

**REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

Señores  
**IONIS PHARMACEUTICALS, INC.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA REDUCIR LA EXPRESIÓN DE KCNT1”

**NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2020/022680

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 13 de marzo de 2020.

**PRIORIDADES:** US 62/884,501 8 de agosto de 2019

US 62/819,344 15 de marzo de 2019

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 27 de abril de 2022 bajo el número NC2022/0005272, 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 no acepta las modificaciones propuestas, por cuanto aquellas amplían la materia divulgada inicialmente.

Las reivindicaciones no son aceptables porque mencionan una sal de sodio o de potasio o una combinación de las mismas pero dicha combinación no había sido divulgada inicialmente. Asimismo, se reclama “una sal”, abarcando una cantidad de posibilidades, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud inicialmente divulgado. Por tanto, se estudiará el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0013371 el 6 de octubre de 2021.

### **2. Objeto de la invención**

El problema planteado consiste en la necesidad de opciones aceptables para el tratamiento de las encefalopatías y epilepsias infantiles.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 90 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de KCNT1, y en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleosídico modificado.

### **3. Reivindicaciones estudiadas**

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0013371 presentado el 6 de octubre de 2021.

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, 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 20 del radicado N° NC2021/0013371 del 6 de octubre 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: "OLIGONUCLEÓTIDO MODIFICADO DIRIGIDO A KCNT1 Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE".

##### 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. (...)"*

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona "Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 90 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de KCNT1, y en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleosídico modificado" pero no menciona las características técnicas esenciales del compuesto como es el caso de la SEQ ID NO del oligonucleótidos y cuáles son las modificaciones de las nucleósidos enlazados y cuál es el resto de azúcar modificado y el enlace modificado. Además, cualquier secuencia de oligonucleótido que consiste en 12 a 50 nucleósidos con al menos 90 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de KCNT1 y al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleosídico modificado, daría lugar a un sinnúmero de oligonucleótidos que no son explorados por el solicitante. De esta forma, las expresiones "12 a 50", "al menos 90%" y "al menos una" son imprecisas y no permiten definir la materia reclamada, así mismo, en la descripción no se observa oligonucleótidos con un número diferente de nucleósidos que 20, además, las modificaciones también están definidas para cada oligonucleótido como su SEQ ID NO. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la invención. Se sugiere eliminar las

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

expresiones imprecisas y mencionar de manera precisa el número de nucleósidos que tiene el oligonucleótido, así como la SEQ ID NO correspondiente y las modificaciones que comprende el oligonucleótido en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 2 no es clara y carece de sustento porque menciona *“Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de SEQ ID NO: 21-2939”* pero no se evidencia en la descripción oligonucleótidos de al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o de más de 20 nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 21-2939. De hecho, cualquiera de esas secuencias tiene un total de 20 nucleótidos. Se sugiere eliminar la expresión *“que comprende al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 nucleobases”* y mencionar que *“el oligonucleótido es consiste de 20 nucleobases y es seleccionado de las SEQ ID NO: 21 – 2939”*.

Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras y carecen de sustento porque mencionan *“Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o al menos 20 nucleobases”* pero no se evidencia en la descripción oligonucleótidos de al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o de más de 20 nucleobases sino solo oligonucleótidos que tienen 20 nucleótidos. Además, no son claras cuando mencionan *“una porción de igual longitud de nucleobases 24523-24561 de SEQ ID NO: 2”* pero estas porciones no tienen una longitud de 20 nucleobases, por tanto, estaría refiriéndose a oligonucleótidos de mayor longitud que no tienen sustento en la descripción. Se sugiere eliminar la expresión *“que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o al menos 20 nucleobases”* e indicar que el oligonucleótido tiene 20 nucleótidos, además, se sugiere eliminar las alusiones a las porciones de igual longitud en la SEQ ID NO: 2 y mencionar que el oligonucleótido es complementario a la SEQ ID NO: 2.

La reivindicación 5 no es clara porque menciona *“el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobase que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % complementaria a una porción de igual longitud de una secuencia de nucleobase seleccionada de SEQ ID NO: 1-3 cuando se mide a través de la secuencia de nucleobase completa del oligonucleótido modificado”* pero esta no es una característica técnica esencial del oligonucleótido y la expresión *“que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %”* es imprecisa, además la expresión *“cuando se mide a través de la secuencia de nucleobase completa del oligonucleótido modificado”* no es clara. Se sugiere eliminar dichas expresiones y mencionar únicamente que el oligonucleótido es complementario a una de las secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 a 3.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona *“en donde al menos un nucleósido modificado comprende un resto de azúcar modificado”* pero la expresión *“al menos”* es imprecisa, además de acuerdo con el capítulo descriptivo los oligonucleótidos tienen modificaciones específicas de los nucleósidos con azúcar modificado y, por tanto, la expresión *“al menos un nucleósido modificado comprende un resto de azúcar modificado”* no permite describir dichas modificaciones. Se sugiere mencionar las modificaciones de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

Las reivindicaciones 13 a 20 mencionan características técnicas esenciales del oligonucleótido que deberían ser mencionadas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características mencionadas en dichas reivindicaciones en la reivindicación independiente.

La reivindicación 13 no es clara porque menciona *“El compuesto oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el oligonucleótido modificado tiene un motivo de azúcar que comprende: una región 5' que consiste en 1-5 nucleósidos de la región 5' enlazados; una región central que consiste en 6-10 nucleósidos de la región central enlazados; y una región 3' que consiste en 1-5 nucleósidos de la región 3' enlazados; en donde cada uno de los nucleósidos de la región 5' y cada uno de los nucleósidos de la región 3' comprende un resto de azúcar modificado y cada uno de los nucleósidos de la región central comprende un resto de azúcar 2'-desoxirribosilo no modificado”* pero no menciona cuál es el resto de azúcar que lleva cada uno de los nucleósidos modificados y en la región central tampoco se menciona cuál es el resto de azúcar 2'-desoxirribosilo no modificado. Se sugiere mencionar cuáles son los restos de azúcar que lleva cada uno de los nucleósidos modificados en las regiones 5' y 3' y cuál es el resto de azúcar 2'-desoxirribosilo no modificado en cada uno de los nucleósidos de la región central de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Se debe recalcar que todas estas son características técnicas esenciales del oligonucleótido reclamado como también lo es la SEQ ID NO correspondiente.

La reivindicación 14 no es clara porque menciona *“al menos un enlace internucleosídico modificado”* donde la expresión *“al menos uno”* es imprecisa, se sugiere eliminar dicha expresión e indicar cuáles son los enlaces internucleosídicos y de qué tipo que están presentes en el oligonucleótido de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 18 no es concisa con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, dado que, nombra la misma materia, se sugiere eliminar las reivindicaciones 16 y 17.

La reivindicación 19 no es clara porque menciona *“El compuesto oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una nucleobase modificada”* pero la expresión *“al menos una”* es imprecisa, además, cada oligonucleótido tiene una especificidad de acuerdo con su SEQ ID NO, adicionalmente, en la descripción se indica que *“Todas los residuos de citosinas son 5-metilcitosinas”*. De esta forma, se sugiere que en la reivindicación independiente para cada oligonucleótido se indique las modificaciones respectivas en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

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. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

De la descripción se desprende de acuerdo con esto *“Los oligonucleótidos modificados de las tablas a continuación son gapmers 5-10-5 MOE con enlaces internucleosídicos mixtos. Los gapmers tienen 20 nucleósidos de longitud, en donde el segmento del hueco central consiste en diez 2'-β-D-desoxinucleósidos y cada una de las alas 3' y 5' consiste en cinco nucleósidos 2'-MOE. El motivo de los gapmers es (de 5' a 3'): eeeeeedddddddeeeee; en donde «d» representa un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo y «e» representa un resto de azúcar 2'-MOE. El motivo del enlace internucleosídico para los gapmers es (de 5' a 3'): soooooossssssooss; en donde «s» representa un enlace internucleosídico fosforotioato, y «o» representa un enlace internucleosídico fosfodiéster. Todas los residuos de citosinas son 5-metilcitosinas”* son

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

características técnicas esenciales para la invención, puesto que forman parte de la solución al problema a resolver así como la SEQ ID NO: especifica de cada oligonucleótido, pero algunas de estas características no se mencionan en las reivindicaciones. Se sugiere incluir esta característica esencial en las reivindicaciones.

El capítulo reivindicatorio contiene tiene las reivindicaciones 1 a 4 como independientes, pero estas repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas no son concisas, se sugiere dejar una sola de las tres reivindicaciones la cual incluya todas las características técnicas esenciales del compuesto en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

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

#### 4.3. Descripción

Revisado 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, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no es clara y suficiente porque menciona *“Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 90 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de KCNT1, y en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleosídico modificado”* pero un oligonucleótido que consiste entre 12 a 50 nucleósidos enlazados y que comprende al menos una modificación daría lugar a un sinnúmero de compuestos oligoméricos que no son explorados por el solicitante. Además, no puede extrapolarse los efectos reclamados a cualquier oligonucleótido con cualquier longitud entre 12 a 50 nucleósidos y que comprende al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleosídico modificado. De esta forma, una persona normalmente versada en la materia tendría una carga excesiva tras ensayo y error para llegar al oligonucleótido de la invención.

La descripción no es clara ni suficiente porque menciona *“Modalidad 2. Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de SEQ ID NO: 21-2939. (...) Modalidad 3. Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o al menos 20 nucleobases contiguas complementarias a: una porción de igual longitud de nucleobases 24523-24561 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 27568-27603 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 30772-30811 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 54372-54428 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 55785-55818 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 56048-56073 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 56319-56349 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 57683-57710 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 61117-61153 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 71033-71060 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de*

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

nucleobases 87135-87174 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 92109-92149 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 94221-94280 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 94352-94380 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 94993-95036 de SEQ ID NO: 2, o una porción de igual longitud de nucleobases 95074-95144 de SEQ ID NO: 2” pero un oligonucleótido que comprende al menos una de las longitudes mencionadas daría lugar a un sinnúmero de compuestos oligoméricos que no son explorados por el solicitante, de hecho, los oligonucleótidos desarrollados tienen 20 nucleósidos enlazados. Por tanto, no puede extrapolarse los efectos reclamados a cualquier oligonucleótido con cualquier longitud entre al menos 8 nucleósidos, a al menos 20 nucleósidos porque no existe evidencia para oligonucleótidos de más o de menos de 20 nucleósidos. De esta forma, una persona normalmente versada en la materia tendría una carga excesiva tras ensayo y error para llegar al oligonucleótido de la invención.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 90 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de KCN1, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2018227247A1, 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. Donde la SEQ ID NO: 2 de la solicitud tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 1 del documento WO2018227247A1 (alineamiento 1).

| Sequence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Coverage | Similarity | Alignment length | E-value | BLAST score   | Patent number                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|------------------|---------|---------------|-----------------------------------------|
| <div><div></div><div>SEQ ID 2 WO 2018227247 A1</div><div>Sequence length: 4,782bp</div><div>COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH GAIN-OF-FUNCTION MUTATIONS IN KCNT1</div><div><div>WO, Published Dec 19, 2018, Filed Jun 12, 2018</div><div>Applicants: THE FLOREY INST OF NEUROSCIENCE AND MENTAL HEALTH</div><div>Organism: Homo sapiens</div></div></div> | 100%     | 100%       | 4,782bp          | 0       | 8,831.80 bits | WO 2018227247 A1<br>Public collections: |

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con la SEQ ID NO: 1 del documento WO2018227247A1.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

**Grupo inventivo 1:** Oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados, el cuál es complementario de un ácido nucleico de KCN1, donde el oligonucleótido tiene la SEQ ID NO: 21, y composición que lo comprende (Reivindicaciones 1 a 20 parcialmente).

**Grupos inventivos 2 a 2919:** Oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados, el cuál es complementario de un ácido nucleico de KCN1, donde el



Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

oligonucleótido tiene la SEQ ID NO: 22 a 2919 respectivamente, y composición que lo comprende (Reivindicaciones 1 a 20 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de marzo de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento      | Título                                                                                                 | Fecha de publicación    |
|------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| D1   | WO2018227247A1 | "Compositions and methods for treating conditions associated with gain-of-function mutations in kcnt1" | 20 de diciembre de 2018 |

D1<sup>1</sup> divulga oligonucleótidos antisentido específicos para KCNT1 y su uso para tratar enfermedades y afecciones asociadas con una excitabilidad neuronal excesiva y/o mutaciones de ganancia de función de KCNT1 (Abstract).

## 7. 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.

### 7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2021/0013371 del 6 de octubre de 2021) refiere a: *"Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, (...)".* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

<sup>1</sup><https://patentimages.storage.googleapis.com/90/1e/41/6f6aee245e0308/WO2018227247A1.pdf>

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                           | D1                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto oligomérico que comprende                                                                                                                               | Un compuesto oligomérico que comprende (Reiv. 1)                                                                                                                                      |
| un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados,                                                                                         | un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, o al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 (Reivs. 8 y 10).                            |
| en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 90 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de KCNT1,    | en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 90 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de KCNT1 (Reiv. 2).           |
| y en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleosídico modificado. | y en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleosídico modificado (Reivs. 11 a 14). |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que el oligonucleótido comprende al menos una modificación de nucleobase, una modificación de la estructura principal del oligonucleótido o una modificación de un azúcar ribosa, por tanto, comprende un azúcar modificado seleccionado entre 2'-O-metilo (2OMe), 2'-O-metoxi-etilo (MOE), ácidos nucleicos bloqueados (LNA), 2'-fluoro o S-etilo restringido (cEt) y en el que la cadena principal del oligonucleótido antisentido comprende fosforotioatos (Reivs. 11 a 14). También menciona que los oligonucleótidos antisentido contienen una o más modificaciones para aumentar la estabilidad, el impedimento estérico, la afinidad por la diana, aumentar la actividad de la RNasa H y/o mejorar la absorción intracelular del oligonucleótido. Donde las modificaciones bien conocidas por los expertos en la técnica incluyen modificación de la nucleobase, modificación de los enlaces fosfato del esqueleto (por ejemplo, modificación de fosfodiéster, fosforamidato o fosforotioato (PS)), modificaciones del azúcar ribosa. (por ejemplo, modificaciones de 2'-O-metilo (2OMe), 2'-O-metoxi-etilo (MOE), ácidos nucleicos bloqueados (LNA), 2'-fluoro y S-etilo restringido (cEt)) y otras modificaciones como la sustitución de toda la cadena principal de azúcar fosfato con enlaces de poliamida para producir ácidos peptídicos nucleicos (PNA) y el uso de un anillo de morfolina en lugar del anillo de ribosa y enlaces entre subunidades de fosforoamidato para producir oligómeros de morfolino fosforodiamidato (PMO) (Párr. [0055]). D1 divulga además que el oligonucleótido antisentido contienen una o más nucleobases modificadas que aumentan la afinidad de unión del oligonucleótido antisentido al ARNm o pre-ARNm de KCNT1, tales como 5-metilcitosina (5-me-C), pirimidinas 5-sustituídas, 6-azapirimidinas y N-2, N-6 y O-6 purinas sustituidas, incluidas 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo y 5-propinilcitosina (Párr. [0056]). Además, divulga composiciones farmacéuticas que comprenden el oligonucleótido y un Carrier farmacéuticamente aceptable (Reiv. 16, Párrs. [0072] – [0075]).

Las reivindicaciones dependientes 5 a 11 y 14 a 20 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 3 (Radicado NC2021/0013371 del 6 de octubre de 2021) refiere a: “Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:



Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto oligomérico que comprende un                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Un compuesto oligomérico que comprende (Reiv. 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o al menos 20 nucleobases 15 contiguas complementarias a:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, o al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 (Reivs. 8 y 10).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| una porción de igual longitud de nucleobases 24523-24561 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 27568-27603 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 30772-30811 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 54372-54428 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 55785-55818 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 56048-56073 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 56319-56349 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 57683-57710 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 61117-61153 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 71033-71060 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 87135-87174 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 92109-92149 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 94221-94280 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 94352-94380 de SEQ ID NO: 2, una porción de igual longitud de nucleobases 94993-95036 de SEQ ID NO: 2, o una porción de igual longitud de nucleobases 95074-95144 de SEQ ID NO: 2 | en el que la región diana abarca un nucleótido seleccionado entre los nucleótidos 5236, 39323, 53882, 55173, 73279, 73631, 80231 o 91871 de SEQ ID NO:1, siendo el oligonucleótido complementario específicamente con el pre-ARNm de un alelo KCNT1 que contiene nucleótido(s) AC en la posición 5236, T en la posición 39323, C en la posición 55173, A en la posición 53882, G en la posición 73279, A en la posición 73631, A en la posición 80231 o C en la posición 91871, donde el oligonucleótido es al menos 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98% o 99% complementario a la región objetivo. (Reivs. 6, 7 y 9). La SEQ ID NO: 1 de D1 tienen un 100% de cobertura e identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 1). |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 3 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 4 (Radicado NC2021/0013371 del 6 de octubre de 2021) refiere a: “Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                     | D1                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto oligomérico que comprende un                                                                                                                                                                                      | Un compuesto oligomérico que comprende (Reiv. 1)                                                                                                           |
| oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 , al 35 | un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, o al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 (Reivs. 8 y 10). |



Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o al menos 20 nucleobases contiguas complementarias a:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| una porción de igual longitud de nucleobases 16586-16649 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 16586-17823 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 16586-18663 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 19220-20568 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 23003-25391 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 27095-29908 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 30452-30891 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 31773-34427 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 38458-47003 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 40432-42873 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 44414-45718 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 52096-52153 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 52096-58525 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 59308-61697 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 60111-61697 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 65270-67169 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 65270-67150 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 67026-67065 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 67026-67087 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 67648-68527 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 67955-67998 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 68515-68583 de SEQ ID NO: 2,<br>una porción de igual longitud de nucleobases 68538-68592 de SEQ ID NO: 2 (...) | en el que la región diana abarca un nucleótido seleccionado entre los nucleótidos 5236, 39323, 53882, 55173, 73279, 73631, 80231 o 91871 de SEQ ID NO:1, siendo el oligonucleótido complementario específicamente con el pre-ARNm de un alelo KCNT1 que contiene nucleótido(s) AC en la posición 5236, T en la posición 39323, C en la posición 55173, A en la posición 53882, G en la posición 73279, A en la posición 73631, A en la posición 80231 o C en la posición 91871, donde el oligonucleótido es al menos 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98% o 99% complementario a la región objetivo. (Reivs. 6, 7 y 9). La SEQ ID NO: 1 de D1 tienen un 100% de cobertura e identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 1). |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 4 no es nueva.

7.2. 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 2 (Radicado NC2021/0013371 del 6 de octubre de 2021) refiere a: “Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de SEQ ID NO: 21-2939. (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:



Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                               | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto oligomérico que comprende                                                                                                                                                                                                   | Un compuesto oligomérico que comprende (Reiv. 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 nucleobases contiguas de la SEQ ID NO: 21. | un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, o al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 (Reivs. 8 y 10). Donde el oligonucleótido tiene una secuencia seleccionada de cualquiera de la SEQ ID NO: 4 a 7 (Párrs. [0047] y [0086]). Donde la SEQ ID NO: 21 de la solicitud tiene una identidad del 46.67%, 53.33%, 35.71% y 28.57% con la SEQ ID NO: 5, 7, 4 y 6 de D1 respectivamente (alineamiento 2). |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido antisentido modificado dirigido a KCNT1, donde dicho oligonucleótido un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 50 nucleósidos enlazados, o al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, y en el que la región diana abarca un nucleótido seleccionado entre los nucleótidos 5236, 39323, 53882, 55173, 73279, 73631, 80231 o 91871 de SEQ ID NO:1, siendo el oligonucleótido complementario específicamente con el pre-ARNm de un alelo KCNT1 que contiene nucleótido(s) AC en la posición 5236, T en la posición 39323, C en la posición 55173, A en la posición 53882, G en la posición 73279, A en la posición 73631, A en la posición 80231 o C en la posición 91871, y donde el oligonucleótido es al menos 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98% o 99% complementario a la región objetivo. (Reivs. 6 a 10). Adicionalmente, la SEQ ID NO: 1 de D1 tienen un 100% de cobertura e identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 1). D1 también divulga, que el oligonucleótido comprende al menos una modificación de nucleobase, una modificación de la estructura principal del oligonucleótido o una modificación de un azúcar ribosa, por tanto, comprende un azúcar modificado seleccionado entre 2'-O-metilo (2OMe), 2'-O-metoxi-etilo (MOE), ácidos nucleicos bloqueados (LNA), 2'-fluoro o S-etilo restringido (cEt) y en el que la cadena principal del oligonucleótido antisentido comprende fosforotioatos (Reivs. 11 a 14). También menciona que los oligonucleótidos antisentido contienen una o más modificaciones para aumentar la estabilidad, el impedimento estérico, la afinidad por la diana, aumentar la actividad de la RNasa H y/o mejorar la absorción intracelular del oligonucleótido. Donde las modificaciones bien conocidas por los expertos en la técnica incluyen modificación de la nucleobase, modificación de los enlaces fosfato del esqueleto (por ejemplo, modificación de fosfodiéster, fosforamidato o fosforotioato (PS)), modificaciones del azúcar ribosa. (por ejemplo, modificaciones de 2 -O-metilo (2OMe), 2 -O-metoxi-etilo (MOE), ácidos nucleicos bloqueados (LNA), 2 -fluoro y S -etilo restringido (cEt)) y otras modificaciones como la sustitución de toda la cadena principal de azúcar fosfato con enlaces de poliamida para producir ácidos peptídicos nucleicos (PNA) y el uso de un anillo de morfolina en lugar del anillo de ribosa y enlaces entre subunidades de fosforoamidato para producir oligómeros de morfolino fosforodiamidato (PMO) (Párr. [0055]). D1 divulga además que el oligonucleótido antisentido contienen una o más nucleobases modificadas que aumentan la afinidad de unión del oligonucleótido antisentido al ARNm o pre-ARNm de KCNT1, tales como 5-metilcitosina (5-me-C), pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas y N -2, N-6 y 0-6 purinas sustituidas, incluidas 2 aminopropiladenina, 5-propiniluracilo y 5-propinilcitosina (Párr. [0056]). Además, divulga composiciones farmacéuticas que comprenden el oligonucleótido y un carrier farmacéuticamente aceptable (Reiv. 16, Párrs. [0072] – [0075]). El oligonucleótido de D1 puede tener la secuencia de la SEQ ID NO: 4, 5, 6 o 7 las cuales tiene un porcentaje de identidad de 37.50%, 46.67%, 31.25% y 53.33% respectivamente con la SEQ ID NO: 21 de la solicitud.



Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

|                   |        |        |        |        |        |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1: W020182272475  | 100.00 | 75.00  | 46.67  | 35.71  | 28.57  |
| 2: W020182272477  | 75.00  | 100.00 | 53.33  | 35.71  | 28.57  |
| 3: W0202019074021 | 46.67  | 53.33  | 100.00 | 37.50  | 31.25  |
| 4: W020182272474  | 35.71  | 35.71  | 37.50  | 100.00 | 81.25  |
| 5: W020182272476  | 28.57  | 28.57  | 31.25  | 81.25  | 100.00 |

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
W020182272475      -----GAGGTGGCATAAAGTC      16
W020182272477      -----GAGGTGGCACAGGGTT      16
W0202019074021      AGTGGGAGCCGCCACCTTCT-      20
W020182272474      TG---AGAAAGTCACGATG--      16
W020182272476      GG---AGAAGGTGACGATG--      16

                *  *
```

**Alineamiento 2:** Entre la SEQ ID NO: 21 de la solicitud y las SEQ ID NOs: 4 a 7 de D1.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y el compuesto oligomérico divulgado en D1, consiste en la SEQ ID NO: 21.

No hay evidencia de que la SEQ ID NO: 21 proporcione un compuesto oligomérico con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un oligonucleótido de ácido nucleico bloqueado (LNA) específico a KCNT1 que tras administración por inyección en el ventrículo lateral derecho inhibe eficazmente los niveles de expresión de ARNm de KCNT1 en cerebro de ratones ya había sido previsto en dicho documento (ejemplo 1, Párrs. [0086] y [0087], fig. 1).

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

Sin embargo, compuestos oligoméricos que comprende oligonucleótidos modificados complementarios a la SEQ ID NO: 2 de la solicitud para inhibir la expresión de KCNT1 para tratar una enfermedad seleccionada de la epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias (EIMFS), la epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal (ADNFLE), el síndrome de West, los espasmos infantiles, la encefalopatía epiléptica, la epilepsia focal, el síndrome de Ohtahara, la encefalopatía epiléptica del desarrollo y el síndrome de Lennox Gastaut. ya está divulgado en D1 que se refiere a un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido dirigido a KCNT1 el cuál es complementario a la SEQ ID NO: 1 (Reivs. 1, 6, 7 y 9) y donde dicha secuencia tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 1). Donde la SEQ ID NO: 4 de D1 tienen una identidad de 75% con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud, en tanto las SEQ ID NOs: 4, 5, 6 y 7 de D1 tienen una identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 3).

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

|                    |        |        |        |        |        |        |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1: WO20182272477   | 100.00 | -nan   | -nan   | 81.25  | -nan   | -nan   |
| 2: WO20182272475   | -nan   | 100.00 | -nan   | 81.25  | -nan   | -nan   |
| 3: WO202019074021  | -nan   | -nan   | 100.00 | 75.00  | -nan   | -nan   |
| 4: WO_2020190740_2 | 81.25  | 81.25  | 75.00  | 100.00 | 75.00  | 81.25  |
| 5: WO20182272474   | -nan   | -nan   | -nan   | 75.00  | 100.00 | 81.25  |
| 6: WO20182272476   | -nan   | -nan   | -nan   | 81.25  | 81.25  | 100.00 |

Alineamiento 3. Entre las SEQ ID NOs: 4 a 7 de D1 y la SEQ ID NO: 2 de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a diseñar compuestos oligoméricos complementarios a KCNT1 y a la SEQ ID NO:2 de la solicitud como lo sugiere D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los oligonucleótidos antisentido modificados también pueden tener uno o más grupos estabilizantes que generalmente están unidos a uno o ambos extremos para mejorar propiedades tales como la estabilidad de las nucleasas (Párr. [0064]). Además, divulga composiciones farmacéuticas que comprenden el oligonucleótido y un carrier farmacéuticamente aceptable (Reiv. 16, Párrs. [0072] – [0075]).

Además, está ampliamente reportado en la literatura que los oligonucleótidos antisentido (ASO) modificados Gapmer tienen "alas" a ambos lados de las bases modificadas de LNA o MOE que flanquean un tramo de bases no modificadas con enlaces fosforotioato generalmente a lo largo de la columna vertebral de ASO. De esta forma, la química mixta tiene como objetivo maximizar la resistencia a las nucleasas y minimizar la toxicidad al mismo tiempo que apoya la actividad de la ARNasa H<sup>2</sup>.

Las reivindicaciones dependientes 12 y 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto oligomérico de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

| Ítem | Documento      | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|----------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2018227247A1 | 1 a 11 y 14 a 20           | Novedad              |
|      |                | 2, 12 y 13                 | 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

<sup>2</sup>Sargent, R. G., et al. (2011). Oligo/polynucleotide-based gene modification: strategies and therapeutic potential. *Oligonucleotides*, 21(2), 55–75. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078494/pdf/oli.2010.0273.pdf>  
Página 13 de 16



Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                            |   |                                            |   |           |   |                                        |              |        |        |
|------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-----------|---|----------------------------------------|--------------|--------|--------|
| Solicitud No.                                              |   | Examen de patentabilidad                   |   |           |   |                                        |              |        |        |
| NC2021/0013371                                             |   | 1°                                         | X | 2°        |   | 3°                                     |              | Revoca |        |
| Solicitud Internacional No.                                |   | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) |   |           |   |                                        |              |        |        |
| PCT/US2020/022680                                          |   | 13 de marzo de 2020                        |   |           |   |                                        |              |        |        |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO) |   |                                            |   | Prioridad |   |                                        | Presentación |        |        |
| 15/03/2019                                                 |   |                                            |   | 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) |              |        | 1 a 20 |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 1 a 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Palabras clave utilizadas                   | KCNT1 oligonucleotide, expression decrease, modified oligonucleotide, 20 nucleosides, eeeeeeeeeeeeeee-3', 2'-O(CH2)2OCH3, 2'-β-D-deoxyribosyl, 5'-sooooooossssssooss-3', phosphorothioate internucleotide bond, internucleotide phosphodiester bond, nucleobase 5-methylcytosine, AGTGGGAGCCGCCACCTTCT, SEQ ID NO: 21 |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda | CIP: C12N 15/113, A61P 25/08, A61P 25/24                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                   |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                         | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| SIPI                                                                                                                | NC2021/0016469                                                        | 02/12/2021                                      | -                                      | -                                                                                 | T                                             |
|                                                                                                                     | NC2021/0016471                                                        | 02/12/2021                                      | -                                      | -                                                                                 | T                                             |
|                                                                                                                     | NC2016/0003056                                                        | 18/10/2016                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
| THE LENS                                                                                                            | US20070020637A1                                                       | 24/01/2007                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | EP1440981A2                                                           | 27/07/2017                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2017221040A2                                                        | 27/12/2017                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | US20020048787A1                                                       | 24/04/2002                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
| THE LENS/<br>PATBASE                                                                                                | WO2018227247A1                                                        | 19/12/2018                                      | 1 a 11 y 14 a 20                       | Abstract, Reivs. 1 a 16, Fig. 1, Párrs. [0055]. [0056], [0064] y [0072] – [0075]. | X                                             |
|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 | 2, 12 y 13                             |                                                                                   | Y                                             |
| ISA/ EPO                                                                                                            | US7601501B2                                                           | 13/10/2009                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | US20050288242A1                                                       | 29/12/2005                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | US20140142160A1                                                       | 22/05/2014                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
| PATBASE                                                                                                             | WO17191274A2                                                          | 09/11/2017                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | WO18213491A1                                                          | 22/11/2018                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | US2011052488AA                                                        | 03/03/2011                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | US2010105062AA                                                        | 29/04/2010                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | US2008038202AA                                                        | 14/02/2008                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | WO19040923A1                                                          | 28/02/2019                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | US2011098456AA                                                        | 28/04/2011                                      | -                                      | -                                                                                 | A                                             |



Oficio N° 5380 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

|                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| PUBMED                                                                                                                                                                                                                                    | Sargent, R. G., et al.     | 04/2011                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | - | A |
| GOOGLE                                                                                                                                                                                                                                    | Burbano, L. E.             | 08/2019                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                           | Perucca, P., & Perucca, E. | 05/2019                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | - | A |
| (1) Cita completa literatura no patente (LNP)                                                                                                                                                                                             |                            | Burbano. E. (2019). Antisense oligonucleotide precision therapy in <i>KCNT1</i> -severe epilepsy. Submitted in total fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy (Neuroscience). The University of Melbourne, Australia. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.                                                                                                                                               |                            | Perucca, P., & Perucca, E. (2019). Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection. <i>Epilepsy research</i> , 152, 18–30.                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |
| O                                                                                                                                                                                                                                         |                            | Sargent, R. G., et al. (2011). Oligo/polynucleotide-based gene modification: strategies and therapeutic potential. <i>Oligonucleotides</i> , 21(2), 55–75.                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.                                                                                                                                         |                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |
| (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.                                                                                                      |                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: (23/02/2024)                                                                                                                                                                                               |                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |

