

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0015256

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LRRK2

Solicitante: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.

Fecha de solicitud: 4 de diciembre de 2020

RESPUESTA A 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 No. **6457**, notificado el 19 de abril de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado el 29 de junio de 2021:

- se eliminaron las reivindicaciones 1 a 11, 13 a 23, 26 a 35, 37 a 39, 41 y 42 anteriormente presentadas;
- la reivindicación 24 anteriormente presentada es ahora la nueva reivindicación 1, en la cual se ha especificado que se reclama un oligonucleótido “modificado”;
- la reivindicación 36 anteriormente presentada es ahora la nueva reivindicación 2;
- la reivindicación 25 anteriormente presentada es ahora la nueva reivindicación 3, en la cual se ha especificado que se reclama un oligonucleótido “modificado”;
- la reivindicación 12 anteriormente presentada es ahora la nueva reivindicación 4, en la cual se ha aclarado que “d” equivale a un resto de azúcar “2'-desoxirribosilo”. Esta modificación encuentra soporte en, por ejemplo, el párrafo que conecta las páginas

4 y 5 de la descripción originalmente presentada y las líneas 21 y 22 de la página 58 de la misma;

- la reivindicación 40 anteriormente presentada es ahora la nueva reivindicación 5;
- la reivindicación 43 anteriormente presentada es ahora la nueva reivindicación 6;
- la reivindicación 44 anteriormente presentada es ahora la nueva reivindicación 7, en la cual se ha eliminado la característica opcional;
- se creo una nueva reivindicación 8 dirigida a la realización opcional eliminada de la nueva reivindicación 7; y
- se modificó la redacción de la dependencia de las nuevas reivindicaciones de manera que sea coherente con los cambios descritos.

Particularmente, me permito explicar que la nueva reivindicación 4 se refiere a un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado definido por una fórmula. La nueva reivindicación 4 también proporciona una clave para explicar esta fórmula, de la cual se desprende claramente que una letra mayúscula denota una nucleobase, y que cada nucleobase va seguida de dos letras minúsculas: la primera denota un resto de azúcar y la segunda denota un enlace internucleósido. La presente solicitud define un "nucleósido" como "*un compuesto que comprende una nucleobase y un resto de azúcar*" (página 12, líneas 3 y 4 de la descripción originalmente presentada).

De esta manera, la nueva reivindicación 4 menciona explícitamente, para mantener la coherencia con la definición anterior y con la comprensión de los nucleósidos y nucleótidos por parte del experto, que las letras mayúsculas denotan nucleobases y que las letras minúsculas "e" y "d" denotan restos de azúcar (modificados). Esto indica claramente los componentes separados de cada nucleósido y nucleótido en el oligonucleótido modificado y, por lo tanto, mejoran la claridad de la fórmula en la nueva reivindicación 4.

Por último, cabe destacar que las anteriores modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

Con respecto al título de la presente solicitud, me permito señalar que es deseo del Solicitante modificarlo de acuerdo con la sugerencia del Examinador en el oficio que aquí se contesta, es decir, de la siguiente manera:

*“COMPUESTO OLIGOMÉRICO QUE COMPRENDE UN OLIGONUCLEÓTIDO MODIFICADO QUE
REDUCE LA CANTIDAD Y ACTIVIDAD DEL ARN DE LA CINASA 2 DE REPETICIÓN RICA EN LEUCINA
(LRRK2)”*

Así pues, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título refleja de manera clara y concisa el objeto de la solicitud en estudio.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

En respuesta a las objeciones de claridad de las reivindicaciones planteadas por el Examinador en el oficio que aquí se contesta, respetuosamente me permito manifestar que:

- la invención reivindicada se ha limitado a oligonucleótidos modificados con la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 3590;
- las reivindicaciones 1 a 4, 11, 13 a 17 y 26 a 35 anteriormente presentadas fueron eliminadas;
- los términos “y/o”, “al menos” y “opcionalmente” fueron eliminados;
- si bien el Solicitante agradece la recomendación del Examinador respecto a presentar una sola reivindicación independiente de producto, amablemente me permito señalar que el Solicitante prefiere mantener las nuevas reivindicaciones 1, 3 y 4 (que corresponden a las reivindicaciones 24, 25 y 12 anteriormente presentadas, respectivamente) como reivindicaciones independientes; y
- las expresiones “una población enriquecida en forma quiral”, “una población quiralmente enriquecida” y “que tiene una configuración estereoquímica particular” fueron eliminadas.

Por consiguiente, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE EN LA DESCRIPCIÓN

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador indica que “[r]evisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla”. En este sentido, el Examinador asevera que “(...) la solicitud proporciona evidencia, mediante pruebas técnicas, para compuestos oligoméricos que tienen la capacidad de reducir la cantidad o la actividad de LRRK2, los cuales comprenden un oligonucleótido modificado de 20 nucleósidos de longitud que consiste en cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas que se selecciona de la SEQ ID NO: 30 a 3847”.

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente me permito señalar que la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que la invención reivindicada ha sido limitada a oligonucleótidos modificados con la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 3590, que tienen un motivo de enlace internucleósido y un motivo de azúcar específicos y se encuentran completamente soportados por las enseñanzas de la descripción de la solicitud en estudio.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El Examinador asegura en el oficio que aquí se contesta que “(...) la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones”. Específicamente, el Examinador indica que la invención en estudio presenta 3847 conceptos técnicos inventivos diferentes.

Sobre este particular, me permito reiterar que la presente solicitud ha sido restringida a oligonucleótidos modificados con la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 3590 (grupo inventivo 1 identificado por el Examinador), los cuales tienen un motivo de enlace internucleósido y un motivo de azúcar específicos, tal y como lo muestra la estructura química

de las nuevas reivindicaciones 1 y 3 o la notación química como se establece en la nueva reivindicación 4.

En vista de lo anterior, amablemente me permito señalar que la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con el requisito de unidad de invención de acuerdo con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1 ¹	WO2017120365	<i>"Methods for reducing LRRK2 expression"</i>	13 de julio de 2017
D2 ²	WO2017087282	<i>"Antisense compounds targeting leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) for the treatment of parkinsons disease"</i>	26 de mayo de 2017

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que la reivindicación 1 anteriormente presentada carece de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1. Sin embargo, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

Los compuestos reclamados son nuevos porque ninguno de los oligonucleótidos de la técnica citada tiene todas las características de la invención reivindicada. En particular, ninguno de los compuestos de la técnica anterior citada comprende un oligonucleótido modificado que tenga la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 3590. Además, ninguno de los compuestos de la técnica anterior citada comprende un oligonucleótido modificado que tenga la estructura

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017120365A1/en?q=WO2017120365>

²<https://patents.google.com/patent/WO2017087282A1/en?q=WO2017087282>

química que se muestra en las nuevas reivindicaciones 1 y 3, o en la notación química que se establece en la nueva reivindicación 4.

Por consiguiente, es posible concluir que las nuevas reivindicaciones adjuntas al presente memorial comprenden características técnicas esenciales ausentes en el arte previo citado por el Examinador y, por lo tanto, la invención reclamada cumple con el requisito de novedad de acuerdo con el Artículo 16 de la Decisión 486.

VIII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que las reivindicaciones 2 a 12, 18 a 25 y 36 a 44 anteriormente presentadas carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. No obstante, amablemente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

En primer lugar, me permito subrayar que el compuesto reivindicado comprende una secuencia de nucleobases específica de SEQ ID NO: 3590 y un motivo de enlace internucleósido específico. Este compuesto demuestra un efecto técnico de reducción considerable de la expresión de LRRK2.

En su concepto técnico, el Examinador ha considerado que D1 es el estado de la técnica más cercano. Una diferencia ejemplar entre D1 y el oligonucleótido reivindicado es que el oligonucleótido reivindicado comprende una secuencia de nucleobases diferente de las divulgadas en D1. Asimismo, el oligonucleótido reivindicado comprende enlaces internucleósidos mixtos con una disposición específica de enlaces internucleósidos fosfodiéster "o" y enlaces internucleósidos fosforotioato "s". Véase, por ejemplo, la notación "o" y "s" en la nueva reivindicación 4. Esta combinación de enlaces internucleósidos específica del oligonucleótido reivindicado no se describe y ni siquiera se sugiere en D1.

Además, el compuesto reclamado es particularmente activo y potente. En el Ejemplo 10, se transfectaron células A431 *in vitro* con concentraciones crecientes del oligonucleótido reivindicado y se midieron los niveles de ARN LRRK2 humano después de 24 h; los resultados se presentan en la Tabla 72 (páginas 576 y 577 de la descripción originalmente presentada) como

porcentaje de niveles de ARN LRRK2 en relación con las células de control no tratadas. Los resultados muestran que los niveles de ARN LRRK2 se redujeron sustancialmente (es decir, a menos de la mitad) en relación con los niveles de oligonucleótido de control, por ejemplo, en las tres concentraciones más altas analizadas.

En el Ejemplo 12 de la presente solicitud, se probaron de manera similar células SH-SY5Y. Como se muestra en la Tabla 74 (páginas 580 y 581 de la descripción originalmente presentada), el oligonucleótido reivindicado redujo el LRRK2 humano en células SH-SY5Y al 15% de los niveles de oligonucleótido de control en la concentración más alta probada y a menos de la mitad de los niveles de oligonucleótido de control en las cuatro concentraciones más altas analizadas. Los números de compuestos en las Tablas 72 y 74 corresponden al oligonucleótido reivindicado; y, en particular, SEQ ID NO: 3590 es la secuencia de nucleobases del compuesto 876031.

Estos experimentos *in vitro* se ampliaron *in vivo*. En el Ejemplo 13, se administraron oligonucleótidos a ratones transgénicos para LRRK2 humano y los ratones se sacrificaron dos semanas después. Como se muestra en la Tabla 83 de la presente solicitud, se encontró que los niveles de ARN LRRK2 se redujeron al 23 % de los niveles de control en la corteza y al 18 % en la médula espinal. En el Ejemplo 15, se administraron oligonucleótidos a ratas transgénicas para LRRK2 humano. Las ratas se sacrificaron dos semanas después y, como se muestra en la Tabla 90 (páginas 615 y 616 de la descripción originalmente presentada), se encontró que los niveles de ARN LRRK2 se redujeron a al menos el 33 % de los niveles de control en uno o más del tronco encefálico, la corteza y médula espinal.

Por lo tanto, la solicitud en estudio muestra que el compuesto reivindicado que tiene una secuencia de nucleobases, un motivo de azúcar y un motivo de enlace internucleósido específicos, provoca una reducción significativa y sostenida del ARN LRRK2 humano *in vivo* en múltiples tejidos.

Así pues, me permito hacer énfasis en que la persona normalmente versada en la materia no habría llegado a la invención reivindicada a partir de D1, ya que D1 no describe esta secuencia de nucleobases específica ni el motivo de enlace internucleósido específico. Por consiguiente, dicha persona no habría preparado el compuesto reivindicado, que es altamente eficaz para

reducir la expresión de LRRK2 tanto *in vitro* como *in vivo* como se muestra en la presente solicitud, al buscar producir oligonucleótidos que sean particularmente activos.

Por su parte, D2 no contiene información más allá de D1 y, por lo tanto, tampoco habría llevado al experto en la materia a la invención reivindicada. D2 no proporciona ninguna enseñanza sobre compuestos que comprendan un oligonucleótido modificado con la secuencia de nucleobases específica de SEQ ID NO: 3590 o sobre algún motivo de enlace internucleósido específico. No hay nada en estas referencias que lleve a dicho experto al compuesto específicamente reivindicado, el cual se demostró en la solicitud que es altamente eficaz para reducir la expresión de LRRK2.

Por lo tanto, me permito reiterar que el oligonucleótido reivindicado es inventivo sobre D1 y D2, toda vez que ninguno de estos documentos habría enseñado a la persona versada en la materia a desarrollar un oligonucleótido con la secuencia de nucleobases reivindicada y el motivo de enlace internucleósido específico y que este exhibe una potente reducción de la expresión de LRRK2.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 8 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar a los compuestos reivindicados, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

IX. RESULTADOS FAVORABLES EN OTRAS JURISDICCIONES

Finalmente, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que se tenga en cuenta que la materia reclamada en la presente solicitud ha sido considerada patentable en otras jurisdicciones. Por ejemplo, la materia reclamada ha recibido protección de patente por parte de la oficina de Estados Unidos de América, en donde se ha concedido la correspondiente solicitud estadounidense (US11332746) con reivindicaciones similares dirigidas a SEQ ID NO: 3590 (compuesto 876031).

Además, cabe destacar que el Examinador de la Oficina Europea de Patentes ha emitido una opinión positiva sobre la novedad y nivel inventivo de este conjunto de reivindicaciones, tal y como se establece en el informe de búsqueda europea ampliado para la solicitud europea correspondiente (adjunto para su referencia). El Examinador hace referencia al documento WO 2017/120365 A1 y considera que el presente conjunto de reivindicaciones es novedoso e inventivo con respecto a este documento.

Sobre este particular, considero pertinente señalar que si bien cada país es autónomo al momento de estudiar una solicitud de patente, lo anterior es un claro indicio de la patentabilidad de la presente solicitud, toda vez que (i) el análisis en todas las oficinas de patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención, y (ii) los resultados de los exámenes de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de una invención, tal y como se señala en el Artículo 46 de la Decisión 486.

X. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito amablemente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

XI. ANEXOS

- 11.1.** Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones.
- 11.2.** Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.
- 11.3.** Informe de búsqueda europea ampliado de la solicitud europea correspondiente.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908