

P-15020

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0003168**
Solicitud de patente a nombre de **IONIS PHARMACEUTICALS INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad IONIS PHARMACEUTICALS INC., domiciliada en Gazelle Court Carlsbad, CA, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **3515** notificado el 28 de marzo de 2018, relacionado con los requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Resumen de la Solicitud

Según los comentarios del examinador, se ha modificado el resumen de la solicitud así:

“Las realizaciones de la presente proporcionan métodos, compuestos y composiciones para inhibir la expresión de KRAS, lo cual puede resultar útil para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con KRAS. Los compuestos descritos en la presente solicitud pueden contener nucleobases modificadas, pueden tener porciones “gápmero” y pueden contener enlaces internucleosídicos modificados”.

De esta manera, el resumen presenta la invención de forma más clara, según la materia reivindicada.

Por lo tanto, la objeción formulada en este sentido se ve superada.

2. Modificación a las Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre falta de claridad de la descripción y las reivindicaciones me permito informar que, 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 con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 36 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1 No se incluyen las anteriores reivindicaciones 8, 36 y 39 a 45.
- 2.2. Las nuevas reivindicaciones 8 a 14 se basan respectivamente, en las reivindicaciones 16 a 22 como se presentaron anteriormente.
- 2.3. Las nuevas reivindicaciones 15 a 17 se basan respectivamente, en las reivindicaciones 25 a 27 tal como se presentaron anteriormente.
- 2.4 Las nuevas reivindicaciones 18 a 24 se basan respectivamente, en las reivindicaciones 9 a 15 tal como se presentaron anteriormente.
- 2.5 Las nuevas reivindicaciones 25 y 26 se basan respectivamente, en las reivindicaciones 23 y 24 como se presentaron anteriormente.
- 2.6 Las nuevas reivindicaciones 27 a 34 se basan respectivamente, en las reivindicaciones 28 a 35 como se presentaron anteriormente.
- 2.7 Las nuevas reivindicaciones 35 y 36 se basan respectivamente, en las reivindicaciones 37 y 39 como se presentaron anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente indicamos que no se requiere el pago de tasas por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo pliego reivindicatorio contiene un número menor de reivindicaciones que el inicialmente presentado.

3. Reivindicaciones relativas a un uso y excepción a la patentabilidad

Teniendo en cuenta que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene las anteriores reivindicaciones 39 a 45, se superan estas objeciones.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, se desea manifestar lo siguiente:

Las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 14 fueron objetadas por ser poco claras, ya que contienen un número excesivo de reivindicaciones independientes.

Con el fin superar esta objeción, se desea argumentar que las reivindicaciones independientes se refieren a diferentes modalidades de la invención y dependiendo de las diferencias estructurales, es necesario incluir más de una reivindicación independiente. Esto no afecta la claridad del pliego reivindicatorio y es aceptable siempre que la solicitud cumpla con el requisito de unidad de invención.

Las reivindicaciones 8 y 22 fueron objetadas por tener el mismo alcance.

Con el fin de superar esta objeción, no se incluye la anterior reivindicación 8 en el nuevo pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 35 y 36 fueron objetadas porque están dirigidas a la misma materia e incluyen la referencia “ISIS 651987”.

Con el fin de superar esta objeción, se ha modificado la anterior reivindicación 35 (correspondiente a la nueva reivindicación 34), eliminando la expresión objetada “ISIS 651987” y no se incluye la anterior reivindicación 35. Por lo tanto, esta objeción se supera.

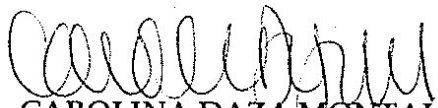
En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 36 se ajustan a las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00, respectivamente.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el oficio No. **3515** notificado el 28 de marzo de 2018, solicito atentamente sea tomada en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 36 reivindicaciones.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 8 a 80 nucleósidos unidos y que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, 9, 10, 11 o 12 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 13-2190.

2. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 8 a 80 nucleósidos unidos y que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 13-2190.

3. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por la secuencia de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 13-2190.

4. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 8 a 80 nucleósidos unidos complementarios dentro de las bases nitrogenadas 463-478, 877-892, 1129-1144, 1313-1328, 1447-1462, 1686-1701, 1690-1705, 1778-1793, 1915-1930, 1919-1934, 1920-1935, 2114-2129, 2115-2130, 2461-2476, 2462-2477, 2463-2478, 4035-4050 de la SEQ ID NO: 1, donde dicho oligonucleótido modificado presenta una complementariedad de al menos un 85%, 90%, 95% o 100% respecto

a la SEQ ID NO: 1.

5. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 8 a 80 nucleósidos unidos que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, 9, 10, 11 o 12 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 272, 804, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, 854, 1028, 2130, 2136, 2142, 2154, y 2158.

6. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 16 a 80 nucleósidos unidos que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 272, 804, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, 854, 1028, 2130, 2136, 2142, 2154, y 2158.

7. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por 16 nucleósidos unidos que contiene una secuencia de bases nitrogenadas constituida por cualquiera de las SEQ ID NOs: 272, 804, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, 854, 1028, 2130, 2136, 2142, 2154, y 2158.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una unión entre nucleósidos modificada, al menos un azúcar

modificado o al menos una base nitrogenada modificada.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde la unión entre nucleósidos modificada es una unión entre nucleósidos de tipo fosforotioato.

10. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, donde el azúcar modificado es un azúcar bicíclico.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde el azúcar bicíclico se selecciona del grupo constituido por: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA) y 4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt).

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-11, donde el azúcar modificado es 2'-O-metoxietilo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-12, donde la base nitrogenada modificada es una 5-metilcitosina.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos;

y

un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado inmediatamente adyacente a y entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende

un azúcar modificado.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el compuesto comprende ribonucleótidos.

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde el compuesto comprende un oligonucleótido de tipo ARN bicatenario, donde una hebra del oligonucleótido de tipo ARN bicatenario es el oligonucleótido modificado.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el compuesto comprende desoxirribonucleótidos.

18. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 16 a 80 nucleósidos unidos que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 272, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, y 854, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', donde cada nucleósido de

cada segmento lateral comprende un nucleósido con etilo de movimiento restringido (cEt); donde cada unión entre nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

19. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 16 a 80 nucleósidos unidos que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 2130, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por nueve desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por un nucleósido unido; y

un segmento lateral 3' constituido por seis nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3'; donde el segmento lateral 5' comprende un nucleósido cEt; donde el segmento lateral 3' comprende un nucleósido cEt, un nucleósido 2'-O-metoxietilo, un nucleósido cEt, un nucleósido 2'-O-metoxietilo, un nucleósido cEt y un nucleósido 2'-O-metoxietilo en la dirección de 5' a 3'; donde cada unión entre nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-

metilcitosina.

20. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 16 a 80 nucleósidos unidos que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 804, 1028 y 2136, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por dos nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por cuatro nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3'; donde el segmento lateral 5' comprende un nucleósido cEt y un nucleósido cEt en la dirección de 5' a 3'; donde el segmento lateral 3' comprende un nucleósido cEt, un nucleósido 2'-O-metoxietilo, un nucleósido cEt y un nucleósido 2'-O-metoxietilo en la dirección de 5' a 3'; donde cada unión entre nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

21. Un compuesto que comprende un oligonucleótido

modificado constituido por de 16 a 80 nucleósidos unidos que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 2142, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por ocho desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por dos nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por seis nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3'; donde el segmento lateral 5' comprende un nucleósido cEt y un nucleósido cEt en la dirección de 5' a 3'; donde el segmento lateral 3' comprende un nucleósido cEt, un nucleósido 2'-O-metoxietilo, un nucleósido cEt, un nucleósido 2'-O-metoxietilo, un nucleósido cEt y un nucleósido cEt en la dirección de 5' a 3'; donde cada unión entre nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

22. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 16 a 80 nucleósidos unidos que contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 2154, donde

el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por nueve desoxinucleósidos
unidos;

un segmento lateral 5' constituido por dos nucleósidos
unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por cinco nucleósidos
unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento
lateral 5' y el segmento lateral 3'; donde el segmento lateral
5' comprende un nucleósido cEt y un nucleósido cEt en la
dirección de 5' a 3'; donde el segmento lateral 3' comprende
un nucleósido cEt, un nucleósido 2'-O-metoxietilo, un
nucleósido cEt, un nucleósido 2'-O-metoxietilo y un nucleósido
cEt en la dirección de 5' a 3'; donde cada unión entre
nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato; y donde cada
citosina es una 5-metilcitosina.

23. Un compuesto que comprende un oligonucleótido
modificado constituido por de 16 a 80 nucleósidos unidos que
contiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la
secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 2158, donde
el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por ocho desoxinucleósidos
unidos;

un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por cinco nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3'; donde el segmento lateral 5' comprende un nucleósido cEt, un nucleósido cEt y un nucleósido cEt en la dirección de 5' a 3'; donde el segmento lateral 3' comprende un nucleósido cEt, un desoxinucleósido, un nucleósido cEt, un desoxinucleósido y un nucleósido cEt en la dirección de 5' a 3'; donde cada unión entre nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde el oligonucleótido presenta una complementariedad de al menos un 80%, 85%, 90%, 95% o 100% respecto a la SEQ ID NO: 1 o 2.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el compuesto es monocatenario.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el compuesto es bicatenario.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, donde el oligonucleótido modificado está constituido por

de 10 a 30, de 12 a 30, de 15 a 30, de 16 a 30, o 16 nucleósidos unidos.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, donde el compuesto comprende un conjugado y el oligonucleótido modificado.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, donde el compuesto está constituido por un conjugado y el oligonucleótido modificado.

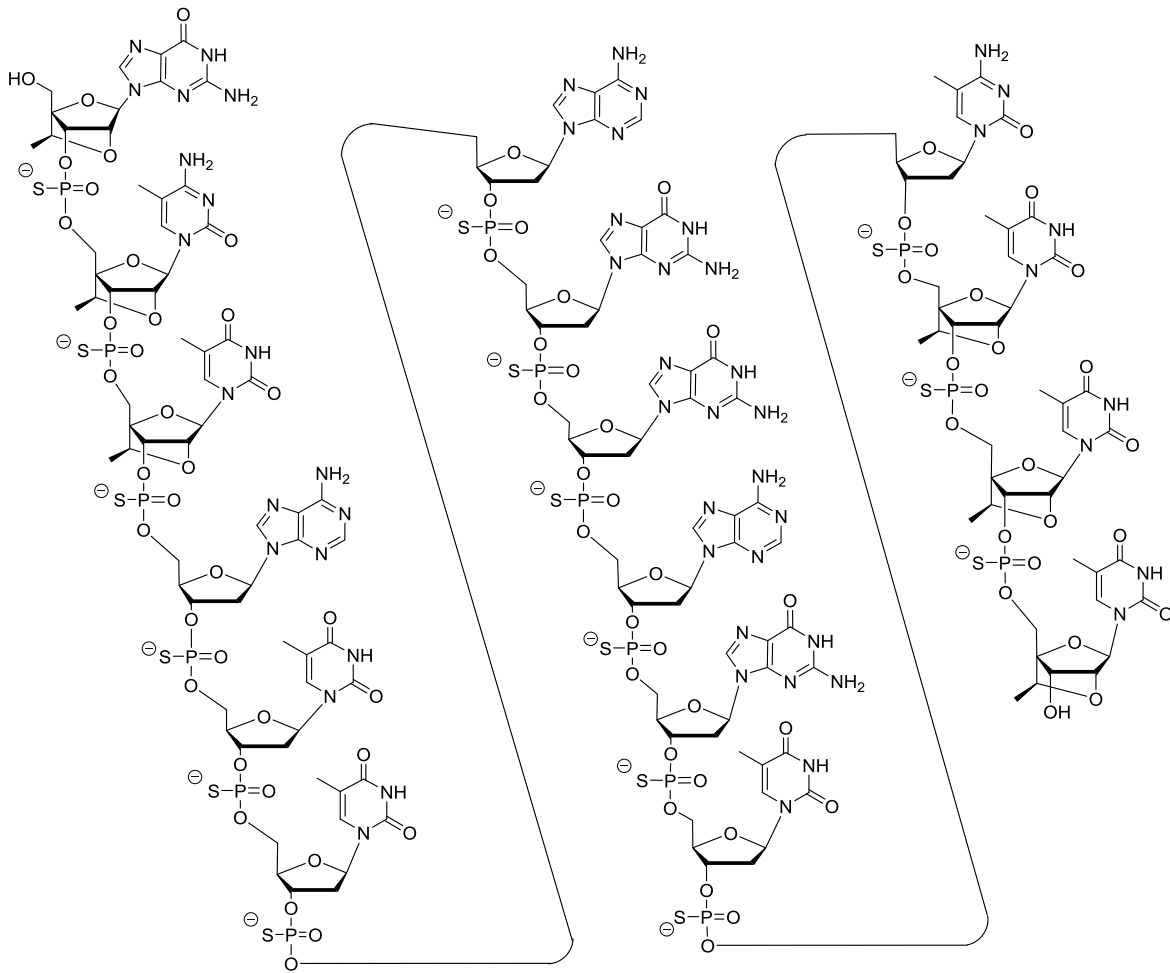
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, donde el compuesto está constituido por el oligonucleótido modificado.

31. Un compuesto constituido por una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-30.

32. El compuesto de la reivindicación 31, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

33. El compuesto de la reivindicación 31, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.

34. Un compuesto que comprende la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

35. El compuesto de la reivindicación 34, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

36. Una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y un portador farmacéuticamente aceptable.