

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

Señores
IONIS PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “OLIGONUCLEÓTIDO MODIFICADO DIRIGIDO A KCNT1 Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”

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 20 de junio de 2024 bajo el número NC2024/0007931 y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de 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 20 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

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2024/0007931 presentado el 20 de junio de 2024.

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

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2024/0007931 el 20 de junio de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta 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. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no indica contra que va dirigido el oligonucleótido reclamado y esta es una característica técnica esencial del mismo. Se sugiere incluir en el preámbulo que el oligonucleótido va dirigido a KCNT1.

La reivindicación 8 no es clara y carece de sustento porque menciona "*comprende un grupo conjugado*" pero no menciona cuál es el grupo conjugado, y no se evidencia en la descripción el desarrollo de un oligonucleótido que comprenda además un grupo conjugado. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras y carecen de sustento, porque no es clara la expresión "*población*", se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 11 y 17 a 20 carecen de sustento porque no se evidencia el desarrollo de composiciones con una "*población*" de oligonucleótidos o compuestos oligoméricos. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

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 ni suficiente porque todos los compuestos evaluados son comparados contra un control negativo, por lo cual, es evidente que cualquiera va a tener algún porcentaje de disminución de KCNT1 y no hay comparación con un oligonucleótido modificado de referencia.

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

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 20 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado comprende colocar nucleósidos 2'-MOE en las alas, la cuál es 100 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de KCNT1, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2018227247, 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 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 1 del documento WO2018227247 (alineamiento 1).

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

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con la SEQ ID NO: 1 del documento WO2018227247.

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

Grupo inventivo 1: Un oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados; en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de 5'– GGTCCACCCAGACGATCCA–3' (SEQ ID NO: 2423), sal de sodio o potasio y composición que lo comprende (Reivindicación 1 completamente y reivindicaciones 6 a 20 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Un oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados; en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de 5'– GCATCCATTTAATAGAAGTT–3' (SEQ ID NO: 1188); sal de sodio o potasio y composición que lo comprende (Reivindicación 2 completamente y reivindicaciones 6 a 20 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Un oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados; en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de 5'– CACAATTCTCAAAGTCTCC–3' (SEQ ID NO: 1330), sal de sodio o potasio y composición que lo comprende (Reivindicación 3 completamente y reivindicaciones 6 a 20 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Un oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados; en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

5’– TCACCTGTTTTACTGAGCCT–3’ (SEQ ID NO: 1387), sal de sodio o potasio y composición que lo comprende (Reivindicación 4 completamente y reivindicaciones 6 a 20 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Un oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados; en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de 5’–GCTCCGCTTGAATCTAAACA- 3’ (SEQ ID NO: 1522), sal de sodio o potasio y composición que lo comprende (Reivindicación 5 completamente y reivindicaciones 6 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 encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018227247	“Compositions and methods for treating conditions associated with gain-of-function mutations in kcnt1”	20 de diciembre de 2018
D2	Crooke, S. T., et al. <i>Nucleic acid therapeutics</i>	“The effects of 2'-o-methoxyethyl containing antisense oligonucleotides on platelets in human clinical Trials”	1 de febrero de 2017

D1¹ 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).

D2² divulga oligonucleotidos antisentido modificados que comprenden el motivo de azúcar 2’-O-metoxietil en un diseño 5-10-5 (Abstract, tabla 1).

7. Examen de Patentabilidad

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/90/1e/41/6f6aee245e0308/WO2018227247A1.pdf>
²Crooke, S. T., et al. (2017). The Effects of 2'-O-Methoxyethyl Containing Antisense Oligonucleotides on Platelets in Human Clinical Trials. *Nucleic acid therapeutics*, 27(3), 121–129. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467133/>

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

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. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2024/0007931 del 20 de junio de 2024) refiere a: “*Un oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados; (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un oligonucleótido modificado que consiste en 20 nucleósidos enlazados;	Un oligonucleótido modificado dirigido a KCNT1 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).	Un oligonucleótido modificado (Tabla 1).
en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de 5'–GGTCCACCCCAGACGATCCA–3' (SEQ ID NO: 2423);	En donde el oligonulcoeitdo tiene la secuencia de nucleobases 5' TGAGAAAGTCACGATG 3' (SEQ ID NO:4) o 5' GAGGTGGCATAAAGTC 3' (SEQ ID NO:5) (Párr. [0086]).	El oligonucleótido tiene una secuencia complementaria y dirigida a las secuencias de los genes CD49D, TNFA, PTP1B, PTP1B, APOCIII, CRP, FXI, TTR, GCCR, FGFR4, LPA, HBV, PKK y ANGPTL3 (Tabla 1).
en donde el oligonucleótido modificado tiene un motivo de azúcar de 5'–eeeeeddddddddeeeee–3';	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) (Reivs. 11 a 14).	En donde el oligonucleótido tiene modificaciones con un motivo azúcar siguiendo un diseño 5-10-5 donde los 5 nucleótidos de las alas son 2'-O-metoxietil (2'MOE) (Pág. 121, sección – Introduction, Col. Izq, Pág. 122, sección - Materials and Methods, Col. Der; Tabla 1).
Donde e es un resto de azúcar 2'-O(CH ₂) ₂ OCH ₃ ribosilo; y d es un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo; y		
en donde el oligonucleótido modificado tiene un motivo de enlace internucleosídico de 5'–soooooossssssooss–3';	la cadena principal del oligonucleótido antisentido comprende fosforotioatos internucleosidos o enlace fosfodiéster (Reivs. 11 a 14, Párr. [0055]).	El oligonucleótido tiene además modificaciones con fosforotioato (Tabla 1)
en donde s es un enlace internucleosídico fosforotioato; y o es un enlace internucleosídico fosfodiéster;		
y en donde cada C es una nucleobase 5-metilcitosina.	La C puede ser una nucleobase 5-metilcitosina (Párr. [0056]).	todos los residuos de citosina (C) se metilaron en la posición cinco (Tabla 1).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga 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,

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

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 tiene 100% de cobertura e identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 1). 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 (20Me), 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). Donde las SEQ ID NOs: 4 y 5 de D1 tienen un 25% y 40 % de identidad con la SEQ ID NO: 2423 de la solicitud (alineamiento 2).

Adicionalmente, D1 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 (20Me), 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 contiene 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 O-6 purinas sustituidas, incluidas 2 aminopropiladenina, 5-propiniluracilo y 5-propinilcitosina (Párr. [0056]).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDNO_5_D1	100.00	46.15	25.00	40.00
2: SEQIDNO_4_D1	46.15	100.00	40.00	57.14
3: SEQIDNO_2423_solicitud	25.00	40.00	100.00	52.63
4: SEQIDNO_69_D2	40.00	57.14	52.63	100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO_5_D1	-GAGGT-GGCATA-AAGTC--	16
SEQIDNO_4_D1	TGAGAAAGTCACGATG-----	16
SEQIDNO_2423_solicitud	-GGTCCACCCCAGACGATCCA	20
SEQIDNO_69_D2	--UGCGAGCCAAGAUGGACAA	19

*. . .

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 2423 de la solicitud y las SEQ ID NOs: 4 y 5 de D1 y SEQ ID NO: 69 de D2.



Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el oligonucleótido divulgado en D1, consiste en que la solicitud reclama la SEQ ID NO: 2423 y tiene un motivo de azúcar de 5'– eeeeeedddddddeeeee–3', donde e es un resto de azúcar 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ribosilo; y d es un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la SEQ ID NO: 2423 y un motivo de azúcar de 5'– eeeeeedddddddeeeee–3', donde e es un resto de azúcar 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ribosilo; y d es un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo proporcione un oligonucleótido 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 ser administrado por inyección en el ventrículo lateral derecho en una cantidad de 5 nanomoles o 5g/l, 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). Además, se evidencia que el oligonucleótido de SEQ ID NO: 2423 tiene la capacidad de disminuir a nivel *in vitro* con una dosis de 4000 nM el 21% de la expresión de KCNT1 y a 5000 nM de 11% (Tablas 32 y 60), en tanto que, los oligonucleótidos divulgados en D1 en una cantidad de 5 nanomoles en un ensayo en ratones permiten una expresión de 50% a 65% de los niveles de KCNT1 en comparación con un control no tratado (Fig. 1).

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

Sin embargo, el incluir modificaciones con un motivo de azúcar siguiendo un diseño 5-10-5 donde los 5 nucleótidos de las alas son 2'-O-metoxietil (2'MOE)- en un oligonucleótido modificado de 20 nucleósidos ya está divulgado en D2 que se refiere a un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia complementaria y dirigida a los genes CD49D, TNFA, PTP1B, PTP1B, APOCIII, CRP, FXI, TTR, GCCR, FGFR4, LPA, HBV, PKK y ANGPTL3 (Tabla 1). En donde el oligonucleótido tiene modificaciones con un motivo de azúcar siguiendo un diseño 5-10-5 donde los 5 nucleótidos de las alas son 2'-O-metoxietil (2'MOE), el cual además es modificado con fosforiato y todos los residuos de citosina (C) se metilaron en la posición cinco (Pág. 121, sección – Introduction, Col. Izq, Pág. 122, sección - Materials and Methods, Col. Der; Tabla 1). Además, D2 divulga que todos los fármacos ASO de 2MOE del estudio tienen las mismas características químicas y físicas, incluidos el número de nucleobases, la estructura de azúcar-fosforotioato, el peso molecular, la carga y la solubilidad lo que resulta en perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos similares y brindan la oportunidad de identificar y caracterizar los posibles efectos de oligonucleótidos de esta clase con el mismo diseño (Pág. 121, Sección – Introduction).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una secuencia alternativa modificada con 2MOE como lo enseña D2 en el oligonucleótido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. 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]). Donde el oligonucleótido de D1 es desarrollado para inhibir la expresión de

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

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 (Reivs. 17 y 18).

Por otra parte, es ampliamente conocido por la persona normalmente versada en la materia que los oligonucleótidos antisentido (ASO) modificados Gapmer tienen "a/as" 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 H³.

Las reivindicaciones dependientes 6 a 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al oligonucleótido de la reivindicación 1, 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, 6 a 20	Nivel inventivo
D2	Crooke, S. T., et al. Nucleic acid therapeutics	1, 6 a 20	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por ampliación de materia

El solicitante manifiesta que *“Sin embargo, amablemente me permito indicar que tal y como se expuso arriba, es deseo del Solicitante presentar nuevamente el capítulo reivindicatorio radicado el 27 de abril de 2022, pero corrigiendo las características que el Examinador consideró suficientes para declarar la ampliación de materia. Específicamente, las nuevas reivindicaciones 6 y 7 fueron modificadas para hacer referencia a las “sales farmacéuticamente aceptables” de los oligonucleótidos modificados reclamados, mientras que el término “una combinación de los mismos” fue eliminado de la nueva reivindicación 7. Por lo tanto, respetuosamente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada y el nuevo capítulo reivindicatorio sea debidamente estudiado”*.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2024/0007931 el 20 de junio de 2024 no presenta ampliación de materia, dado que, la materia reivindicada en el mismo corresponde a la divulgada inicialmente en la solicitud.

Argumentos frente a las objeciones por falta de claridad de las reivindicaciones

³Sargent, 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>



Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

Frente a las objeciones por la falta de claridad de las reivindicaciones, el solicitante afirma que *"En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 20 reivindicaciones, el cual comprende la materia de aquel presentado el 27 de abril de 2022, pero con las siguientes modificaciones: (...)*

- el oligonucleótido modificado de la reivindicación 2 anteriormente presentada (compuesto con una secuencia de SEQ ID NO: 2423) ha sido intercambiado con el oligonucleótido modificado de la reivindicación 1 anteriormente presentada;
- la reivindicación 6 anteriormente presentada se ha modificado para hacer referencia a una "sal farmacéuticamente aceptable del mismo". El soporte textual para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 42, líneas 29-31 de la descripción originalmente presentada; y
- la reivindicación 7 anteriormente presentada también se modificó para hacer referencia a la "sal farmacéuticamente aceptable" y se eliminó el término "o una combinación de los mismos". El soporte textual para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 42, líneas 31-32 de la descripción originalmente presentada (...)

En ese orden de ideas, cabe resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486".

En respuesta a dichos argumentos se indica que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2024/0007931 el 20 de junio de 2024 carece de claridad y sustento como se muestra en el numeral 4.2 del presente Oficio. En primer lugar, hace referencia a un oligonucleótido modificado, pero no menciona cuál es el blanco del mismo, siendo esta una característica técnica esencial de la materia reclamada. Por su parte, la materia de la reivindicación 8 carece de sustento porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de oligonucleótidos con grupos conjugados. Además, las reivindicaciones 9 a 11 y 17 a 20 no son claras y carecen de sustento porque mencionan la expresión "población" pero no es claro a que se refiere y tampoco se evidencia el desarrollo de composiciones con una población de oligonucleótido o compuestos oligoméricos.

Argumentos frente a las objeciones por el título de la solicitud

El solicitante argumenta que *"El Examinador afirma en el oficio que aquí se contesta que el título de la solicitud no refleja el contenido de la descripción y las reivindicaciones. Por lo tanto, el Solicitante ha decidido modificarlo de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador, es decir, de la siguiente manera:*

"OLIGONUCLEÓTIDO MODIFICADO DIRIGIDO A KCNT1 Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE"

Así pues, considero que la presente solicitud cumple con lo requerido en el literal d) del Artículo 27 de la Decisión 486 y, por ende, la objeción a este respecto se ve superada".

Se aclara que el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2024/0007931 el 20 de junio de 2024 fue aceptado teniendo cuenta el objeto de la solicitud como se muestra en el numeral 4.1 del presente Oficio.

Argumentos frente a las objeciones por falta de unidad de invención

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la unidad de invención de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“Si bien el alcance de las reivindicaciones adjuntas al presente memorial es significativamente más limitado que el estudiado por su Despacho (es decir, el reclamado originalmente), el Solicitante desea mencionar lo siguiente en cuanto a la unidad de invención de estas:*

Las reivindicaciones modificadas tienen unidad de invención porque los oligonucleótidos modificados reclamados comparten diversas características estructurales y funcionales, cuya combinación no se describe en la técnica anterior.

Por ejemplo, las características estructurales comunes de los oligonucleótidos modificados ahora reivindicados que tienen una secuencia de SEQ ID NO: 2423, 1188, 1330, 1387 y 1522 son las siguientes:

- *Todos los oligonucleótidos modificados reivindicados tienen un motivo “gapmer” de 5-10-5 MOE: eeeeeeddddddddeeeee, en donde 'd' representa un resto de azúcar 2'-β-Ddesoxirribosilo y 'e' representa un resto de azúcar 2'-MOE;*
- *Todos los oligonucleótidos modificados tienen un motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3') de soooossssssssooss; en donde 's' representa un enlace internucleósido fosforotioato y "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster*
- *Todos los residuos de citosina de los oligonucleótidos modificados reivindicados son 5- metilcitosinas; y*
- *Las nucleobases son 100% complementarias al ARNm de KCNT1.*

Por otra parte, las características funcionales comunes de los oligonucleótidos modificados ahora reivindicados que tienen una secuencia de SEQ ID NO: 2423, 1188, 1330, 1387 y 1522 son, por ejemplo, las siguientes:

En la presente solicitud se ha demostrado que todos los oligonucleótidos modificados reivindicados son particularmente potentes para inhibir la expresión de KCNT1. Como se muestra en el Ejemplo 1 (tablas 16, 17, 18, 20 y 32) de la descripción originalmente presentada, a una concentración de 4000 nM se lograron las siguientes tasas de inhibición in vitro: (...)

Por lo tanto, los cinco oligonucleótidos modificados reivindicados tenían tasas de inhibición del ARNm de KCNT1 de al menos el 79% in vitro. Como entendería la persona versada en la materia, este es un nivel de inhibición sorprendente, inesperado, impresionante y muy útil. Claramente supone una aportación novedosa respecto del arte citado y, en consecuencia, la solicitud en estudio tiene unidad de invención, ya que existen características técnicas nuevas e inventivas que son comunes a todas las realizaciones reivindicadas.

En vista de lo anterior, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple a cabalidad lo establecido por el Artículo 25 de la Decisión 486.”

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2024/0007931 el 20 de junio de 2024 no cumple con lo establecido en el artículo 25 de la Decisión 486 como se muestra en el numeral 5 del presente Oficio. Esto porque oligonucleótidos modificados dirigidos a KCNT1 y con modificación MOE, ya habían sido divulgados en el arte previo como es el caso del documento WO2018227247. Ahora bien, aunque las SEQ ID NOs: 2423, 1188, 1330, 1387 y 1522 no están reportadas en el arte previo no existe un concepto común inventivo estructural entre dichas secuencias ni un

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

núcleo común como se evidencia en el alineamiento 3. Por tanto, cada grupo inventivo corresponde a un oligonucleótido de los reclamados en la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2020190740_2423	100.00	40.00	53.33	26.67	53.33
2: WO_2020190740_1522	40.00	100.00	31.58	50.00	40.00
3: WO_2020190740_1330	53.33	31.58	100.00	31.58	52.63
4: WO_2020190740_1188	26.67	50.00	31.58	100.00	50.00
5: WO_2020190740_1387	53.33	40.00	52.63	50.00	100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2020190740_2423	GGTCCACCCCAGAC-----GATCCA	20
WO_2020190740_1522	-----GCTCCGCTTGAATCTAAACA	20
WO_2020190740_1330	----CACAAATTCTCAAAGTCTCC-	20
WO_2020190740_1188	-----GCATCCATTTAATAGAAGTT	20
WO_2020190740_1387	-----TCACCTGTTTTACTGAGCCT	20
	* : .	

Alineamiento 3. Entre las SEQ ID NOs: 2423, 1522, 1330, 1188 y 1387 de la solicitud.

De otro lado, es importante aclarar que los porcentajes de reducción de la expresión de KCNT1 no podría definir los grupos inventivos y, por lo contrario, estos se definen de acuerdo con sus características estructurales. Además, la tabla presentada en la respuesta y que parte de los argumentos del solicitante es contraria a la información proporcionada en la descripción, dado que, en las tablas 16, 17, 18, 20 y 32 se presenta el porcentaje de reducción de KCNT1 frente a un control no tratado como se enuncia en el título de los mismos “Reducción del ARN de KCNT1 por 4000 nM de gapmers 5-10-5 MOE con una cadena principal mixta, medido con el conjunto de cebador y sonda KCNT1 humano RTS39496” y en la página 42 con la frase “La reducción del ARN de KCNT1 se presenta en las Tablas 1-6 a continuación como niveles porcentuales de ARN de KCNT1 en relación con las células de control sin tratamiento (UTC)”. Por tanto, no es el porcentaje de expresión de KCNT1 y no sería claro el argumento donde se indica que los oligonucleótidos modificados reivindicados tienen tasas de inhibición de al menos 79% a nivel *in vitro*.

Así las cosas, y contrario a dichos argumentos el oligonucleótido de SEQ ID NO: 2423 tiene un porcentaje de expresión del 21% en la tabla 32, cuando se proporciona a una concentración de 4000 nM, en tanto que, en la tabla 60 en las dosis 78nM, 313nM, 1250 nM y 5000nM tiene una reducción de la expresión de KCTN1 de 53%, 40% 23% y 11%, respectivamente. De manera similar para los demás oligonucleótidos.

Adicionalmente, respecto al argumento del solicitante “Como entendería la persona versada en la materia, este es un nivel de inhibición sorprendente, inesperado, impresionante y muy útil. Claramente supone una aportación novedosa respecto del arte citado y, en consecuencia, la solicitud en estudio tiene unidad de invención, ya que existen características técnicas nuevas e inventivas que son comunes a todas las realizaciones reivindicadas”, se le aclara al solicitante que, el efecto técnico no es un concepto común inventivo y como se indicó anteriormente, las secuencias de los oligonucleótidos son diferentes entre ellas sin compartir características técnicas comunes, por lo tanto, la solicitud no tiene unidad de invención.



Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

Ahora bien, respecto al argumento del solicitante en el que menciona *“Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito amablemente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente”*

Esta Oficina debe mencionar que el capítulo reivindicatorio modificado carece de claridad, sustento, unidad de invención y nivel inventivo como se presenta en el presente Oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0013371		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/022680		13/03/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (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)		2 a 5	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 y 6 a 20
Palabras clave utilizadas	KCNT1 oligonucleotide, expression decrease, modified oligonucleotide, 20 nucleosides, 5'-eeeeeddddddddeeeee-3', 2'-O(CH2)2OCH3, 2'-β-D-deoxyribosyl, 5'-soooooossssssooss-3', phosphorothioate internucleotide bond, internucleotide phosphodiester bond, nucleobase 5-methylcytosine, AGTGGGAGCCGCCACCTTCT, SEQ ID NO: 2423.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/113, A61P 25/08, A61P 25/24

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2021/0016469	02/12/2021	-	-	T
	NC2021/0016471	02/12/2021	-	-	T
	NC2016/0003056	18/10/2016	-	-	A
ORBIT	CN108517358	11/09/2018	-	-	A
STN	WO9400467A1	06/01/1994	-	-	A
THE LENS	US20070020637	24/01/2007	-	-	A
	EP1440981	27/07/2017	-	-	A
	WO2017221040	27/12/2017	-	-	A
	US20020048787	24/04/2002	-	-	A
THE LENS/ PATBASE	WO2018227247	19/12/2018	1 y 6 a 20	Abstract, Reivs. 1 a 16, Fig. 1, Párrs. [0055]. [0056], [0064] y [0072] – [0075].	Y
ISA/ EPO	US7601501	13/10/2009	-	-	A
	US20050288242	29/12/2005	-	-	A
	US20140142160	22/05/2014	-	-	A
PATBASE	WO17191274	09/11/2017	-	-	A
	WO18213491	22/11/2018	-	-	A
	US2011052488	03/03/2011	-	-	A
	US2010105062	29/04/2010	-	-	A

Oficio N° 18757 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013371

	US2008038202	14/02/2008	-	-	A
	WO19040923	28/02/2019	-	-	A
	US2011098456	28/04/2011	-	-	A
PUBMED	Sargent, R. G., <i>et al.</i>	04/2011	-	-	A
GOOGLE	Burbano, L. E.	08/2019	-	-	P
	Perucca, P., & Perucca, E.	05/2019	-	-	P
	Crooke, S. T., <i>et al.</i>	01/02/2017	1 y 6 a 20	Abstract, Pág. 121, sección – Introduction, Col. Izq, Pág. 122, sección - Materials and Methods, Col. Der; Tabla 1	Y
	Sargent, R. G., <i>et al.</i>	04/2011	-	-	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., <i>et al.</i> (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.		Crooke, S. T., <i>et al.</i> (2017). The Effects of 2'-O-Methoxyethyl Containing Antisense Oligonucleotides on Platelets in Human Clinical Trials. <i>Nucleic acid therapeutics</i> , 27(3), 121–129.			
(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: (06/10/2024)					