

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2016/0004894

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN OLIGONUCLEÓTDO MODIFICADO Y UN GRUPO CONJUGADO PARA MODULAR LA EXPRESIONES DEL FACTOR B DEL COMPLEMENTO

Solicitante: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.

Fecha de solicitud: 1 de diciembre de 2016

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

JOSE 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 **12655**, notificado por fijación en lista el 23 de octubre de 2018, para lo cual pedí plazo adicional el 17 de diciembre de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. En las reivindicaciones 1 a 3 se ha especificado que el grupo conjugado está unido al oligonucleótido modificado en el extremo 5'. Esta modificación está sustentada en la reivindicación 48 originalmente presentada;
2. Las reivindicaciones 1 a 3 han sido modificadas y ahora se especifica que el grupo conjugado *"consiste en"* un grupo conjugado específico o el grupo conjugado específico y un *"resto escindible"*. El sustento de esta modificación se encuentra en las líneas 9 a 14 de la página 22 de la descripción como fue presentada;
3. La reivindicación 4 fue enmendada para definir que el resto escindible mencionado en las reivindicaciones 1 a 3. De manera particular se ha especificado que dicho resto se

selecciona entre un fosfodiéster, una amida o un éster. El soporte de esta inclusión se encuentra en la reivindicación 168 originalmente presentada;

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 AL TÍTULO

Respondiendo a la observación del Examinador sobre la supuesta amplitud del título de la presente Solicitud, se desea poner de presente que es deseo del solicitante modificarlo como sigue: ***“COMPUESTOS Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN OLIGONUCLEÓTIDO MODIFICADO Y UN GRUPO CONJUGADO PARA MODULAR LA EXPRESIONES DEL FACTOR B DEL COMPLEMENTO”***. Así, el nuevo título refleja de manera precisa la materia a la que se refiere la invención y, en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se ve superada.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. El Examinador ha considerado que la antigua reivindicaciones 1 no era concisa por supuestamente involucrar múltiples secuencias que darían lugar gran cantidad de oligonucleótidos modificados. Así mismo, el Examinador ha sugerido especificar el sitio de unión del grupo conjugado al oligonucleótido modificado.

Respecto a lo anterior se desea poner de presente nuestro desacuerdo con el Examinador en el sentido que todos los compuestos reclamados comprenden oligonucleótidos modificados de cadena sencilla que se caracterizan por tener estructura gapmer y además estar unidos a un grupo conjugado GalNAc₃-7_a. Adicionalmente todos los oligonucleótidos modificados están dirigidos al ARNm de CFB y potencialmente inhibe la expresión de este. Por tanto, el Solicitante está en su derecho de reclamar la totalidad de los oligonucleótidos modificados los cuales, como además se demostrará más adelante, están comprendidos dentro de un mismo concepto inventivo.

Por otra parte, y como se indicó en el numeral I del presente memorial, en las reivindicaciones 1 a 3 se ha especificado que el grupo conjugado está unido a el extremo 5' del oligonucleótido modificado.

De esta manera queda claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 3 son concisas y por tanto se debe dar por superada esta objeción.

2. El Examinador ha considerado que la expresión “*en donde el grupo conjugado comprende*” restaba concisión a las antiguas reivindicaciones 1 a 3. Sobre este particular deseamos poner de presente que, si bien el enlace gramatical “*comprende*” es perfectamente claro para cualquier persona versada en la materia y además aceptado mundialmente en el contexto de patentes, con el único fin de agilizar el trámite el Solicitante ha decidido remplazar dicha expresión por “*consiste en*”. De esta manera se le solicita amablemente al Examinador retire la objeción a este respecto.

3. El Examinador ha afirmado que de acuerdo con la evidencia técnica de los ejemplos únicamente el oligonucleótido con secuencia SEQ ID NO. 440 soluciona el problema técnico planteado.

En relación con lo anterior queremos manifestar nuestro desacuerdo y llamar la atención del Examinador sobre el ejemplo 135 de la descripción en donde se ha demostrado que la adición del grupo conjugado específico GalNAc₃-7_a tal y como es enseñado en las reivindicaciones 1 a 3, aumenta significativamente la potencia del oligonucleótido. De hecho, el ejemplo 135 muestra que para dos oligonucleótidos gapmer modificados de cadena sencilla con la misma secuencia de nucleobases (SEQ ID NO: 440) y patrones idénticos de modificaciones químicas, la dosis requerida para inhibir la expresión de CFB hepático al 50% (ED₅₀) es de 4,52 mg/kg para la forma no conjugada (ISIS 588540) y 0,52 mg/kg de la forma conjugada (ISIS 696844). Por tanto, los compuestos conjugados de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en la SEQ ID NO. 440 inhibe la expresión de ARNm de CFB de manera significativa.

Si bien no se presentan ejemplos comparativos para todas y cada una de las secuencias reclamadas que contrasten el efecto cuando el oligonucleótido modificado está conjugado y cuando no, no hay ninguna razón para que una persona versada en la materia pudiera pensar que el efecto potenciador logrado al unir el grupo conjugado no se diera para el resto de las secuencias reclamadas y más si se tiene en cuenta que todas están dirigidas 3'UTR de un ácido nucleico de CFB (o región cercana) . Además, la mayoría de las secuencias se superponen unas con otras y están dirigidas a las mismas regiones del ARNm de CFB.

Adicionalmente, la Solicitud presenta datos experimentales para los oligonucleótidos modificados en la forma no conjugada. Por ejemplo, se demuestra que todos los oligonucleótidos descritos en las reivindicaciones 1 a 3 que tienen la misma secuencia y patrón químico de modificaciones, inhiben potentemente la expresión de ARNm de CFB.

Esto se ha demostrado tanto en ensayos *in vitro* (Ejemplos 115 a 123), como *in vivo* (ejemplos 113 y 135). Así las cosas, una persona con conocimientos en el área esperará que la adición de un grupo conjugado GalNAc₃-7_a a cada uno de los oligonucleótidos modificados de las reivindicaciones 1 a 3 tenga un efecto comparable en la potencia como es descrito para la secuencia SEQ ID NO: 440 en el ejemplo 135 de la Solicitud basado en sus estructuras semejantes y el efecto inhibidor en su forma no conjugada. En tal sentido, no es realista o justificado, en ausencia de evidencia que sugiera lo contrario, para que el Examinador sostenga que la conjugación de estos compuestos eliminaría su utilidad.

Para mayor claridad, vale la pena destacar que en una solicitud anterior presentada por el Solicitante (WO2014179629), se demostró que al unir el grupo conjugado GalNAc₃-7 a oligonucleótidos modificados dirigidos a ARNm de SRB-1, ApoC-III, A1AT, SMN y Apo(a) se potencializaba el efecto inhibidor de los mismos. Así, si se ha demostrado que la unión del grupo conjugado GalNAc₃-7 incrementa el efecto inhibidor de una amplia gama de oligonucleótidos modificados, también habría de esperarse que la unión del grupo conjugado GalNAc₃-7_a potencialice el efecto de los oligonucleótidos reclamados de manera similar a lo demostrado con la SEQ ID NO: 440 de la Solicitud.

Así pues, dentro de una solicitud de patente no es factible ni posible presentar resultados experimentales para todas y cada una de las modalidades preferidas descritas en la descripción. Así las cosas, la materia reclamada en las reivindicaciones es una generalización razonable de las realizaciones enseñadas en la descripción y por tanto se debe dar por superada esta objeción.

IV. EN CUANTO A LA SUPESUTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El Examinador considera que la Solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención y ha señalado además que hay 11 grupos inventivos en la misma teniendo en consideración las enseñanzas del documento D3.

Frente a este particular se desea en primer lugar resaltar que, a pesar de esta objeción, el Examinador ha reconocido la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

En segundo lugar, las reivindicaciones se han modificado a fin de especificar que los compuestos reclamados comprenden oligonucleótidos modificados de cadena sencilla y estructura de gapmer unidos de manera covalente a un nuevo grupo conjugado que consiste en GalNAc₃-7_a o GalNAc₃-7_a y un resto escindible. Así mismo, todos los compuestos están dirigidos a ARNm de CFB.

El Examinador afirma que el grupo conjugado específico mencionado en las reivindicaciones 1 a 3 se describe en D3. Al respecto debe notarse que D3 no divulga ni sugiere de manera específica el grupo conjugado de GalNAc₃-7_a descrito en las reivindicaciones 1 a 3, ni enseña o sugiere el uso de oligonucleótidos modificados gapmer monocatenarios como los de las reivindicaciones 1-3, además enlazados covalentemente por su extremo 5' a dicho grupo conjugado, para modular la expresión del ARNm de CFB.

Como se muestra a continuación, la estructura específica del grupo conjugado reclamado (figura 1) es notablemente diferente a aquellos comprendidos en el documento D3 (figuras 2, 3 y 4).

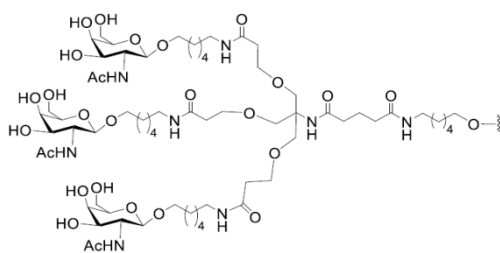


Figura 1. Grupo conjugado de la Solicitud

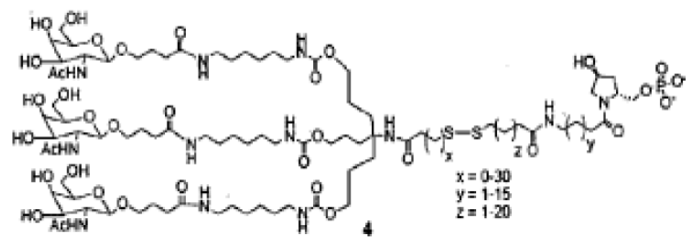


Figura 3 Gráfica 14 D3

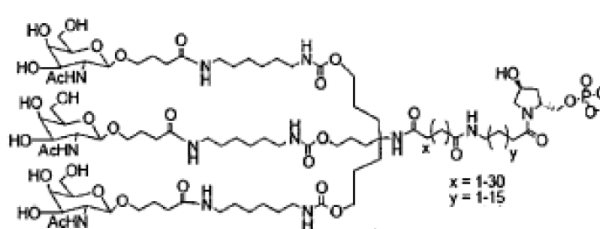


Figura 2. Gráfica 13 D3

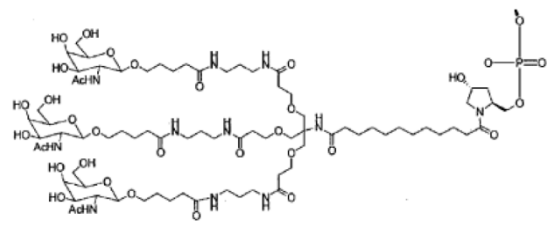


Figura 4. Gráfica 15 D3

D3 no proporciona ninguna enseñanza para motivar a la persona experta a modificar las estructuras químicas de los conjugados de GalNAc₃ descritos en D3 para llegar al grupo conjugado de GalNAc₃-7_a específico de las reivindicaciones 1 a 3. Además, D3 no sugiere agregar ningún conjugado de GalNAc₃, y mucho menos el grupo conjugado GalNAc₃-7_a específico a los oligonucleótidos modificados gapmer monocatenarios enseñados en las reivindicaciones 1 a 3. El examinador no explica cómo o por qué una persona experta en la técnica lo llegaría al grupo conjugado específico de las reivindicaciones 1 a 3, partiendo de D3.

El Examinador más bien concluye vagamente que un experto en la materia tendría la iniciativa para alterar las estructuras en D3 llegando al grupo conjugado específico reclamado en las reivindicaciones 1 a 3. Lo cual claramente es una evidencia de análisis en retrospectiva.

Adicionalmente, ninguno de los documentos del arte previo enseña o sugiere el uso del oligonucleótido monocatenario modificado con estructura gapmer específico de las reivindicaciones 1 a 3, unido covalentemente al grupo conjugado GalNAc₃-7_a para inhibir la expresión del ARNm de CFB. En tal sentido, debe reconocerse que los compuestos reclamados comparten un mismo concepto inventivo y, en consecuencia, la Solicitud tiene unidad de invención.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

A este respecto, se pone de presente que, de acuerdo con el examen de patentabilidad realizado por el examinador, no existe en el arte previo ninguna divulgación que anticipe las características de la presente invención. En otras palabras, la invención cumple a cabalidad los requisitos de aplicación industrial, novedad y nivel inventivo.

VI. 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, como se acordó en la reunión con el Examinador el día 22 de enero del presente año se solicita amablemente que en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un tercer 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. Si bien ya han transcurrido 18 meses después de la publicación de la solicitud el Examinador reconoció que en el presente caso era procedente realizar un examen de patentabilidad adicional.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional por “*pagos independientes*” a través de la plataforma SIPI;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-22554-0841-0005-2
LAG\LAG\ID-304026\WPC22554
No. M-2019-304026\LAG

REIVINDICACIONES

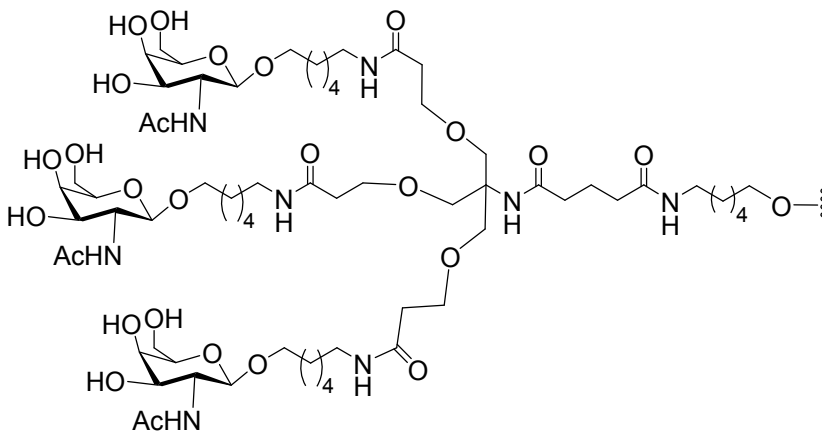
1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 440, 198, 228, 237, 444, 448, 450, 453 o 455, en donde el oligonucleótido modificado comprende

un segmento interno que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados;

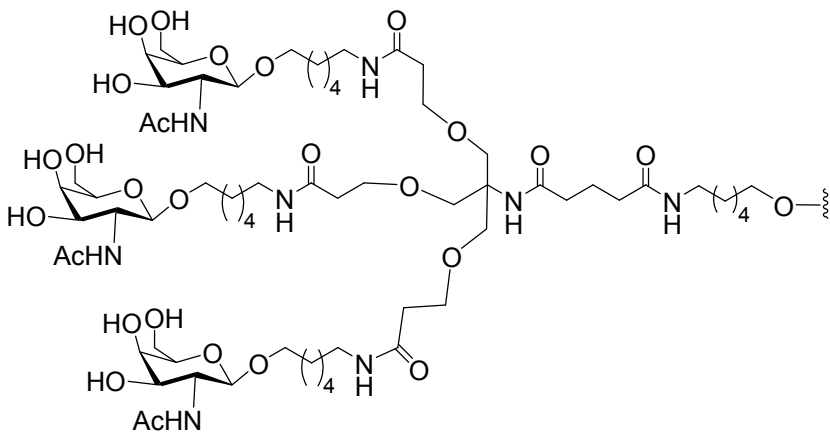
un segmento de ala 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados,

donde el segmento interno se encuentra ubicado entre el segmento del ala 5' y el segmento del ala 3', donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, donde cada enlace internucleósido es un enlace de fosforotioato y donde cada citosina es una 5-metilcitosina, y en donde el grupo conjugado consiste en:



o consiste en:



y un resto escindible; y en

donde el grupo conjugado está unido al oligonucleótido modificado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado.

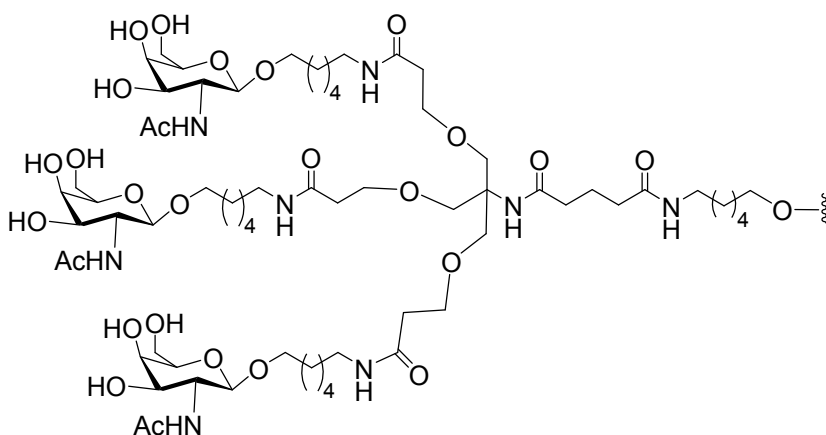
2. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 598, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento interno que consiste en diez desoxinucleósidos unidos,

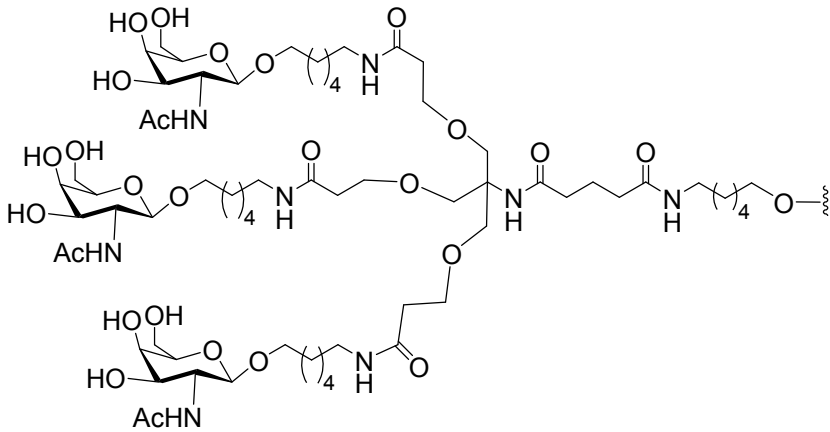
un segmento de ala 5' que consiste en tres nucleósidos unidos; y

un segmento de ala 3' que consiste en tres nucleósidos unidos;

donde el segmento interno se encuentra ubicado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; donde el segmento de ala 5' comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, azúcar 2'-O-metoxietilo y un azúcar de cEt en la dirección 5' a 3'; donde el segmento de ala 3' comprende un azúcar de cEt, azúcar de cEt y azúcar 2'-O-metoxietilo en la dirección 5' a 3'; donde cada unión internucleósido es una unión de fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-metilcitosina; y en donde el grupo conjugado consiste en:



o consiste en:



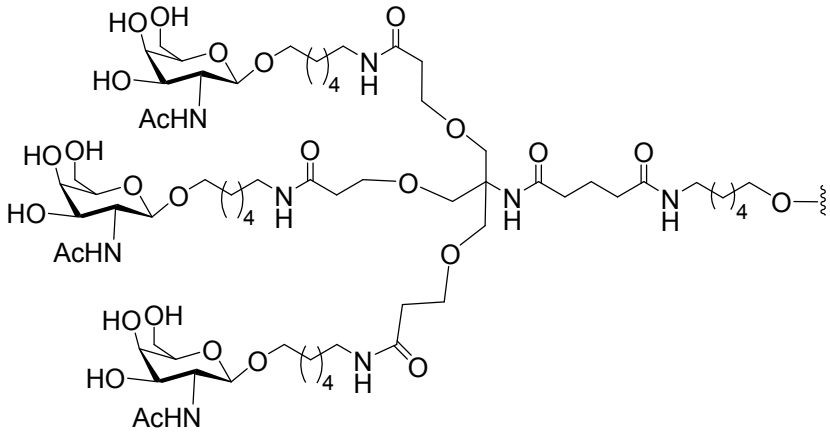
y un resto escindible; y

en donde el grupo conjugado es unido al oligonucleótido modificado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado.

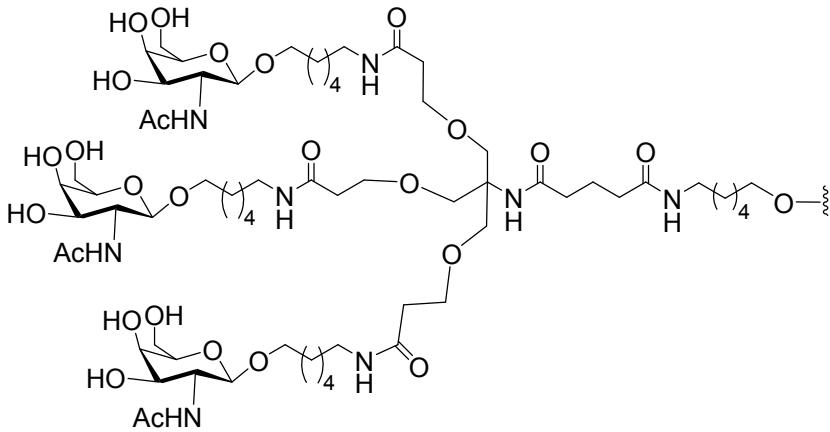
3. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 549, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- un segmento interno que consiste en diez desoxinucleósidos unidos,
- un segmento de ala 5' que consiste en tres nucleósidos unidos; y
- un segmento de ala 3' que consiste en tres nucleósidos unidos;

en donde el segmento interno se encuentra ubicado entre el segmento del ala 5' y el segmento del ala 3', donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de cEt; donde cada enlace internucleósido es un enlace de fosforotioato y donde cada citosina es una 5-metilcitosina; y en donde el grupo conjugado consiste en:



o consiste en:

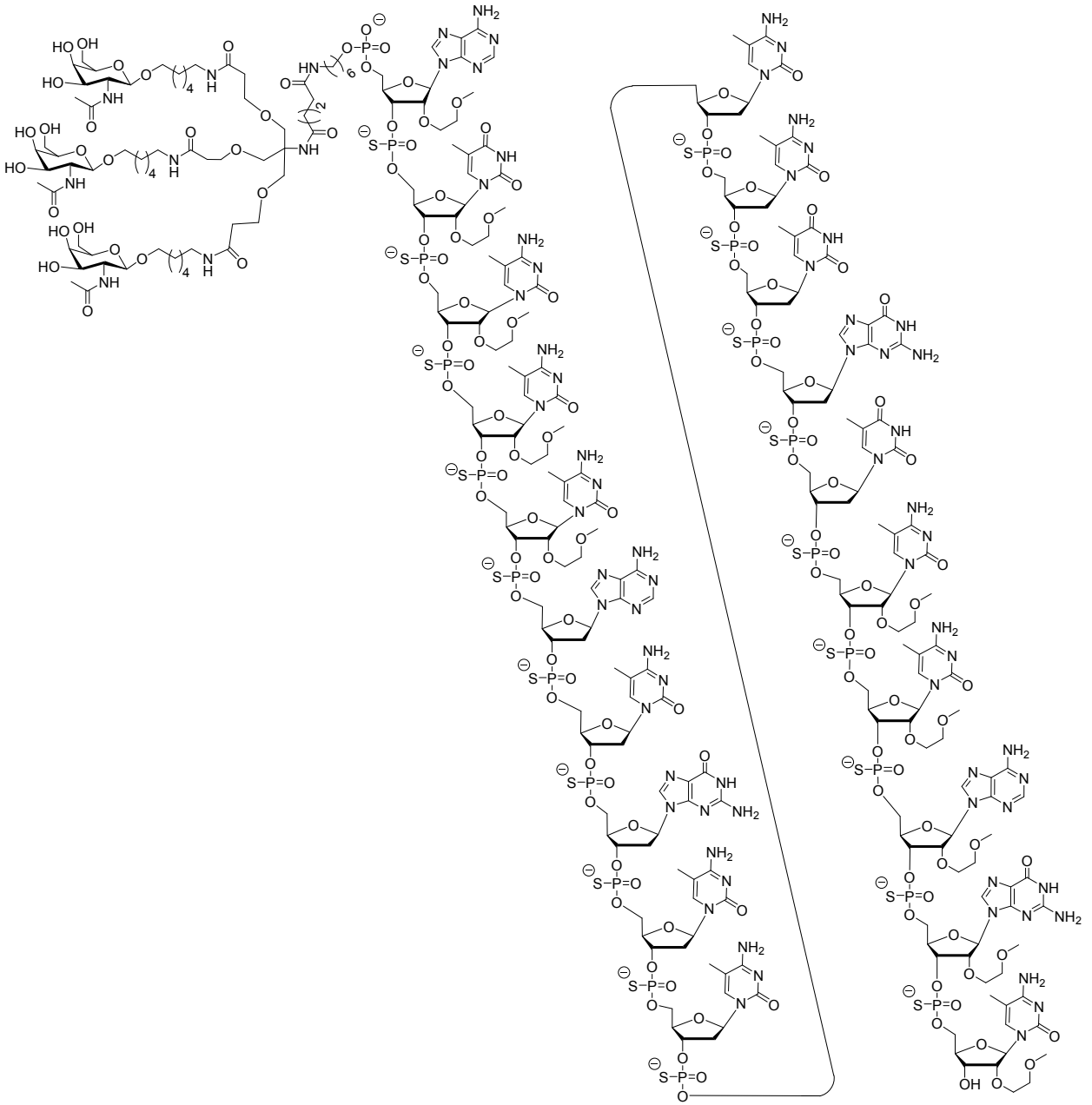


y un resto escindible; y

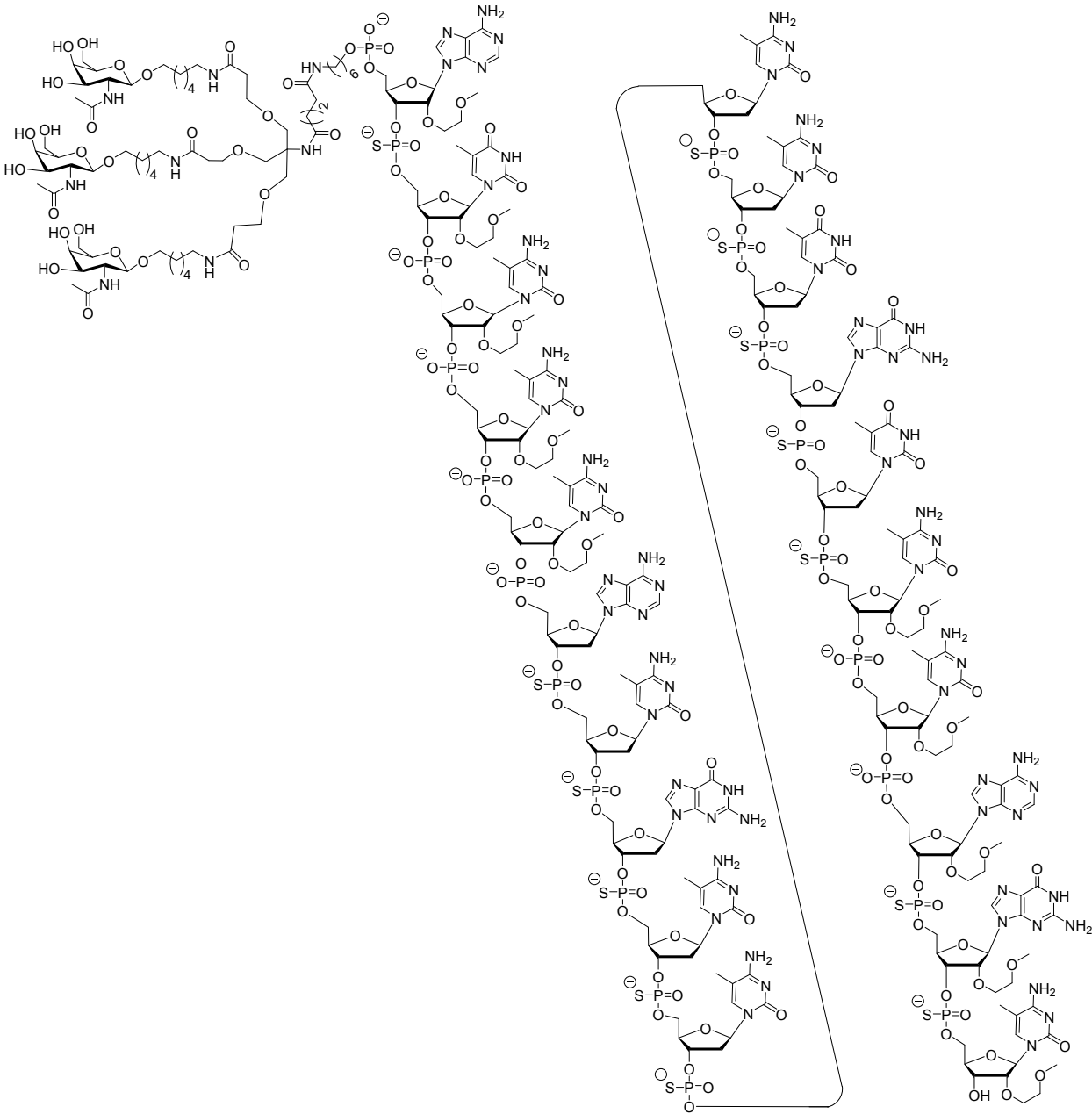
en donde el grupo conjugado está unido al oligonucleótido modificado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el grupo conjugado comprende un resto escindible seleccionado entre: un fosfodiéster, una amida o un éster.

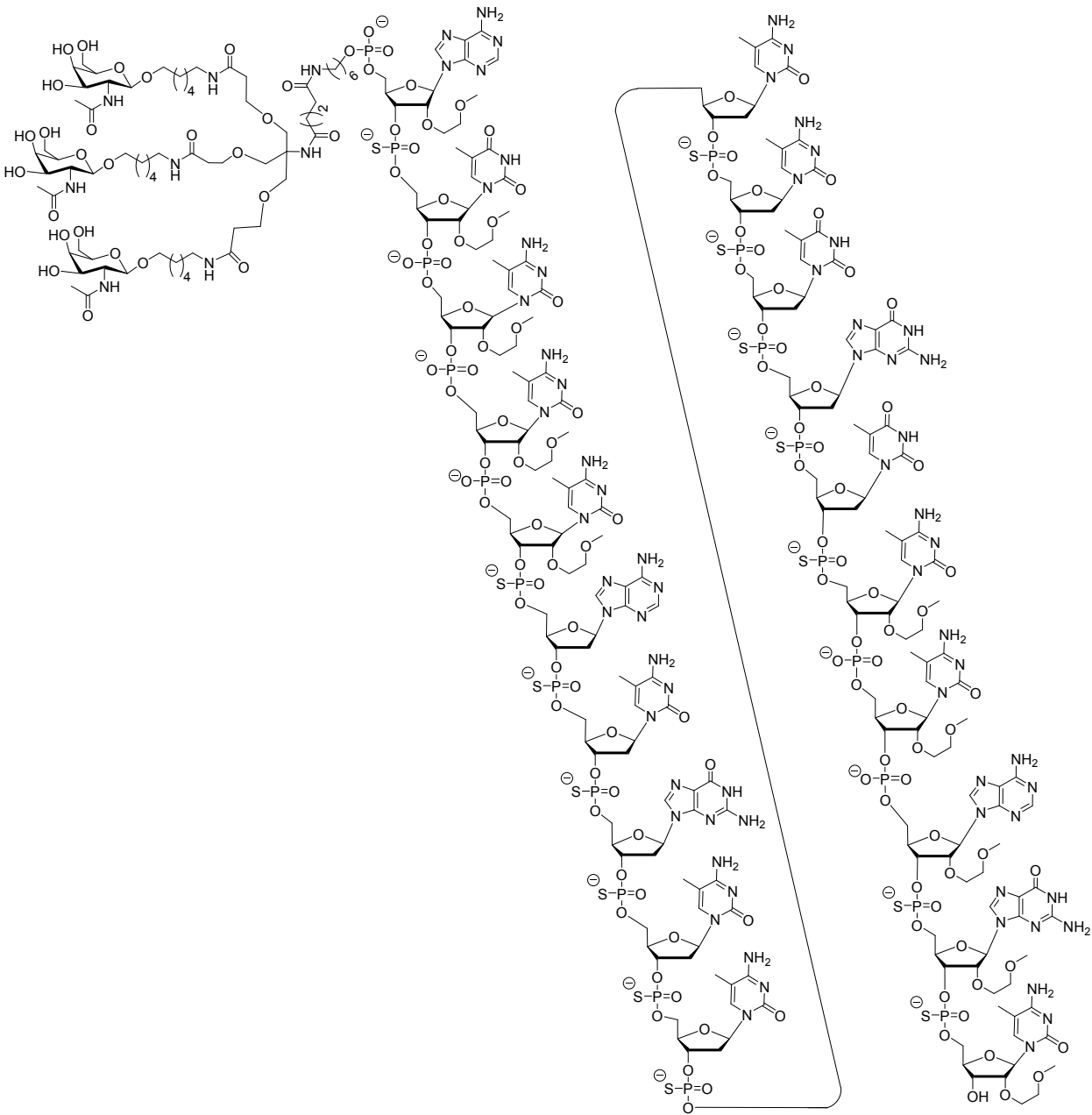
5. Un compuesto que tiene la fórmula:



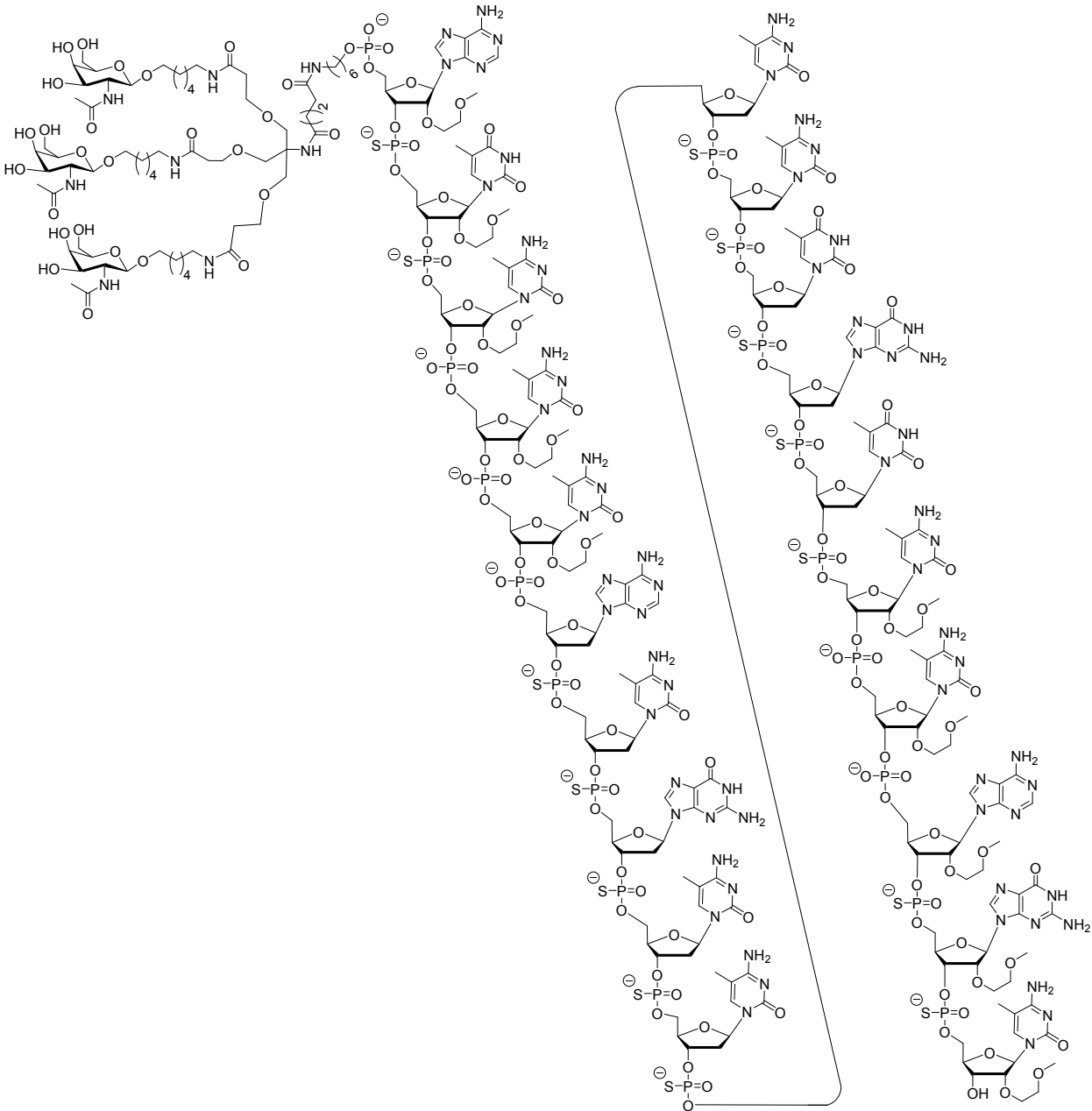
6. Un compuesto que tiene la fórmula:



7. Un compuesto que tiene la fórmula:



8. Un compuesto que tiene la fórmula:



9. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o sal de este y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.