

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente 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 PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRES RINCON USCATEGUI, 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 **5486**, notificado por fijación en lista el 04 de mayo de 2018, para lo cual pedí plazo adicional el 12 de julio de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 1 a 6, 10 a 21 y 23;
- En las nuevas reivindicaciones 1 y 2 (antiguas 7 y 8) se ha incluido el grupo conjugado anteriormente enseñado por la antigua reivindicación 1;
- Se ha eliminado la expresión “*al menos*” de las reivindicaciones 1, 2, 5, 10, 11, 13 y 28;
- Se ha eliminado la palabra “*sugar*” comprendida en la antigua reivindicación 8 (nueva reivindicación 2);
- El término “hueco” ha sido remplazado por la expresión “*segmento interno*”;
- En la antigua reivindicación 8 (nueva reivindicación 2) se ha remplazado la expresión “*5-metulcitosina*” por “*5-metilcitosina*”;
- Se han incluido las nuevas reivindicaciones 10 a 35, las cuales se encuentran soportadas en la descripción como fue presentada y el anterior capítulo reivindicatorio como se muestra a continuación:

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002 - COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Reivindicación 10: Antigua reivindicación 1;
Reivindicación 11: Antigua reivindicación 2;
Reivindicación 12: Antigua reivindicación 3;
Reivindicación 13: líneas 4 a 5 de la pág. 157 de la descripción;
Reivindicación 14: Antigua reivindicación 4;
Reivindicación 15: línea 24 de la pág. 157 de la descripción;
Reivindicación 16: línea 1 de la pág. 158 de la descripción;
Reivindicación 17: línea 3 de la pág. 158 de la descripción;
Reivindicación 18: líneas 4 de la pág. 158 de la descripción;
Reivindicación 19: línea 6 de la pág. 158 de la descripción;
Reivindicación 20: Ejemplos 114 a 117 y 122;
Reivindicación 21: Ejemplos 125 a 127 y 134;
Reivindicación 22: Ejemplos 18 a 121;
Reivindicación 23: antigua reivindicación 5;
Reivindicación 24: antigua reivindicación 10;
Reivindicación 25: antigua reivindicación 11;
Reivindicación 26: antigua reivindicación 12;
Reivindicación 27: antigua reivindicación 13;
Reivindicación 28: antigua reivindicación 14;
Reivindicación 29: antigua reivindicación 15;
Reivindicación 30: antigua reivindicación 16;
Reivindicación 31: antigua reivindicación 17;
Reivindicación 32: antigua reivindicación 18;
Reivindicación 33: antigua reivindicación 24;
Reivindicación 34: antigua reivindicación 25;
Reivindicación 35: antigua reivindicación 26.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial

II. EN CUANTO A LA DESCRIPCIÓN

Siguiendo la sugerencia del Examinador de reemplazar la expresión “*hueco*” por un término mas apropiado para el objeto reclamado, el Solicitante desea enmendar la descripción de la presente solicitud, reemplazando dicha expresión por “*segmento interno*”.

Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial

III. EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES ESTUDIADAS

El Examinador ha aclarado en el numeral 3 de la Acción Oficial No.5486 que sólo se estudiaron 20 reivindicaciones. Sin embargo, se desea poner de presente que de acuerdo con el recibo 18-11727 del 19/02/2018 (anexo a este memorial) se había pagado tasa para el estudio de 18 reivindicaciones adicionales. En tal sentido, se solicita amablemente tener en cuenta este pago para el estudio del nuevo capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial. Así mismo, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende 35 reivindicaciones se realiza el pago de 7 reivindicaciones adicionales.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

i. El Examinador ha considerado que la presente solicitud se encuentra superpuesta en parte a la materia contenida en la solicitud CO16086923. Respecto a esta objeción, se desea poner de presente que no estamos de acuerdo en el sentido que en el compuesto de la presente solicitud a diferencia de la mencionada por el Examinador comprende el grupo conjugado GalNAC₃-7_a. Teniendo en cuenta lo anterior, la objeción planteada con el Examinador a este respecto se debe dar por superada.

ii. Con respecto a la objeción del Examinador según la cual la antigua reivindicación 1 no es concisa, se desea poner de presente que la antigua Reivindicación 1 ha sido eliminada y por tanto cualquier objeción relacionada con la misma se deberá dar por superada.

iii. De manera similar el Examinador ha señalado que la antigua reivindicación 1 comprendía un error tipográfico. Al respecto se desea señalar que dicha reivindicación ha sido eliminada y por tanto se debe dar por superada esta objeción.

iv. El Examinador ha objetado la antigua reivindicación 1 por comprender la expresión “*al menos 8 nucleobases*” carecía de claridad y concisión. Al respecto se desea poner de presente una vez más que la reivindicación objetada ha sido eliminada y en tal sentido esta objeción no aplicaría en adelante.

v. Así mismo, el Examinador ha señalado que la expresión “*al menos*” en las antiguas reivindicaciones 1, 2, 5, 10, 11, 13 y 28 era poco clara. Al respecto se desea poner de presente que la expresión mencionada ha sido eliminada, dándose así por superada esta objeción.

vi. El Examinador ha resaltado que en la reivindicación 8 había un error tipográfico en el cual la palabra azúcar estaba en inglés. Respecto al amable comentario del Examinador es preciso señalar que dicho error tipográfico ha sido corregido en el nuevo capítulo reivindicatorio.

vii. El Examinador ha considerado que la antigua reivindicación 10 no era concisa porque definía un oligonucleótido en términos de complementariedad con las secuencias SEQ ID NO. 1 y 2. Respecto a esta objeción es preciso una vez más aclarar que dicha reivindicación ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado y en tal sentido se deberá dar por superada cualquier objeción relacionada con la misma.

viii. El Examinador ha señalado que la expresión “*hueco*” comprendida en las antiguas reivindicaciones 6 a 9 y 18 no era apropiado para definir la materia reivindicada. Respecto a esta objeción es preciso señalar que dicha expresión ha sido cambiada por “*segmento intermedio*”, la cual también fue usada y aceptada por su despacho en el caso de la solicitud CO16086923 del mismo solicitante. Teniendo en cuenta lo anterior, se da por superada esta objeción.

ix. El Examinador considera que las expresiones “*azúcar modificado*”, “*unión internucleósido modificado*”, “*nucleobase modificada*” comprendidas en las antiguas reivindicaciones 6, 11 y 18 no permitían definir el alcance del objeto reclamo. Respecto a la objeción del Examinador es preciso señalar que teniendo en cuenta que dichas reivindicaciones han sido eliminadas, esta objeción se entiende como superada.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El Examinador ha considerado que la presente solicitud comprendía al menos 802 grupos inventivos porque supuestamente las reivindicaciones 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.

Respecto a lo anterior se desea respetuosamente manifestar nuestro desacuerdo con el examinador, en el sentido que los compuestos reivindicados tienen una característica

técnica en común. En particular se desea señalar que todos los oligonucleótidos modificados de cadena simple comprendidos en el compuesto reclamado son gapmers. Además, vale la pena aclarar que en el arte previo citado no se había enseñado un oligonucleótido modificado en el cual dicho oligonucleótido es un gapmer monocatenario que está conjugado covalentemente a un grupo conjugado GalNAc₃-7_a y que además este dirigido a un mRNA del factor del complemento humano (CFB).

Teniendo en cuenta la aclaración anteriormente realizada, es claro que la solicitud reclamada en la presente invención comprende un único concepto inventivo y por tanto se debe dar por superada esta objeción.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó tres documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento US2007088154 A1 titulado "*siRNA targeting complement factor B*" que se relaciona con secuencias específicas de genes silenciadores mediante la tecnología siRNA, mediante la selección de siRNAs particulares a través de diseño racional.
2. D2, referido al documento WO2009029293 titulado "Nucleic acid compounds for inhibiting MYC gene expression and uses thereof" que enseña moléculas de ácido ribonucleico meroduplex (mdRNA) capaces de disminuir o silenciar la expresión del gen MYC.
3. D3, referido al documento US2009239814 titulado "Carbohydrate conjugates as delivery agents for oligonucleotides" que discute agentes iRNA que comprenden al menos una subunidad de la fórmula (I) y donde R es L^G.

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. En primer lugar, se desea resaltar que la novedad de la presente solicitud ha sido reconocida por el Examinador en el examen de patentabilidad. En particular cabe la pena mencionar que en el arte previo no se conocía un oligonucleótido modificado de cadena simple que estuviera unido covalentemente con un grupo GalNAc₃-7_a. Adicionalmente, D3 no enseña un compuesto que comprenda un oligonucleótido de cadena simple

modificado que tenga un motivo gapmer que consista en una secuencia de nucleobases definida por una de las secuencias reclamadas.

2. Por otra parte, el Examinador ha considerado que la presente solicitud carecía de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3.

Respecto a la objeción del Examinador es preciso señalar que las nuevas reivindicaciones 1 a 3 son inventivas porque, en primer lugar, los oligonucleótidos modificados de cadena simple con gapmers comprendidos en la composición reclamada son en si inventivos. En segundo lugar, la combinación de los oligonucleótidos modificados con el grupo conjugado GalNAC₃-7_a es también nueva e inventiva. Estas razones son explicadas con mayor detalle continuación:

2.1. El Solicitante ha desarrollado oligonucleótidos modificados de cadena simple que pueden tener un motivo gapmer y los cuales se unen a CFB, dichos oligonucleótidos han sido previamente reivindicados como por ejemplo en la solicitud colombiana CO16086923. En mencionada solicitud anterior, el Solicitante ha presentado resultados experimentales en los cuales se ha demostrado que los oligonucleótidos modificados son potentes moduladores de CFB.

En la presente solicitud, se reivindican exactamente las mismas secuencias enseñadas previamente, con la diferencia de que estas se encuentran en forma conjugada. De manera particular, al menos en los ejemplos 115 a 123 se muestra que los oligonucleótidos modificados gapmer sin conjugar inhiben la expresión de ARNm en un modelo *in vitro*. Este efecto fue también corroborado en un modelo *in vivo* en los ejemplos 113 a 135.

Es preciso entonces aclarar que los SEQ ID NO. enseñados en las reivindicaciones 1 a 3 modificadas de la presente Solicitud son exactamente las mismas de las secuencias de la solicitud anterior con número de expediente: 16086923. Además, las reivindicaciones de dicha solicitud fueron consideradas nuevas e inventivas por su Despacho, en donde además no se citó arte previo que pudiera afectar su patentabilidad (Acción Oficial 5467).

Así mismo, vale la pena aclarar que la solicitud previa en mención fue publicada en 19 de marzo de 2015; es decir después de la presentación de la presente solicitud (fecha de prioridad: 1 de mayo de 2014), por tanto, dicha solicitud no afectaría de ninguna manera los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la presente solicitud es nueva respecto a la solicitud previa en tanto el nuevo oligonucleótido modificado esta de manera conjugada. Así mismo, la nueva solicitud es inventiva porque los oligonucleótidos modificados de cadena simple que pueden tener motivos gapmer habían sido previamente reconocidos como inventivos.

2.2. Finalmente, y para mayor claridad, se desea poner de presente que la presente solicitud también es inventiva respecto a las enseñanzas de los documentos D1 a D3. En particular los oligonucleótidos modificados de la presente solicitud comprenden además un grupo conjugado GalNAc₃-7_a que además es una característica estructural que aporta nivel inventivo a la presente solicitud.

A resaltar, el ejemplo 135 de la presente solicitud demuestra que adicionar un grupo conjugado GalNAc₃-7_a al oligonucleótido modificado de cadena simple potencializa significativamente su capacidad para modular a CFB. En específico, se muestra que la dosis requerida para inhibir el 50% de la expresión de ARNm de CFB hepático (ED-50) en el caso del oligonucleótido con SEQ ID NO. 440 era de 4,52mg/kg en la forma no conjugada (ISIS 588540), mientras que en su forma conjugada era de 0,52 mg/kg (ISIS 696844). Estos resultados evidencian un aumento notable en la efectividad, tal y como se muestra en la tabla 231 de la descripción (modificada a continuación para dar más claridad).

Tabla 231

Eficacia de oligonucleótidos antisentido que se dirigen a CFB

	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>	<u>Conjugado</u>
ISIS 588540	4,5	No conjugado
ISIS 696844	0,5	GalNAc3-7a

Es entonces claro que ninguno de los documentos del arte previo, ni solos ni en combinación enseñan o sugieren que los oligonucleótidos modificados específicos que se reivindican en las reivindicaciones 1 a 3 al estar unidos de manera covalente al grupo conjugado GalNAc₃-7_a aumenten la inhibición en la expresión de ARNm de CFB.

2.2.1. El Examinador ha considerado que la presencia del grupo conjugado GalNAc₃-7_a no proporcionaba ningún efecto ventajoso y que por tanto el problema a resolver podría plantearse *como proporcionar un oligonucleótido conjugado alternativo al enseñado en el documento D1* y que a la luz de las enseñanzas de D3 la presente solicitud sería obvia para cualquier persona medianamente versada en la materia. Respecto a esta consideración se desea poner de presente que el Solicitante no está de acuerdo con la opinión del Examinador.

En particular D1 describe solamente oligonucleótidos ARNip de doble cadena dirigidos a ARNm de CFB humano. Por el contrario, las nuevas reivindicaciones 1 a 3 se refieren explícitamente a oligonucleótidos modificados de cadena simple que pueden comprender motivos gapmer; específicamente D1 no enseña que las secuencias puedan comprender gapmers. En consecuencia, es posible concluir que D1 no es relevante para evaluar la patentabilidad de la presente solicitud.

A lo anterior se suma que no hay ningún indicio en D1 que sugiera que los ARNip puedan estar específicamente conjugados al grupo GalNAc₃-7_a como se indica en las nuevas reivindicaciones 1 a 3. Esta diferencia se hace especialmente importante, ya que como se demostró anteriormente, esta combinación muestra una potencialización notable en la inhibición de la expresión de ARNm del CFB humano.

Cuando se estudia el documento D3 se concluye que este tampoco sería relevante para suplir las falencias enunciadas de D1. De manera particular, ninguno de los oligonucleótidos de D3 está dirigido al ARNm del CFB. De hecho, todos los ejemplos relevantes de D3 se relacionan con diferentes blancos, como apolipoproteína B (apoB), factor VII y PCSK9. Adicionalmente, la estructura química de varios de los grupos conjugados GalNAc₃ enseñados en D3, son diferentes al grupo conjugado específico GalNAc₃-7_a de las reivindicaciones 1 a 3. Por tanto, D3 no proporciona ninguna evidencia útil para que una persona con conocimientos en la materia incorpore el grupo conjugado específico GalNAc₃-7_a en el oligonucleótido modificado de cadena simple con gapmers enseñado en las reivindicaciones 1 a 3.

En consecuencia, la presente invención es inventiva con respecto a D1 y D3.

2.2.2. Ahora bien, D2 se relaciona con compuestos que comprende ARN meroduplex (mdRNA) diseñado para unirse e inhibir la expresión del ARNm del gen MYC. En contraste con el oligonucleótido modificado de cadena simple gapmer de

la presente invención en mdRNA es un oligonucleótido de doble cadena y, por tanto, las enseñanzas de D2 tampoco serían útiles para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud.

De manera similar, el Examinador ha mencionado que el oligonucleótido enseñado por D2 es idéntico "*al menos en 8 nucleobases contiguas*" al enseñado en la SEQ ID NO. 440 de la presente solicitud. A este respecto, aun cuando ya se aclaró que D2 no es relevante para la presente solicitud, las nuevas reivindicaciones han sido modificadas a manera de definir inequívocamente las secuencias de oligonucleótidos reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la presente solicitud es inventiva también a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

3. En conclusión, es evidente que ninguno de los documentos citados anticipa la totalidad de la materia reclamada por las nuevas Reivindicaciones y tampoco serían suficiente para que una persona versada en la materia llegara a la composición de la presente invención, por tanto, se concluye que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones;
2. Constancia de pago de 18 reivindicaciones adicionales (recibo 18-11727 del 19/02/2018);
3. Pago en línea por concepto de tasa por 7 reivindicaciones adicionales;
4. Descripción modificada;
5. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional;

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-22554-0841-0005-2
LAG\LAG\ID-302330\WPC22554
No. M-2018-302330\LAG



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0004894 Recibo: 18-11727 Fecha: 19/02/2018	LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ CC: 35.456.344 Pago PSE No: 154715 CUS: 315827451
--	--

Patente PCT
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DEL FACTOR B DEL COMPLEMENTO
Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	18	\$ 38,500	\$ 693,000
TOTAL					\$ 693,000