

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0001236

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS OLIGOMÉRICOS PARA LA
MODULACIÓN DE SMN2

Solicitante: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.

Fecha de solicitud: 12 de febrero de 2019

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, 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 **14847** notificado el 30 de noviembre de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **20** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- La reivindicación 1 se ha modificado para indicar que el oligonucleótido modificado consta de 16-23 nucleósidos enlazados. Esta modificación encuentra soporte en la antigua reivindicación 6, que ha sido modificada en consecuencia;
- la reivindicación 1 también se ha modificado para especificar que el oligonucleótido modificado es 100% complementario al pre-ARNm de SMN2 en toda la longitud del oligonucleótido. El soporte para esta modificación se puede encontrar en la antigua reivindicación 10, que se ha eliminado en consecuencia; y en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en la página 121, líneas 3 a 6;
- la reivindicación 9 se ha ajustado para reordenar las partes (b) y (c);
- las reivindicaciones 15 y 16 se han modificado para que reciten *“en donde el oligonucleótido modificado es complementario a un pre-ARNm de SMN2”*;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650

MEDELLÍN, COLOMBIA - Teléfono: (57) 313 7601050

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- se ha incluido la actual reivindicación 17. Esta modificación encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en la página 126, línea 23 hasta la página 127, línea 1;
- se han incluido las actuales reivindicaciones 19 y 20. El soporte de esta modificación se puede encontrar en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en la página 124, líneas 17 hasta la página 125, línea 16; y
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

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

La Examinadora señala que el título de la presente invención no corresponde con el objeto de la solicitud. Teniendo en cuenta las amables sugerencias de la Examinadora, el título de la invención ha sido modificado de tal forma que ahora lee:

“COMPUESTOS OLIGOMÉRICOS PARA LA MODULACIÓN DE SMN2”

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. 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 LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD O CONCISIÓN DE LAS REIVINDICACIONES

- La Examinadora ha objetado la antigua reivindicación 1 con el argumento de que supuestamente abarcaba un gran número de compuestos que no habían demostrado tener un efecto técnico. Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora al Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde la reivindicación 1 se ha limitado y ahora especifica que el oligonucleótido modificado consta de 16-23 nucleósidos enlazados y es 100% complementario al pre-ARNm de SMN2 en una longitud completa del oligonucleótido. La persona versada en la materia entendería que todos los compuestos que se encuentran

dentro del alcance de la actual reivindicación 1 presentan las propiedades moduladoras de empalme mejoradas conferidas por el resto de azúcar modificado 2'-O-(N-alquil acetamida), como se explica más adelante en el presente memorial. Por lo tanto, la reivindicación 1 representa una razonable generalización de las modalidades demostradas en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud que se recita de forma clara y concisa.

Adicionalmente, quisiera reiterar respetuosamente que la característica inventiva de la invención reivindicada (explicada con más detalle más adelante) es que la inclusión de al menos un azúcar modificado 2'-O-(N-alquilacetamida) proporciona el efecto sorprendente de mejorar la modulación de empalme del pre-ARNm de SMN2. Como se explica en la defensa del nivel inventivo, más adelante en el presente memorial, esta característica inventiva no era obvia a la luz de las enseñanzas del arte previo citado y representa un avance significativo en el campo de la modulación del empalme de pre-ARNm de SMN2. Por su parte, esto proporciona un avance prometedor en el tratamiento de la atrofia muscular espinal, como se presenta en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud.

Las reivindicaciones modificadas reflejan esta contribución al campo técnico. Así, la persona versada en la materia comprende que la invención reivindicada funciona en todo el alcance de las actuales reivindicaciones y, por lo tanto, que las reivindicaciones no deben limitarse indebidamente al número de compuestos probados o ejemplificados en la solicitud. Más bien, la persona versada entiende que un oligonucleótido que tenga las características de longitud y complementariedad definidas en la actual reivindicación 1 hibrida específicamente con su sitio objetivo en el pre-ARNm de SMN2 y, por lo tanto, funcionaría de la misma manera que los compuestos ejemplificados en la solicitud. Por las razones expuestas, la actual reivindicación 1 es clara y concisa.

- La Examinadora ha considerado que las reivindicaciones 4 y 5 no eran concisas porque recitaban las mismas características de la reivindicación 3. Difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, porque las reivindicaciones 3 a 5 tienen diferentes alcances, así:
 - La reivindicación 3 limita aún más las reivindicaciones 1 y 2 al definir que cada uno de los restos de azúcar modificado 2'-O-(N-alquilacetamida) es un azúcar modificado 2'-O-(N-metilacetamida). En otras palabras, la reivindicación 3 limita aún más el tipo de modificación del azúcar.
 - La reivindicación 4 limita aún más las reivindicaciones 1 a 3 al requerir que cada uno de los azúcares en el oligonucleótido es un azúcar modificado 2'-O- (N-alquilacetamida). En

otras palabras, la reivindicación 3 limita adicionalmente el número de modificaciones del azúcar. Esta es una limitación adicional en relación con el número de azúcares modificados 2'-O-(N-alquilacetamida) recitados en la reivindicación 2, porque la reivindicación 2 permite que ciertos azúcares en el oligonucleótido modificado no estén modificados con 2'-O-(N-alquilacetamida); por ejemplo, la reivindicación 2 cubre un oligonucleótido modificado de 21 nucleótidos de longitud que tiene solo 20 azúcares modificados con 2'-O-(N-alquilacetamida). Por el contrario, la reivindicación 4 requiere que todos los azúcares en los oligonucleótidos modificados estén modificados con 2'-O-(N-alquilacetamida).

- La reivindicación 5 es limitante en relación con las reivindicaciones 1 a 4 porque requiere que todos los azúcares en los oligonucleótidos modificados (es decir, los 25 azúcares) estén modificados con 2'-O-(N-metilacetamida). Sin embargo, este objeto no se recita explícitamente en la reivindicación 3 (que solo requiere hasta 20 azúcares modificados) ni en la reivindicación 4 (que no requiere que los azúcares sean modificados específicamente con 2'-O-(N-metilacetamida)).

Por lo tanto, las reivindicaciones 3 a 5 definen un alcance diferente y es apropiado mantenerlas en el Capítulo Reivindicatorio.

- En la opinión de la Examinadora, la reivindicación 9 no era clara ni concisa porque la parte (c) y la parte (b) supuestamente recitaban el mismo objeto. En respuesta, disiento respetuosamente de la opinión de la Examinadora, porque la parte (c) de la antigua reivindicación 9 (parte (b) de la actual reivindicación 9) requiere que el compuesto tenga al menos 6 enlaces fosfodiéster entre nucleósidos, mientras que la parte (b) de la antigua reivindicación 9 (parte (c) de la actual reivindicación 9) requiere que el compuesto tenga exactamente 6 enlaces fosfodiéster entre nucleósidos. De esta manera, la parte (c) de la actual reivindicación 9 limita el alcance de la reivindicación en relación con la parte (b) modificada. Sin perjuicio, el orden de las partes (b) y (c) de la reivindicación 9 se ha invertido para dar mayor claridad a esto. Así pues, la actual reivindicación 9 es clara y concisa.

- La Examinadora ha afirmado que términos como *“al menos un X% complementario”* en la antigua reivindicación 10 no permitía definir la estructura exacta del oligonucleótido modificado. Sin perjuicio de ello, la característica incluida en la actual reivindicación 1 (trasladada de la antigua reivindicación 10) se refiere a que el oligonucleótido modificado es *“100% complementario a un pre-ARNm de SMN2 en una longitud completa del oligonucleótido”*. Para la persona versada en la materia, es claro cómo medir la

complementariedad requerida en esta característica, pues hace parte del conocimiento común del campo técnico. Más allá de esto, el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud da una definición de “*complementario*” desde la página 32, línea 24. Así pues, asumo respetuosamente que esta característica debe considerarse que es clara.

- Teniendo en cuenta que la Examinadora ha argumentado que las antiguas reivindicaciones 16 y 17 (actuales reivindicaciones 15 y 16) no eran claras porque no definían el blanco al cual se dirigía el compuesto oligomérico, llamo respetuosamente la atención al Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde las actuales reivindicaciones 15 y 16 han sido modificadas siguiendo la generosa sugerencia de la Examinadora. Siendo así, considero que esta objeción se da por superada.

- La Examinadora ha esgrimido que la antigua reivindicación 17 (actual reivindicación 16) no era clara porque consideraba que el requisito de que el oligonucleótido consista en 18-20 nucleótidos enlazados era incompatible con el requisito de que el oligonucleótido comprendiera la secuencia de nucleobase de SEQ ID NO: 1, que tiene 18 nucleótidos de longitud. Disiento respetuosamente de la opinión de la Examinadora, pues el conector “*que comprende*” en la actual reivindicación 16 abarca, pero no se limita a, oligonucleótidos modificados que tienen la secuencia de SEQ ID NO 1 (18 nucleótidos de longitud). Por el contrario, este conector implica que la actual reivindicación 16 también comprende oligonucleótidos modificados que tienen hasta dos nucleósidos adicionales en el Extremo 5’ y/o 3’ de SEQ ID NO: 1, es decir, que tienen 19 o 20 nucleótidos de longitud. Por la razón expuesta, la actual reivindicación 16 es clara.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que la persona versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. EN CUANTO A LA OPOSICIÓN DE OSCAR ANDRÉS LIZARAZO CORTÉS

Todos los argumentos dados por el Opositor fueron cabalmente atendidos por el Solicitante de la presente en la respuesta radicada el 21 de noviembre de 2019 del respectivo expediente NC2019/0005151. Ruego el favor de que estos argumentos sean tenidos en cuenta para los fines que su despacho lo requiera en defensa de la presente solicitud.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

La Examinadora ha considerado el siguiente documento como relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

D1, referido al documento WO2015/051283 y titulado *“Compositions and methods for treating amyotrophic lateral sclerosis”*, divulga una composición útil para regular SMN (SMN1, SMN2) que comprende una longitud de 8 a 30 nucleótidos y una o más modificaciones como un azúcar modificado y/o una unión internucleósidos (Pág. 2, Ins. 16-17, pág. 7, Ins. 9-12, pág. 49, Ins. 5-7).

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

La Examinadora ha considerado que la antigua reivindicación 1 carecía de novedad en vista de D1. En respuesta, llamo respetuosamente la atención al Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde la actual reivindicación 1 se refiere a:

“Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 16-23 nucleósidos enlazados, en donde el oligonucleótido modificado es complementario a un pre-ARNm de SMN2, en donde el oligonucleótido modificado es 100% complementario a un pre-ARNm de SMN2 en una longitud completa del oligonucleótido; y en donde al menos un nucleósido del oligonucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado 2'-O-(N-alquil acetamida)”

Por otro lado, no es discutible que D1 se refiera a 2'-O-N-metilacetamida; no obstante, dicha divulgación se da únicamente como parte de una larga lista de posibles modificaciones del azúcar (página 46). En otras palabras, este documento no enseña específicamente, como parte de una misma modalidad o realización, un oligonucleótido modificado de 16-23 nucleósidos de longitud, complementario de SMN2, en el que al menos un nucleósido comprende un resto de azúcar modificado 2'-O-(N-alquilacetamida).

Adicionalmente, ninguno de los compuestos específicos ejemplificados en los ejemplos de D1 cae dentro del alcance de las reivindicaciones modificadas. D1 no divulga ningún compuesto que tenga una modificación 2'-O-(N-metilacetamida), y mucho menos, dicho compuesto tiene los otros requisitos estructurales de la reivindicación 1. Más bien, D1 revela una larga lista de

oligonucleótidos modificados en la Tabla 4 que tienen los siguientes tres patrones de modificaciones específicas de azúcar (ver página 102 de D1):

- Modificado totalmente con 2'-O-metilo
- Modificado totalmente con ácido nucleico bloqueado (LNA, por sus siglas en inglés)
- Modificados alternando azúcares 2'-O-metilo y LNA.

Al menos por estas razones, todas las reivindicaciones del Capítulo Reivindicatorio modificado son nuevas a la luz de D1.

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

La Examinadora afirma que la presente invención, tal como se define en las antiguas reivindicaciones 16 y 17 (actuales reivindicaciones 15 y 16), carecía de nivel inventivo a la luz de D1. Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora al Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde la actual reivindicación 15 se refiere a:

“Un oligonucleótido modificado que consiste en 18 nucleósidos enlazados y que tiene la secuencia de nucleobases SEQ ID NO: 3, en donde el oligonucleótido modificado es complementario a un pre-ARNm de SMN2, en donde cada nucleósido del oligonucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado 2'-O-(N-metil acetamida), y en donde cada enlace entre nucleósidos del oligonucleótido modificado es seleccionado de un enlace fosforotioato entre nucleósidos y un enlace fosfodiéster entre nucleósidos”.

De forma similar, la actual reivindicación 16 se refiere a:

“Un oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 20 nucleósidos enlazados que comprende la secuencia de nucleobases SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido modificado es complementario a un pre-ARNm de SMN2, en donde cada uno de los 18 nucleósidos del oligonucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado 2'-O-(N-metil acetamida), y en donde cada enlace entre nucleósidos del oligonucleótido modificado es seleccionado de entre un enlace fosforotioato entre nucleósidos y un enlace fosfodiéster entre nucleósidos”.

Más allá de esto, la presente solicitud se refiere a oligonucleótidos modificados con 2'-O-(N-

alquilacetamida) en el tratamiento de la atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés). Como se establece en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, SMA es causada por la pérdida de ambas copias del gen de neurona motora de supervivencia 1 (SMN1, por sus siglas en inglés), que puede ser parcialmente compensado por la expresión del gen SMN2 relacionado (Página 2). Sin embargo, la expresión del gen SMN2 para producir la proteína SMN funcional es ineficaz, debido a una mutación que promueve la omisión del exón 7. Por lo tanto, los compuestos antisentido reivindicados son capaces de modular el empalme de SMN2 de manera que el porcentaje de transcripciones maduras de ARNm de SMN2 que contienen el exón 7 aumenta. Esto lleva al tratamiento eficaz de SMA (ver página 45 desde línea 21).

La Examinadora argumenta que D1 divulga el uso de azúcares modificados con 2'-O-(N-alquilacetamida), y, por tanto, el objeto de la presente solicitud es obvio. No obstante, D1 se refiere a compuestos para el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés); y, como se explicó anteriormente, no describe ningún compuesto específico que comprenda un 2'-O-(N-alquilacetamida). Este documento tampoco le atribuye a la inclusión de 2'-O-(N-alquilacetamida) algún efecto especial que lo haga destacar de la larga lista de posibles modificaciones del azúcar en la página 46 de D1 ni tampoco en otras partes del documento. Por lo tanto, no existe una motivación en D1 que dirigiría a la persona versada en la materia a generar un compuesto que comprenda un azúcar modificado con 2'-O-(N-alquilacetamida).

De hecho, si la persona versada considerara reemplazar las modificaciones de azúcar utilizadas en los compuestos ejemplificados en D1 por modificaciones con 2'-O-(N-alquilacetamida), tendría que seleccionar dicha modificación aleatoriamente de la extensa lista de posibles modificaciones de azúcar en D1, y no lo haría guiada por alguna expectativa razonable de éxito, pues este documento no enseña el efecto que tendría esta selección. Entonces, no habría sido obvio desarrollar y probar compuestos que comprendieran nucleósidos modificados con 2'-O-(N-alquilacetamida) a la luz de las enseñanzas de D1.

Más allá de esto, los compuestos reivindicados son sorprendentemente eficaces para promover la inclusión del exón 7 en el ARNm de SMN2. En los ejemplos de la presente solicitud, oligonucleótidos modificados con 2'-O-(N-alquilacetamida) dirigidos al ARNm de SMN2 se probaron en comparación directa con ISIS # 396443 (que es uniformemente modificado con una modificación de azúcar diferente, 2'-MOE). Los datos de los ejemplos muestran que los compuestos modificados con 2'-O-(N-alquilacetamida) dan como resultado

una mayor inclusión del exón 7 y una reducción de la exclusión del exón 7 in vitro (Ejemplo 1) y en ratones (Ejemplos 2-6), en comparación con ISIS nº 396443. En ratones, este aumento de la inclusión del exón 7 se observó constantemente en todos los tejidos en los que los nuevos oligonucleótidos modificados se probaron, incluidos hígado, diafragma, cuádriceps, corazón y pulmón (Ejemplos 3 y 5) y gastrocnemio (Ejemplo 6). En particular, los ejemplos 2 y 4 demuestran que los compuestos modificados con 2'-O-(N-alkilacetamida) aumentan la inclusión del exón 7 en la médula espinal y el cerebro de ratón, que son particularmente importantes para el tratamiento de la SMA. Por ejemplo, los datos de la tabla 3 del Capítulo Descriptivo (citada abajo) muestran que el compuesto ISIS # 443305 modificado con 2'-O-(N-alkilacetamida) promueve el aumento en la inclusión del exón 7, en relación con ISIS # 396443 en todas las dosis probadas en la médula espinal y el cerebro de ratón.

Tabla 3: Inclusión y exclusión del exón 7

N.º de compuesto	Dosis (ug)	Médula espinal			Cerebro	
		+	-	DE ₅₀ (ug)	+	-
		exón7/SMN total	exón7/SMN total		exón7/SMN total	exón7/SMN total
PBS	0	1.0	1.0	n/c	1.0	1.0
396443	10	2.1	0.8	15	1.6	0.9
	30	2.9	0.5		2.5	0.7
	100	3.5	0.4		3.3	0.5
443305	10	2.7	0.5	8	2.4	0.6
	30	3.6	0.3		3.3	0.5
	100	3.8	0.3		3.9	0.3

Estos y otros resultados se destacan por los datos de DE₅₀ en las Tablas 5 y 9, que muestran que se requiere que los compuestos de la presente invención se administren en una dosis significativamente menor para lograr un aumento en inclusión del exón 7, en comparación con los compuestos que incluyen azúcares modificados con 2'-MOE.

Por lo tanto, la persona versada en la materia no habría tenido ninguna motivación en D1

para generar compuestos que comprendieran 2'-O-(N-alquilacetamida) para el tratamiento de la SMA, y ciertamente no lo habría hecho con una expectativa razonable de que tales compuestos serían tan efectivos para promover la inclusión del exón 7, como se explicó anteriormente. Por tanto, sostengo respetuosamente que las reivindicaciones del Capítulo Reivindicatorio modificado no son obvias a la luz de D1.

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito amablemente un segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **20** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio;
3. Comprobante de pago por concepto de dos reivindicaciones adicionales.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908