

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12483 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004141

Señores:
IONIS PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MODULADORES DE LA EXPRESIÓN DE PNPLA3”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/051743
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 18 de septiembre de 2019.
PRIORIDAD: US 62/733,152 19 de septiembre de 2018.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 23 de agosto de 2021 bajo el número NC2021/0011041, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de compuestos para inhibir la expresión de PNPLA3 con el fin de tratar, prevenir o aliviar una enfermedad con PNPLA3.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un compuesto y composiciones que comprenden el oligonucleótido de SEQ ID NO: 1089, útiles para inhibir la expresión de PNPLA3.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2021/0011041 el 23 de agosto de 2021.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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 título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “COMPUESTO QUE COMPRENDE UN OLIGONUCLEÓTIDO QUE INHIBE LA EXPRESIÓN GENICA DE PNPLA3”.

Oficio N° 12483 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004141

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones independientes. En este punto se aclara que, de acuerdo con el capítulo descriptivo Radicado N° NC2021/0004141 del 05 de abril de 2021, el objeto de la solicitud es *"Un compuesto"* categoría más amplia de la invención desarrollada. Anudado a lo anterior, el compuesto debe ser reclamado de manera clara y autosuficiente, en el caso concreto, incluyendo en el preámbulo su funcionalidad, es decir el gen objetivo de inhibición. Se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que se reclame en una única reivindicación independiente, y en donde se incluya en el preámbulo de la reivindicación independiente que, el objeto de inhibición es el gen PNPLA3.

Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras ni tiene sustento en la descripción porque se refieren a la SEQ ID NO: 1089 como la formula del compuesto, sin embargo, en la descripción se evidencia que dicha secuencia está representada únicamente por las siguientes bases nitrogenadas *"CTTTATTCAATGTGGC"*. Adicionalmente, la descripción enseña que la secuencia de SEQ ID NO: 1089 presenta modificaciones concretas. Se sugiere definir de manera suficiente el compuesto, mencionando que, la SEQ ID NO: 1089 es la secuencia del oligonucleótido, definiendo de manera concreta las modificaciones exploradas e incluir que, el compuesto presenta un grupo conjugado, tal como se muestra en la estructura.

Las reivindicaciones 1, 3, 5 no son concisas porque son reivindicaciones independientes que se relacionan con una misma categoría inventiva, toda vez que reclaman *"Un compuesto"*. Se recuerda al solicitante que es recomendable presentar una única reivindicación independiente por categoría inventiva, y las demás si son verdaderas modalidades de la invención, presentarlas como reivindicaciones independientes. Se sugiere unificarlas.

Las reivindicaciones 2, 4, 6 no son concisas porque son reivindicaciones independientes que se relacionan con una misma categoría inventiva, toda vez que reclaman *"Un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado"*. Se recuerda al solicitante que es recomendable presentar una única reivindicación independiente por categoría inventiva, y las demás si son verdaderas modalidades de la invención, presentarlas como reivindicaciones independientes. Se sugiere unificarlas.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 19 de septiembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 12483 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004141

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	US20180201936	“Polynucleotide agents targeting patatin-like ohospholipase domain containing 3”	19 de julio de 2018
D2	WO2017106283	“Compositions and methods for treatment of liver diseases”	22 de junio de 2017

D1¹ divulga agentes polinucleotídicos dirigidos a un gen que contiene el dominio 3 de fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3), y métodos para usar dichos agentes para inhibir la expresión de un gen PNPLA3, el cual se relaciona con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y/o trastorno asociado a PNPLA3 (Resumen).

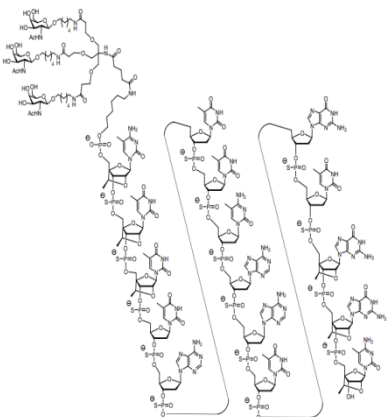
D2² divulga métodos y composiciones para aumentar la expresión de una proteína y para tratar un sujeto que tenga una enfermedad hepática (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0011041 del 23 de agosto de 2021) se refiere a: “Un compuesto en donde la forma aniónica (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto, en donde la forma aniónica del compuesto tiene	Un agente de polinucleótido antisentido para inhibir la expresión del gen PNPLA3	Un oligonucleotido antisentido dirigido al gen PNPLA3 que comprende la secuencia
La siguiente fórmula (SEQ ID NO: 1089) 	No menciona	UUUAUCAAUGUGGC (SEQ ID NO: 77556) (Pág. 82, tabla 2)

¹https://www.lens.org/images/patent/US/20180201936/A1/US_2018_0201936_A1.pdf

²https://www.lens.org/images/patent/WO/2017106283/A1/WO_2017_106283_A1.pdf



Oficio N° 12483 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004141

O una sal farmacéuticamente aceptable		
---------------------------------------	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un agente de polinucleótido antisentido dirigido al gen que contiene el dominio 3 de fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3), el cual se relaciona con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y/o trastorno asociado a PNPLA3 (Resumen, Pág. 54, Párr. [0433]). Dicho documento D1 menciona que, el agente comprende entre 4 a 50 nucleótidos contiguos (Pág. 7 [0102]), en donde por lo menos uno de los nucleótidos es modificado y donde la secuencia de nucleótidos del agente es por lo menos 80% complementaria en toda la longitud a la región de la secuencia de nucleótidos del gen PNPLA3 de SEQ ID NO: 1 (Pág. 194, Reivs. 1 y 2, Pág. 63, Tabla 4). Asimismo, el agente del documento D1 contempla entre sus realizaciones, grupos de carbohidratos conjugados con la secuencia nucleotídica antisentido (Pág. 2, Párr. [0033], Pág. 18, Párr. [0224]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la SEQ ID NO: 1089.

No hay efecto técnico asociado a incluir la SEQ ID NO: 1089 porque la reivindicación no caracteriza de manera completa y coherente la estructura del compuesto, toda vez que la SEQ ID NO: 1089, únicamente se relaciona con la secuencia del oligonucleótido. Sin embargo, la estructura enseñada en la formula comprende además del oligonucleótido de SEQ ID NO: 1089, un grupo conjugado y modificaciones concretas en el oligonucleótido relacionadas en el capítulo descriptivo. Por lo anterior, no es posible establecer de manera completa y coherente las características técnicas esenciales del compuesto reclamado y en consecuencia su efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el agente de polinucleótido conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a un oligonucleótido antisentido de SEQ ID NO: 77556 que se dirige al intrón 1 del gen PNPLA3 (Pág. 82, Tabla 2) para el tratamiento de enfermedad hepática (Resumen), dicha secuencia comprende entre sus residuos 2 a 16 el equivalente en secuencia de ARN de la SEQ ID NO: 1089 de la solicitud, con un 100% de identidad, como se enseña en el Alineamiento 1 resaltado en verde.

WO_2020_061200_1089	CTTTATTCAATGTGGC---	16
WO_2017_106283_77556	-UUUAUUCAAUGUGGCUUC	18

Alineamiento 1. Se enseña el alineamiento entre la SEQ ID NO:1089 de la solicitud y la SEQ ID NO: 77556 del documento D2. Se evidencia que entre las secuencias se presenta un 100% de identidad entre los residuos 2 a 16.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un oligonucleótido equivalente al de la SEQ ID NO: 77556 del documento D2 en el agente de polinucleótido antisentido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que: el agente comprende un segmento con región hueco que comprende 2-desoxinucleotidos, que se encuentra posicionada entre el ala 5´ y 3´del segmento, el oligonucleótido comprende por lo menos un azúcar modificado y nucleótidos 5-metilcitosina (Pág. 194, Reivs. 7 y 11). Asimismo, se refiere a metodologías para el diseño y síntesis de polinucleótidos antisentido dirigidos al gen PNPLA3 humano (Pág. 55, Ej. 1) y a métodos *in vitro* para evaluar la inhibición en la expresión génica del gen PNPLA3 mediada por los agentes de polinucleótidos explorados



Oficio N° 12483 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004141

(Pág. 55, Ej. 2).

Las reivindicaciones 2 a 4, 6 a 9 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20180201936	1 a 4, 6 a 9	Nivel inventivo
D2	WO2017106283	1 a 4, 6 a 9	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 el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 12483 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004141

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0004141		Examen de patentabilidad							
		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2019/051743		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 18 de septiembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 19/09/2018				Prioridad X		Presentación			
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 a 4, 6 a 9					
Palabras clave utilizadas				Compound, oligonucleotide, agent, modified, PNPLA3, antisense, inhibition					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 15/113				
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⁾	
LENS/ ISA/EPO/ USPTO	WO2017106283	22/06/2017	1 a 4, 6 a 9	Resumen, SEQ ID NO: 77556, Pág. 82, Tabla 2				Y	
ISA/USPTO/ Patbase	US20180201936	19/07/2018	1 a 4, 6 a 9	Resumen, Pág. 54, Párr. [0433], Pág. 7 [0102], Pág. 194, Reivs. 1 y 2, Pág. 63, tabla 4, Pág. 2, Párr. [0033], Pág. 18, Párr. [0224], Pág. 194, Reivs. 7 y 11, Pág. 55, Ejs. 1 y 2				Y	
EPO	WO2016130806	18/08/2016	-	-				A	
	WO2017048620	23/03/2017	-	-				A	
	Kumashiro N. et al.	05/2013	-	-				A	
Patbase	WO2017100542	13/07/2017	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Kumashiro N. et al (2013). Role of patatin-like phospholipase domain-containing 3 in lipid-induced hepatic steatosis and insulin resistance in rats. <i>Hepatology</i> . 57 (5). 1763-1772. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597437/pdf/hep0057-1763.pdf							
⁽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 actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.				
"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.					"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.				
"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.									



Oficio N° **12483** de **24 de julio de 2023**

Ref. Expediente N° NC2021/0004141

Fecha del reporte de búsqueda: 27/06/2023

