

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

Oficio N° **12655**

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	X	Capítulo II	
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
	NC2016/0004894	13 de septiembre de 2018
	NC2018/0009871	19 de septiembre de 2018
Listado de secuencias	NC2016/0004894	24 de febrero de 2017
Respuesta del solicitante	NC2016/0004894	13 de septiembre de 2018
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	

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

Oficio N° **12655**

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

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 9 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2018/0009871 del 19 de septiembre de 2018).

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

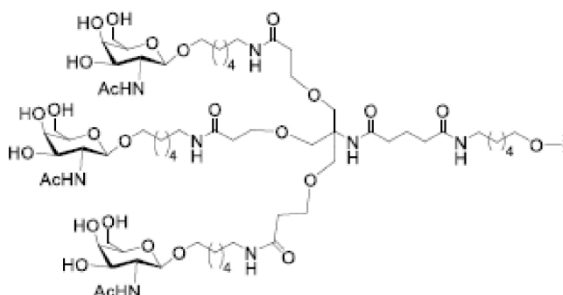
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos y composiciones para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada a una desregulación de la vía alternativa del complemento.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 440, 198, 228, 237, 444, 448, 450, 453 o 455, en donde el grupo conjugado comprende:

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

Oficio N° 12655

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

Título

El título es demasiado general, ya que la solicitud revela oligonucleótidos de cadena simple conjugados a GalNAc3-7a con motivo gapmer contra el factor B del complemento, por lo que este despacho sugiere que la solicitante lo modifique para que ilustre de manera más específica el objeto de la solicitud.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque involucra múltiples secuencias que dan lugar al oligonucleótido modificado. De igual forma, la solicitante no especifica el sitio de unión del grupo conjugado al oligonucleótido lo que le resta claridad y concisión a la solicitud.

Las reivindicaciones 1 a 3 incluyen la expresión “donde el grupo conjugado comprende”, esta le resta concisión a la solicitud ya que abarca otros grupos conjugados diferentes al divulgado en la estructura. Se sugiere modificarla por “donde el grupo corresponde a:”

Se aclara a la solicitante que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, sin embargo, lo que se observa como evidencia técnica solo ha sido demostrada para el oligonucleótido modificado con la secuencia SEQ ID NO 440, a través del estudio in vivo que evidencia el incremento de la potencia de los

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

Oficio N° 12655

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

oligonucleótidos hacia CFB (ejemplos 113, 114 y 135). Por lo anterior, lo reivindicado corresponde a una extrapolación para diversas secuencias estructuralmente diferentes y para las cuales no existe evidencia técnica que sustente que todas ellas corresponden a una solución satisfactoria del problema técnico.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere oligonucleótidos modificados seleccionados de 11 secuencias, por lo tanto, la solicitud comprende 11 grupos Inventivos, uno por cada secuencia así:

Grupo inventivo 1: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 440 (reiv. 1 y 4 a 9).

<400> 440
atcccacgcc cctgtccagc

Grupo inventivo 2: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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 (reiv. 1, 4 y 9).

<400> 198
acctccttcc gagtcagctt

Grupo inventivo 3: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 228 (reiv. 1, 4 y 9).

<400> 228
tgcttttggcc gcttctgggtt

Grupo inventivo 4: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 237 (reiv. 1, 4 y 9).

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

Oficio N° 12655

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

<400> 198
acctccttcc gagtcagctt

Grupo inventivo 5: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 444 (reiv. 1, 4 y 9).

<400> 444
ttcaatccca cgccctgtc

Grupo inventivo 6: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 448 (reiv. 1, 4 y 9).

<400> 448
ttaattcaat cccacgcccc

Grupo inventivo 7: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 450 (reiv. 1, 4 y 9).

<400> 450
ttttaattca atcccacgcc

Grupo inventivo 8: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 453 (reiv. 1, 4 y 9).

<400> 453
ctgttttaatt tcaatcccac

Grupo inventivo 9: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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: 455 (reiv. 1, 4 y 9).

<400> 455
cagctgtttt aattcaatcc

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

Oficio N° 12655

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

Grupo inventivo 10: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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 (reiv. 2, 4 y 9).

<400> 598
ttaattcaat cccacg

Grupo inventivo 11: Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en 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 (reiv. 3, 4 y 9).

<400> 549
ctccttcga gtcagc

Las reivindicaciones carecen de unidad de invención porque como se puede apreciar las cadenas de oligonucleótido seleccionadas no comparten un elemento técnico común en la estructura. Por lo tanto, no es posible apreciar una equivalencia obvia. De igual forma los grupos modificadores conjugados como el conjugado GaINA, ya se habían sugerido en el documento D3.

Como se indicó anteriormente lo que se observa como evidencia técnica solo ha sido demostrado para el oligonucleótido modificado con la secuencia SEQ ID NO 440 (grupo inventivo 1), a través del estudio in vivo que evidencia el incremento de la potencia de los oligonucleótidos hacia CFB (ejemplos 113, 114 y 135). En consecuencia, 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: 1 de mayo de 2014, consultadas las bases de datos con las que cuenta esta Superintendencia, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

7. Conclusión

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

Oficio N° 12655

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

Los requisitos de patentabilidad de la actual reivindicación independiente 1, al igual que sus reivindicaciones dependientes, no se encuentran afectados. Sin embargo, se requiere que el solicitante haga las correcciones o aclaraciones necesarias a las objeciones realizadas en los numerales 4 y 5 del presente requerimiento para continuar su trámite.

8. Respuesta a los argumentos de la solicitante

Con respecto a la falta de unidad de invención la solicitante manifiesta que los compuestos reivindicados tienen una característica técnica común ya que todos son gapmers monocatenarios conjugados covalentemente a un grupo conjugado GalNAc₃-7_a.

Al respecto, esta Superintendencia mantiene su objeción frente a la falta de unidad de invención de la presente solicitud, ya que los oligonucleótidos no comparten un elemento técnico esencial común en su estructura. Por lo tanto, no es posible apreciar una equivalencia obvia. De igual forma, los grupos modificadores conjugados como el conjugado GalNA, ya se habían sugerido en el documento D3. Con respecto a la afirmación de la solicitante según la cual la característica técnica común es que todos los compuestos son gapmers monocatenarios, este Despacho se permite aclarar que la solicitud carece de información que permita establecer que las 11 secuencias reivindicadas posean la estructura de gapmer planteada como elemento esencial. La solicitante solamente evidencia la estructura de hendidura para el compuesto modificado de la SEQ ID NO: 440, para las modalidades específicas ISIS 696844, ISIS 696845, ISIS 698969 e ISIS 698970 (págs. 134 a 140). Por lo tanto, no es posible atribuir esta propiedad de formación de estructura de hendidura a los demás oligonucleótidos modificados reivindicados y mucho menos considerarlo como la característica técnica esencial, ya que la misma debe estar completamente sustentada. El privilegio de patente debe ser otorgado únicamente materia cuya divulgación permita llevar a cabo la invención y no a ideas generales que podrían no ser factibles o imposibles de ser desarrolladas por la persona versada en la materia.

Con respecto a la falta de nivel inventivo la solicitante manifiesta que las nuevas reivindicaciones 1 a 3 son inventivas porque, en primer lugar, los oligonucleótidos modificados de cadena simple son gapmers comprendidos en la composición reclamada son en sí inventivos. En segundo lugar, la combinación de los oligonucleótidos modificados con el grupo conjugado GalNAc3-7a es también nueva e inventiva.

Página 7 de 9

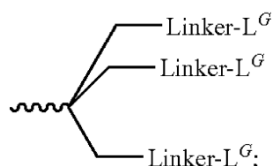
**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12655

Ref. Expediente N° NC2016/0004894

La afectación por falta de nivel inventivo ha sido retirada por esta Oficina, sin embargo de manera respetuosa se debe aclarar que lo que se observa como evidencia técnica solo ha sido demostrado para el oligonucleótido modificado con la secuencia SEQ ID NO 440 (grupo inventivo 1), a través del estudio in vivo que evidencia el incremento de la potencia de los oligonucleótidos hacia CFB (ejemplos 113, 114 y 135). Las otras invenciones son alternativas que no se pueden derivar de manera evidente de la estructura esencial del grupo inventivo 1, o del efecto que este ha demostrado. En consecuencia, los resultados de actividad demostrados para este compuesto no pueden ser trasladados a otros compuestos conjugados con secuencias diferentes, cuya actividad sobre CFB no ha sido evidenciada y que poseen una estructura de oligonucleótidos diferente que no se deriva de manera evidente de la estructura de la SEQ ID: 440, más aún debido a que el documento D3 trasladado en el oficio anterior enseña un método para lograr direccionar un agente hacia un blanco específico, el cual consiste en conjugar una molécula orientadora a un agente iRNA.(pág. 2, col. derecha, párr. 0012).

De manera concreta D3, enseña agentes que comprenden cadenas de oligonucleosido unidas a un grupo conjugado orientador representado por la estructura:



En consecuencia, el uso de agentes direccionadores para liberar un oligonucleósido en un sitio específico ya se habían dado a conocer en D3; por lo tanto, el utilizar esta tecnología con otros oligonucleósidos implica el demostrar la utilidad de cada uno de los conjugados para poder considerar el direccionador como el elemento técnico común.

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.

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

Oficio N° 12655

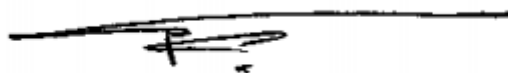
Ref. Expediente N° NC2016/0004894

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 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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: EDWARD BAUDILIO SUESCA QUINTERO
Revisado: EDWARD BAUDILIO SUESCA QUINTERO