

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6727 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0003168

Señor(a)
IONIS PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MODULADORES DE LA EXPRESIÓN DE KRAS”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/053334
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de septiembre de 2016.
PRIORIDAD: US 62/232,120 del 24 de septiembre de 2015

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 05 de diciembre de 2018, bajo el número NC2018/0013150, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 14 del radicado N° NC2018/0013150 del 05 de diciembre de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar inhibidores de los oncogenes K-RAS, los cuales puedan ser utilizados para el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos y composiciones potentes y tolerables para inhibir la expresión de K-RAS, que pueden ser útiles para tratar, prevenir, mejorar o ralentizar el avance del cáncer.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0003168 del 23 de mayo de 2018, tituló la invención como: “MODULADORES DE LA EXPRESIÓN DE KRAS”. Aunque el título se relaciona con la solicitud, incluye el atributo “moduladores” el cual es general y ambiguo, por lo cual se sugiere el título siguiente: “OLIGONUCLEÓTIDOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE KRAS”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6727 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0003168

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras, porque utilizan el término “al menos” precediendo una característica. Este término no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere reemplazar o eliminar estos términos.
- La reivindicación 1 no es clara, porque menciona un rango de tamaño del oligonucleótido entre 16 a 80 nucleósidos, sin embargo, las secuencias solicitadas y la formula general contiene 16 nucleósidos. Se recomienda restringir las reivindicaciones al tamaño de las secuencias solicitadas.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 24 de septiembre de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2002/0165196	“Oligonucleotide inhibitors of cancer cell proliferation”	07 de noviembre de 2002
D2	WO2008/109516	“Nucleic Acid Compounds For Inhibiting Ras Gene Expression And Uses Thereof”	12 de septiembre de 2008

El documento D1¹ divulga un método para modular la expresión de K-RAS en células cancerígenas, mediante la administración de oligonucleótidos complementarios a la porción de mRNA de K-RAS humano (Pág. 3-4, párr. [0035]).

El documento D2² divulga ARN de doble cadena capaces de reducir la expresión del gen K-RAS, en ensayos *in vitro* o en mamíferos (Pág. 1, párr. [0006]).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que comprende de 16 a 80 nucleósidos unidos que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID N°: 272, 804, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, 854, 1028, 2130, 2136, 2142, 2154, y 2158; (...)*” (Radicado N° NC2018/0003168 del 05 de diciembre de 2018).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto que comprende:	Un compuesto que comprende (Pág. 6, párr. [0063]).	Un aislado de dsRNA que comprende (Pág. 123, reiv. 4):
un oligonucleótido modificado que comprende de 16 a 80 nucleósidos unidos que tiene	Un oligonucleótido de 8 a 15 nucleótidos de longitud (Pág. 11, reiv. 18).	El término, “nucleótido modificado” se refiere a un nucleótido que tiene una o más

¹<https://www.lens.org/lens/patent/141-373-728-436-494>.

²<https://www.lens.org/lens/patent/031-650-456-957-396/fulltext>.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6727 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0003168

una secuencia de bases nitrogenadas		modificaciones en el nucleósido, en el núcleo de la base, el anillo de pentosa o el grupo fosfato (Pág. 6, párr. [0073]). La longitud de los nucleótidos puede variar entre 25 a 35 nucleótidos (Pág. 1, párr. [0005]).
que comprende las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID N°: 272, 804, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, 854, 1028, 2130, 2136, 2142, 2154, y 2158.	Los oligonucleótidos comprenden las SEQ ID N°: 1,2, 3, 4, 6 y 7 (Pág. 4, párr. [0037]).	Los oligonucleótidos comprenden las SEQ ID N°: 6843-8537 (Pág. 2, párr. [0013], Pág. 26-72, tab. 7).
un segmento gap constituido por desoxinucleósidos unidos;	El término "oligonucleotide" incluye oligómeros naturales o monómeros modificados, los cuales incluyen desoxinucleósidos, ribonucleósidos (Pág. 3, párr. [0019]).	Los patrones de modificación inician de la posición 5' o 3', conteniendo al menos 4, 6, 8, 10, 12 o 14 nucleótidos modificados (Pág. 7, párr. [0074]).
un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos;	Los oligonucleótidos contienen un nucleótido en la posición 5' o 3' terminal (Pág. 4, párr. [0040]).	Los patrones de modificación inician de la posición 5' o 3', conteniendo al menos 4, 6, 8, 10, 12 o 14 nucleótidos modificados (Pág. 7, párr. [0074]).
un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;	Los oligonucleótidos contienen un nucleótido en la posición 5' o 3' terminal (Pág. 4, párr. [0040]).	La posición 1 del 3' del oligonucleotide es un desoxiribonucleótido (Pág. 123, reiv. 10).
donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.	Los oligonucleótidos contienen un nucleótido en la posición 5' o 3' terminal, modificado en la posición 2' del azúcar (Pág. 4, párr. [0040]).	Los nucleótidos contienen generalmente una base, un azúcar y un grupo fosfato (Pág. 6, párr. [0072]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga oligonucleótidos antisentido dirigidos hacia mRNA de K-RAS humano, capaces de inhibir la expresión del gen K-RAS (Pág. 2, párr. [0013]). Estos oligonucleótidos pueden ser utilizados para el tratamiento de cáncer asociado a la expresión del gen K-RAS (Pág. 2, párr. [0013]), este documento también divulga un porcentaje de supervivencia de entre 90 y 70 % en ratones con cáncer, tratados con estos oligonucleótidos entre 29-49 días después de iniciar el tratamiento (Pág. 9, párr. [0097], Fig 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos para inhibir la expresión de K-RAS divulgados en el documento D1 consiste en las secuencias de las bases nitrogenadas.

El efecto que se logra al incluir oligonucleótidos con otras secuencias de bases nitrogenadas es la inhibición de la expresión del gen K-RAS (Pág. 423, tab. 39, pág. 431, tab. 43 y pág. 438-439, tab. 48).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos para inhibir la expresión de K-RAS

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6727 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0003168

conocidos en el documento D1 con el fin de incrementar el porcentaje de inhibición de la expresión del gen K-RAS?

Sin embargo, el incluir oligonucleótidos con otras secuencias de bases nitrogenadas para incrementar el porcentaje de inhibición de la expresión del gen K-RAS, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere al uso de oligonucleótidos que comprenden las SEQ ID N°: 6843-8537 (Pág. 2, párr. [0013], Pág. 26-72, tab. 7).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir oligonucleótidos con otras secuencias de bases nitrogenadas, como los divulgados en el documento D2 en los compuestos para inhibir la expresión de K-RAS divulgados en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 de la presente invención incluye modificaciones o sustituciones de las bases (Pág. 7, párr. [0069]) o de los azúcares (Pág. 6, párr. [0067]), monómeros unidos a través de enlaces fosfodiéster o análogos como: fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosforodiselenoato, fosforoanilotioato, fosforanilidato, fosforamidato (Pág. 3, párr. [0019]), un azúcar modificado de tipo heterocicloalquil, las modificaciones preferidas incluyen 2'-O-(2-metoxietil), 2'-metoxi, 2'-propoxi y 2'-fluoro (Pág. 6, párr. [0067]), las nucleobases modificadas incluyen hipoxantina, 6-metiladenina, 5-metil-pirimidinas, particularmente 5-metilcitosina, 5-hidroximetilcitosina entre otras (Pág. 7, párr. [0069]), los oligonucleótidos modificados están constituidos por 8 a 15 nucleótidos (Pág. 11, reiv. 18), poseen una fórmula general como la descrita en la Figura 2 y hacer parte de una composición farmacéutica (Pág. 7, párr. [0076]).

Las reivindicaciones dependientes 3-9 y 11-14 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 3-9 y 11-14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos para inhibir la expresión de KRAS descritos en la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2002/0165196	1,3-9 y 11-14	Nivel Inventivo
D2	WO2008/109516	1,3-9 y 11-14	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral

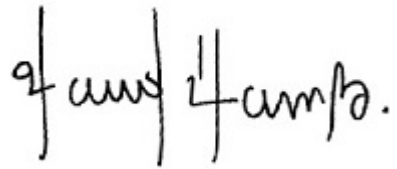
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **6727** de **25 de julio de 2019**

Ref. Expediente N° NC2018/0003168

1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6727 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0003168

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0003168		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2016/053334		23/09/2016							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
24/09/2015				X					
Solicitante									
IONIS PHARMACEUTICALS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-14
Palabras clave utilizadas	K-RAS, oligonucleotide, inhibitors, expression. K-RAS, oligonucleótido, inhibidores, expresión
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12Q 1/68, C07H 21/04, A61K 31/7088, C12N 15/113
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
Spacenet	WO2010/115202 Wang, et al. <i>Am J Pathol</i>	07/10/2010 07/11/2011	- -	- -	A A
Lens	WO2008/109516 US2011/0021604	12/09/2008 26/01/2011	- 1,3-9 y 11-14	- (Pág. 2, párr. [0013], Pág. 26-72, tab. 7), (Pág. 6, párr. [0072]), (Pág. 123, reiv. 10), (Pág. 7, párr. [0074]), (Pág. 1, párr. [0005]), (Pág. 123, reiv. 4), (Pág. 1, párr. [0006]).	A Y
STNext	US2013/0336886 US2011/0123442 WO2005/071115	19/12/2013 26/05/2011 04/08/2005	- - -	- - -	A A A
Patbase	US2015/0110773 US2011/0319415 US2002/0165196	23/04/2015 19/12/2011 07/11/2002	- - 1,3-9 y 11-14	- - (Pág. 7, párr. [0069]), (Pág. 6, párr. [0067]), (Pág. 3, párr. [0019]), (Pág. 11, reiv. 18), (Pág. 7, párr. [0076]), (Pág. 9, párr. [0097], Fig 1), (Pág. 2, párr. [0013]), (Pág. 4, párr. [0040]), (Pág. 3, párr. [0019]), (Pág. 4, párr. [0037]), (Pág. 11, reiv. 18), (Pág. 6, párr. [0063]), (Pág. 3-4, párr. [0035]).	A A Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i> . Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .		Wang, et al. (2012). Antisense Knockdown of kras inhibits fibrosis in a rat model unilateral ureteric obstrction. <i>Am. J. Pathol.</i> Vol. 180 (1), 82-90.			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **6727** de **25 de julio de 2019**

Ref. Expediente N° NC2018/0003168

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (28/06/2019)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	