reivindicaciones 1, 2, 5, 10, 11, 13 y 28, es ambigua y no limita apropiadamente el objeto de la solicitud.

La palabra “sugar” debe ser cambiada por azúcar en la reivindicación 8.

La reivindicación 10 carece de concisión porque abarca una amplia variabilidad porcentual de la estructura del nucleósido de SEQ ID NO: 1 o 2, este tipo de caracterización introduce un elevado número de variables y no permite establecer la estructura del compuesto reclamado. Se sugiere limitar el alcance de la solicitud con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada. El oligonucleótido debe caracterizar mediante la divulgación de su secuencia específica que da lugar a la solución al problema técnico.

Las reivindicaciones 6 a 9 y 18 utilizan el término “hueco” para referirse al segmento “gap” en idioma inglés. Se sugiere utilizar la traducción comúnmente conocida “hendidura” para este tipo de segmentos.

Las reivindicaciones 6, 11, 18 utilizan las expresiones “azúcar modificado”, “unión internucleósido modificado”, “nucleobase modificada”, lo que no permite definir el alcance del objeto reclamado.

En la reivindicación 8 se debe corregir la palabra “5-metulcitosina” por “5-metilcitosina”.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a un oligonucleótido conjugado que comprende al menos 8 nucleobases continuas de cada uno de las 802 secuencias, por lo tanto, la solicitud comprende 802 grupos Inventivos,

Página 4 de 12

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

uno por cada secuencia, es decir, de las secuencias SEQ ID NO 6 a la SEQ ID NO 808. Reivindicaciones 1 a 22 y 28.

Grupo 809, compuesto que tiene la fórmula de la reivindicación 23.

Grupo 810, compuesto que tiene la fórmula de la reivindicación 24.

Grupo 811, compuesto que tiene la fórmula de la reivindicación 25.

Grupo 812, compuesto que tiene la fórmula de la reivindicación 26.

Grupo 813, compuesto que tiene la fórmula de la reivindicación 27.

Las reivindicaciones carecen de unidad de invención porque no comparten un elemento técnico común en la estructura del oligonucleótido, toda vez que el tamaño del oligonucleótido es variable en relación con el número y secuencia de nucleósidos y no es posible apreciar una equivalencia obvia.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: mayo 1 de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2007088154 A1	siRNA targeting complement factor B	19/abril/2007
D2	WO2009029293	Nucleic acid compounds for inhibiting MYC gene expression and uses thereof	5/marzo/2009
D3	US2009239814	Carbohydrate conjugates as delivery agents for oligonucleotides	24/septiembre/2013

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

El documento D1¹ divulga secuencias específicas de genes silenciadores mediante la tecnología siRNA, mediante la selección de siRNAs particulares a través de diseño racional (resumen).

El documento D2² enseña moléculas de ácido ribonucleico meroduplex (mdRNA) capaces de disminuir o silenciar la expresión del gen MYC (resumen).

El documento D3³ discute agentes iRNA que comprenden al menos una subunidad de la fórmula (I) y donde R es L^G (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo inventivo 1

La reivindicación 1 consiste en 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 la SEQ ID NO: 216, y en donde el grupo conjugado consiste en:

1https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070419&CC=US&NR=2007088154A1&KC=A1

2https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090305&CC=WO&NR=2009029293A2&KC=A2

3

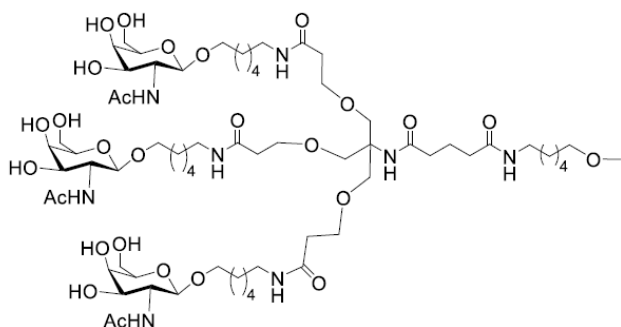
https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090924&CC=US&NR=2009239814A1&KC=A1



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894



Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
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 la SEQ ID NO: 216, y en donde el grupo conjugado comprende: a)	Oligonucleótidos antisentido activos sobre el Factor de Complemento B (CFB) y su utilidad médica en el silenciamiento de genes (resumen).	Provee agentes iRNA que comprenden al menos una subunidad de nucleósido de la fórmula (I) modificado con un agente direccionador representado por R que es L^G: (Resumen)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña oligonucleótidos antisentido activos sobre el Factor de Complemento B (CFB) y su utilidad médica en el silenciamiento de genes (resumen). El documento D1 igualmente señala que el oligonucleótido puede

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

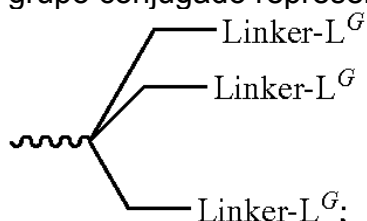
ser conjugado a moléculas de entrega (párr. 0190)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que el documento D1 no establece la formación de un conjugado de los oligonucleosidos con el grupo GalNAc3 seleccionado en la presente solicitud.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al oligonucleótido modificado reclamado en esta solicitud porque la descripción carece de información técnica que permita establecer actividad superior inesperada con respecto al segmento de al menos 8 nucleobases contiguas también divulgado en D1 con respecto al indeterminado número de oligonucleótidos conjugados de la presente solicitud.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de oligonucleótidos conjugados alternativos a los divulgados en D1.

Sin embargo, el documento D3 divulga agentes que comprenden cadenas de oligonucleosido unidas a un grupo conjugado representado por la estructura:



Esta estructura comprende el grupo conjugado de la presente solicitud ya que L^G representa un carbohidrato.

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un grupo conjugado unido a un oligonucleótido como lo enseña el documento D3 en el oligonucleótido que se deriva de las secuencias divulgadas en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2-20 es obvia y no tiene nivel inventivo.

Grupo Inventivo 434

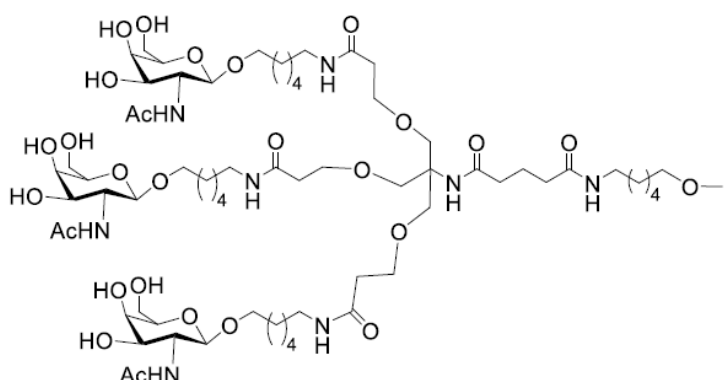
La reivindicación 1 consiste en un compuesto que comprende un oligonucleótido

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

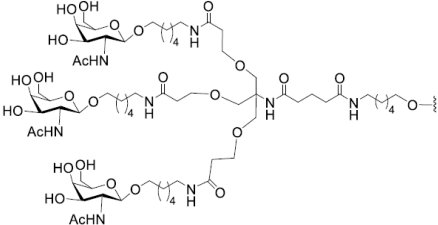
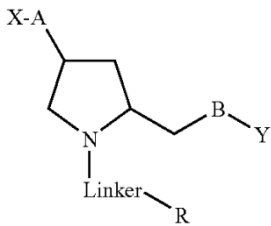
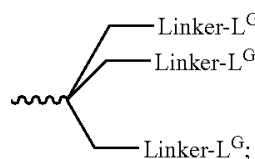
Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

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 la SEQ ID NO: 440, y en donde el grupo conjugado comprende:



Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
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 la SEQ ID NO: 440, y en donde el grupo conjugado comprende: 	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 la SEQ ID NO: 1176.	Un compuesto que provee un agente iRNA, que comprenden una subunidad de fórmula (I)  y donde R es L^G que puede corresponder a la estructura: 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de entre 15 a 40 nucleótidos y un grupo conjugado, donde el oligonucleótido modificado consiste en nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobase que comprende la SEQ ID NO: 1176 (reiv. 20 y 22-24), la cual es idéntica a la SEQ ID NO: 440 de la solicitud en un segmento de al menos 8 nucleobases contiguas, como se muestra continuación:

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

NC20160004894	ATCCACGCCCCCTGTCCAGC 20
D1	CCACCCCGCCCCCTGTCCCC- 19
	** *****

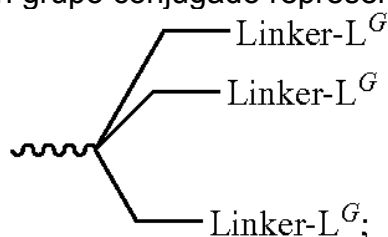
La composición de D2 puede ser liberada en el hígado o hepatocitos (págs. 53-54). El ácido nucleico puede ser conjugado con una glicoproteína o glicoconjugados (pág. 40-43).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D2 consiste en que el documento D2 no establece la formación de un conjugado de los oligonucleosidos con el grupo GalNAc seleccionado en la presente solicitud.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al oligonucleótido modificado reclamado en esta solicitud porque la solicitud carece de información técnica que permita establecer actividad superior inesperada con respecto al segmento de 8 nucleobases contiguas también divulgado en D2 o frente a cualquiera de los oligonucleótidos de la presente solicitud.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de oligonucleótidos alternativos a los divulgados en D2.

Sin embargo, el documento D3 divulga agentes que comprenden cadenas de oligonucleosido unidas a un grupo conjugado representado por la estructura:



Página 10 de 12

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 5486

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

Esta estructura comprende el grupo conjugado de la presente solicitud ya que L^G representa un carbohidrato.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un grupo conjugado unido a un oligonucleótido como lo enseña el documento D3 en el oligonucleótido que se deriva de la secuencia divulgada en D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2-20 es obvia y no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
US2007088154 A1	US2007088154 A1	1 – 20	Nivel inventivo
WO2009029293	WO2009029293	1 – 20	Nivel inventivo
US2009239814	US2009239814	1 – 20	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **5486**

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]

DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: EDWARD BAUDILIO SUESCA QUINTERO

Revisado: EDWARD BAUDILIO SUESCA QUINTERO

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ