



Our Ref: 28117/P-3

December 9, 2022

The Controller of Patents
The Patent Office
Delhi

**Kind Attn: Parvathy S
Controller of Patents**

Re.: Indian patent application number: 201847020374

Applicant: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.

Respected Sir,

We write in respect of the above application and are enclosing herewith the following documents:

- Australian Patent Application No. 2016349625:
 - Examination report.
 - Granted Claims
- Brazilian Patent Application No. 112018003291-3:
 - Examination report.
- Chile Patent Application No. 2018-01221:
 - First examination report
 - Second examination report
- Chinese Patent Application No. 201680063706.X:
 - English translation of first office action
 - English translation of second office action
- Colombia Patent Application No. NC2018/0002198:
 - First examination report
 - Second examination report.
 - English translation of granted claims.
- European Patent Application No. 16863162.0:



- First examination report
- Second examination report
- Isreal Patent Application No. 257647:
 - Examination report
 - English translation of granted claims.
- Japanese Patent Application No. 2018-519962:
 - Office action
 - Second office action
- US application No. 16/729980:
 - Granted Claims.
 - Office action
- US application No. 15/772649:
 - Granted Claims.


We request the Learned Controller to kindly take the said document on record.

Yours faithfully

Devinder Singh Rawat
IN/PA No. 2594
Of Anand And Anand Advocates
Attorney for the applicant

Encl.: As stated above.

Form 30
The Patent ACT, 1970
(39 of 1970)
And
THE PATENT RULES, 2003
TO BE USED WHEN NO OTHER FORM IS PRESCRIBED
[See sub-rule (2) of Rule 8]

1. Name of the Applicant/Patentee/Other	IONIS PHARMACEUTICALS, INC.,
2. Complete address including postal index number/code and State along with e-mail ID, telephone, mobile and fax number	2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA.
3. Application No. /Patent no.	201847020374
4. Relevant section/ rules	Section 8 (2)
5. Purpose of request	Filing search and examination reports in respect of corresponding Australian, Brazilian, Chile, Chinese, Colombia, European, Isreal, Japanese and US application.
6. Details of request	Filing search and examination reports in respect of corresponding Australian, Brazilian, Chile, Chinese, Colombia, European, Isreal, Japanese and US application.
7. To be signed by Agent	
8. Name of the Natural person who has signed along with designation and official seal, if any.	Devinder Singh Rawat Of Anand And Anand Advocates Attorney for the applicant IN/PA No. 2594
Dated this 9th day of December, 2022.	To, The Controller of Patents, The Patent Office, At Delhi



5 July 2021

Examination report No. 1 for standard patent application

Davies Collison Cave Pty Ltd
Level 15
1 Nicholson Street
MELBOURNE VIC 3000
Australia

Your reference	35539414/MJC/CZG/LKC
Application number	2016349625
Applicant name	Ionis Pharmaceuticals, Inc.
Earliest priority date	06 November 2015

Final date for acceptance:	5 July 2022
Date of this report:	5 July 2021
Examination request date:	26 October 2020

Dear Davies Collison Cave Pty Ltd,

Your application has been examined under [section 45 of the Patents Act 1990](#). I consider that this application does not meet the requirements of the Act because there are issues with the application that are explained in the report details.

You have **12 months** from the date of this report to overcome all my objection(s) otherwise this application will lapse.

You will also need to pay any annual continuation fees that apply. Your next continuation fee is due on **7 November 2021**.

NOTE: There is a current postponement of acceptance in place. If you overcome all other objections before the expiration of that postponement, the Commissioner will only accept the application at that time if you have filed a clear and unambiguous statement requesting the withdrawal of that postponement. Otherwise, a further adverse report will be issued.

Details of this patent application can be viewed on [AusPat](#), our Australian patent search database.

Yours sincerely,

Nicole Howard
Section: CHEM 5 - PHARMACEUTICALS
Phone: +61 2 6283 2245

Supervisor: Thomas Case
Phone: +61 2 6283 2656

Report details

Basis of the report

In examining this application I have considered:

- the PCT pamphlet as originally filed

Summary of novelty, inventive step and patentable subject matter

	Satisfy requirements?	Claim numbers
Novelty/inventive step	Yes	none
	No	1-155 and 157
Patentable subject matter	Yes	1-149, 155 and 157
	No	150-154

Detailed objections on issues that have been identified

Patentable subject matter

- 1 Claims 150-154 do not meet the manner of manufacture requirement of the Patents Act because all that is defined is a collocation of components wherein all of the components are known (the compositions of claim 113, vials, syringes and packaging). I do not see any new or improved result arising from any working inter-relationship between these components.

A collocation comprises a number of known integers, process steps, or the association of materials or chemical substances in such a way that no working interrelationship or potential working interrelationship exists between its various constituent parts. That is, each part performs its normal function, and is not functionally dependent on any other part. Please note that a kit or pack does not become a manner of manufacture within the meaning of subsection 18(1) merely by the incorporation into the claim of written information directed to the use of that kit or collocation.

Section 40 (support, disclosure, clarity, lack of unity)

- 2 Claim 156 is not clear because it defines a method but is appended to claim 114 which is a composition. Further opinion on this claim is reserved pending resolution, however I draw the applicant's attention to D1 which may deprive the claim of novelty and/or an inventive step.
- 3 The invention defined by claim 155 lacks support because the body of the specification does not provide sufficient information to enable the skilled addressee to perform the invention over the full scope of the claims.

The claim is construed as defining a method of treating *any* disease or condition in a human comprising the administration of the subject composition of the invention.

However, the description only demonstrates that ISIS 681257 is useful in the modulation of apolipoprotein(a) expression and associated conditions.

These claims therefore extend beyond the applicant's contribution to the art and are not supported pursuant to s 40(3). Based on the same reasons, the complete specification does not satisfy the requirements of subsection 40(2)(a) because it does not provide sufficient information to enable the skilled addressee to perform the invention over the full width of these claims, without undue burden or the need for further invention.

Please also note that a similar objection may apply to other claims if amended to actual methods for treatment or prevention of (any) 'disease or condition'.

Documents cited or considered relevant

D1 : US 20150126720 A1 (PRAKASH THAZHA P et al.) 07 May 2015 ^[1]
Category: **X** Claims: 1-155, 157

^[1] Cited in WO 2017079739

Special categories of cited documents:

X: The claimed invention cannot be considered novel under [subsection 7\(1\)](#) in light of the document and/or cannot be considered to involve an inventive step under [subsection 7\(2\)](#) of the Act in light of the common general knowledge considered together with the document.

Novelty and inventive step

4 Claim 1 is not novel and lacks an inventive step when compared to D1. Claim 1 is directed to the oligomeric compound ISIS 681257 for use in treating or preventing a disease or condition in a human, wherein the treatment comprises administering not more than 500mg of the compound to a human during a dosing period. The claim is construed as defining the compound as being merely suitable for such a use. Given there is no unit dose, dosing frequency or mention of dosage per kilogram or the like, any amount of of ISIS 681257 will be inherently suitable and anticipate the claim. D1 discloses ISIS 681257. Note that in the event proposed amendments provide actual limitations to the dosages being less than 500mg, D1 will nonetheless anticipate the claim. Based on 8 week old mice weighing about 17 grams, the dosages provided in tables 93, 94, 111b and 119 in the range of 0.3-10 mg/kg fall within the amount of less than 500mg.

Claim 113 is not novel and lacks an inventive step when compared to D1 for similar reasons in that it discloses ISIS 681257 compositions administered to 8 week old mice in a dose less than 125mg.

Claim 155 is not novel and lacks an inventive step when compared to D1, again for similar reasons in that the dosages are less than 500mg and are disclosed as being for use in humans.

Please see the entire document, in particular the abstract and paragraphs [17], [18], [23], [52], [188] and [219], tables 93, 94, 111b and 119 and Example 89.

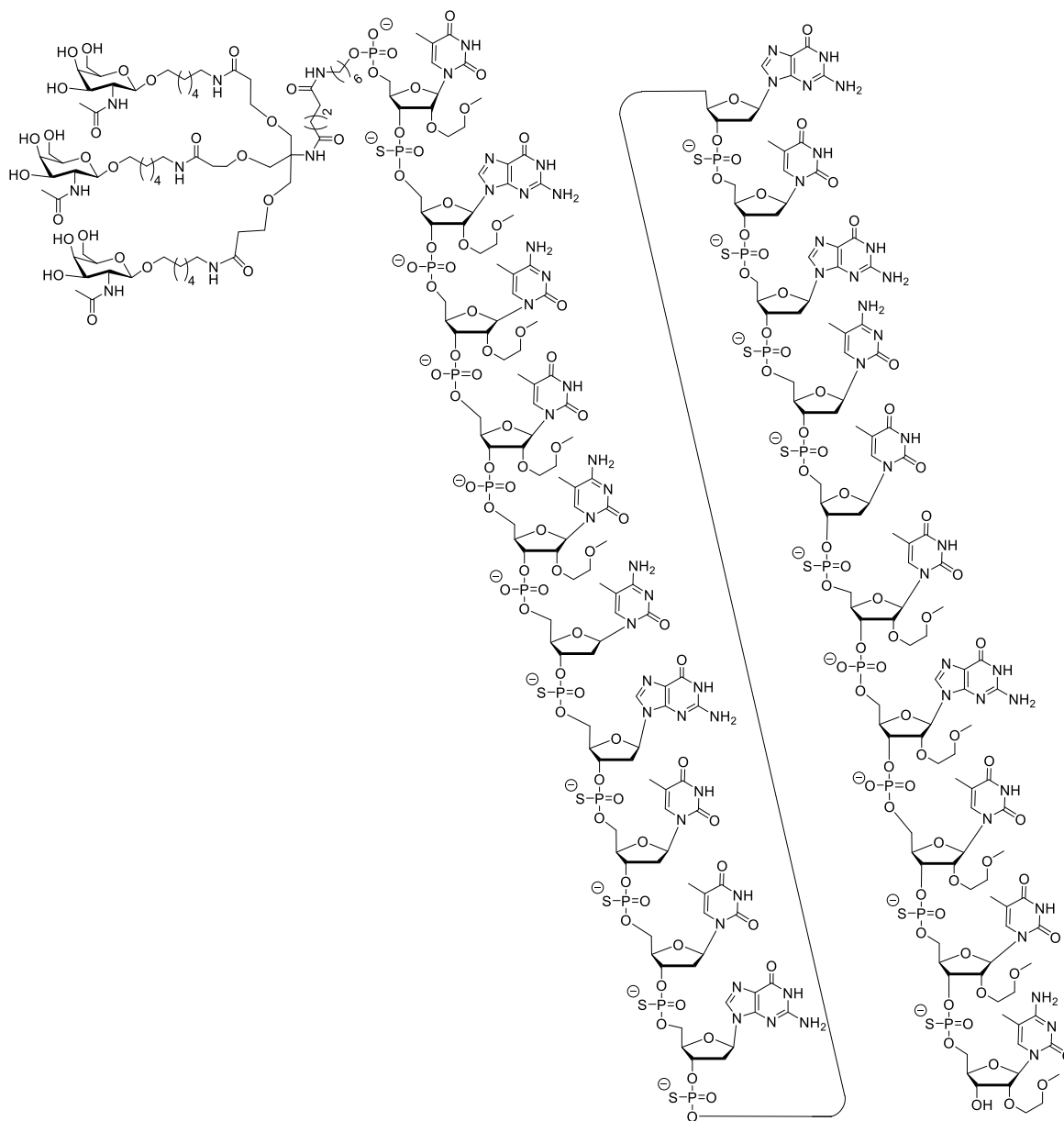
Furthermore, I have considered each of the appended claims 2-112, 114-154 and 157. Each of these claims is not considered to make any patentable contribution over the teachings of D1. The relevant features of these claims are either disclosed or would be considered obvious by the skilled artisan and which therefore cannot contribute to providing novelty or an inventive step. For example, pharmaceutical compounds are routinely formulated in sterile liquids for injection as required by claim 100, and pharmaceutical products are routinely provided in multiple dosage packaging, vials and syringes as required by claims 150-154.

Please also note that many claims have optional features which are not construed as limiting.

END OF REPORT

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

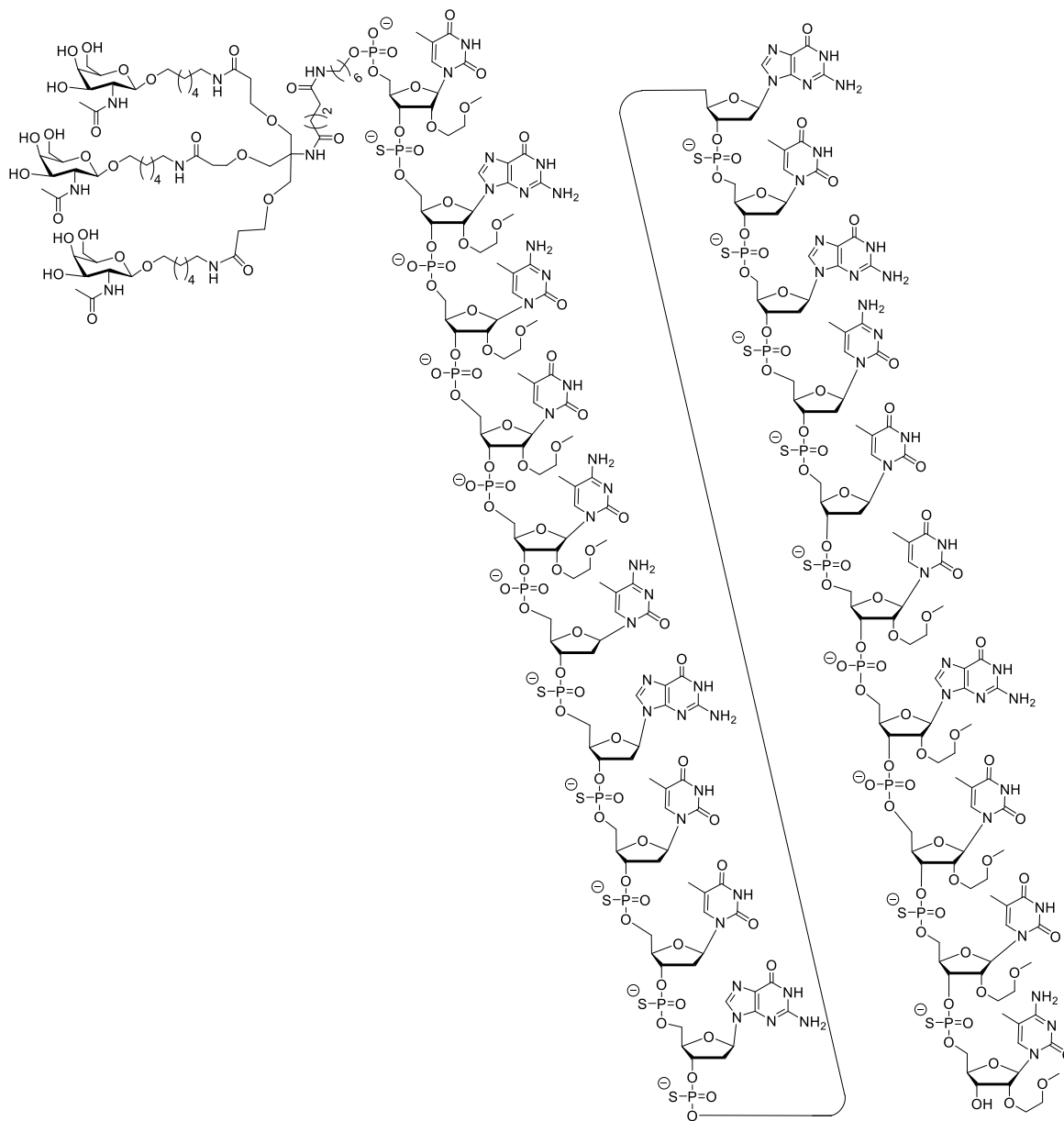
1. A method for treating or preventing a disease or condition related to the modulation of apolipoprotein(a) expression in a human comprising administering 75mg to 85mg of an oligomeric compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the human during a dosing period, wherein the oligomeric compound has the following structure :



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The method according to claim 1, comprising administering 80mg of the oligomeric compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the human during the dosing period.
3. The method according to claim 1 or claim 2, wherein the dosing period is one month.
4. The method according to any one of claims 1-3, wherein the oligomeric compound is a sodium salt.
5. The method according to any one of claims 1-4, wherein the disease or condition is cardiovascular disease.
6. The method according to any one of claims 1-5, wherein the human is at enhanced risk for cardiovascular events due to chronically elevated plasma Lp(a) levels.
7. The method according to any one of claims 1-6, wherein the disease or condition is selected from calcific aortic valve stenosis with elevated Lp(a), elevated cardiovascular risk with elevated Lp(a), recurrent cardiovascular events with elevated Lp(a), or one or more symptoms of a cardiovascular disease or disorder associated with elevated Lp(a).
8. The method according to any one of claims 1-7, wherein the administering of the oligomeric compound is by injection.
9. The method according to claim 8, wherein the administering of the oligomeric compound is by subcutaneous injection.
10. The method according to claim 8 or claim 9, wherein the oligomeric compound is formulated in a sterile liquid and optionally wherein each unit dose of the oligomeric compound is not more than 1 mL of the sterile liquid.
11. The method according to claim 10, wherein each unit dose of the oligomeric compound is not more than 0.25 mL of the sterile liquid.
12. The method according to claim 10, wherein each unit dose of the oligomeric compound is not more than 0.2 mL of the sterile liquid.
13. The method according to any one of claims 10 to 12, wherein:
 - a) the sterile liquid is water
 - b) the sterile liquid is a physiologically compatible buffer
 - c) the sterile liquid is water with a sodium phosphate buffer, or
 - d) the sterile liquid is water with a sodium phosphate buffer and sodium chloride.

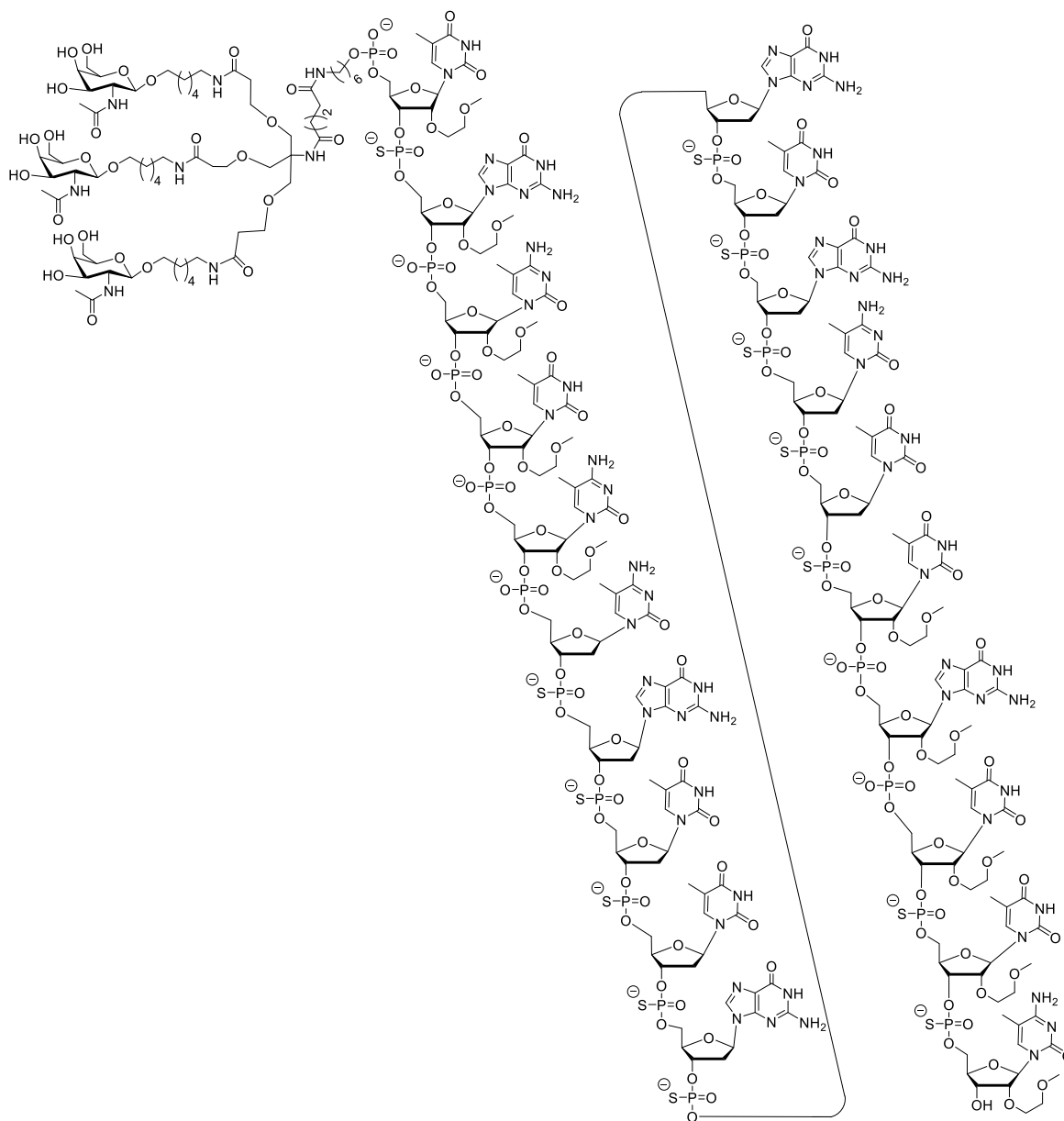
14. A pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents, wherein the oligomeric compound has the following structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and wherein the pharmaceutical composition contains 75mg to 85mg of the oligomeric compound or a pharmaceutical acceptable salt thereof.

15. The pharmaceutical composition according to claim 14, wherein the composition comprises 80mg of the oligomeric compound or a pharmaceutical acceptable salt thereof.

16. The pharmaceutical composition according to claim 14 or 15, wherein the oligomeric compound is formulated as a sodium salt.
17. The pharmaceutical composition according to any one of claims 14-16, wherein the composition is formulated for administration to a human by injection.
18. The pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the oligomeric compound is formulated in a sterile liquid and the composition is not more than 1 mL of the sterile liquid.
19. The pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.25 mL of the sterile liquid.
20. The pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.2 mL of the sterile liquid.
21. The pharmaceutical composition according to any one of claims 18 to 20, wherein:
 - a) the sterile liquid is water,
 - b) the sterile liquid is a physiologically compatible buffer
 - c) the sterile liquid is water with a sodium phosphate buffer, or
 - d) the sterile liquid is water with a sodium phosphate buffer and sodium chloride.
22. Use of an oligomeric compound in the manufacture of a medicament for treating or preventing a disease or condition related to the modulation of apolipoprotein(a) expression in a human wherein the medicament comprises 75mg to 85mg of an oligomeric compound or a pharmaceutical acceptable salt thereof and wherein the oligomeric compound has the following structure :



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The use according to claim 22, wherein the medicament comprises 80mg of the oligomeric compound or a pharmaceutical acceptable salt thereof.
24. The use according to claim 22 or claim 23, wherein the oligomeric compound is a sodium salt.
25. The use according to according to any one of claims 22 to 24, wherein the disease or condition is cardiovascular disease.

INFORMAL TRANSLATION OF THE PRELIMINARY OFFICE ACTION

“Technical Opinion

This office action is based on Article 35, items I and IV, of Law # 9279 of 1996 (IP Law) in conformity with resolution INPI/PR no.241/19 of July 03, 2019.

The subject matter corresponding to the present application has already been analysed by Patent Offices in other countries. The attached search report contains the main cited prior art documents.

According to Article 36 of the IP law, the Applicant should submit a response to the prior art references cited in the search report, amending the set of claims aiming to adjust it to these cited prior arts, and/or submit technical arguments on the relevance of the cited documents.

It should be emphasized that the scope of the claim set to be submitted should not broaden the matter as initially claimed, according to Resolution # 93/2013 of June 10, 2013 which provides for the applicability of Article 32 of the IP Law. The provisions of Article 25 of the IP Law, Normative Instructions # 30/2013 and 31/2013 of December 04, 2013 as well as the examination Guidelines should be observed. Likewise, care should be taken to ensure that the claimed matter is not in conflict with the prohibitions of Articles 10 and 18 of the IP Law.

It is recommended that the Applicant submits, together with the amendments to the claim set, pages indicating the performed changes, as well as new pages of the specification, abstract and drawings correcting possible clerical mistakes and typos.

In case the amendments on the claim set increase the number of claims in relation to the claim set for which the examination was requested, the examination fee shall be supplemented, in the amount relating to the excess claims, through service Code 800, based on the current Schedule of official fees.

If the Applicant submits a set of claims not adjusted in view of the prior art cited as impeditive to the patentability of the invention and the argumentation is not considered to be relevant, the application will be rejected.

The Applicant shall respond the office action by the payment of official fees under Code 207 within 90 (ninety) days from the date of publication in the IP Gazette, under penalty of the definitive shelving the application according to Article 36, § 1º, of the IP Law.

The office action should be notified under Code 6.21.”



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

RELATÓRIO DE BUSCA

N.º do Pedido: BR112018003291-3 **N.º de Depósito PCT:** US2016/060816
Data de Depósito: 07/11/2016
Prioridade Unionista: US 62/252,392 (06/11/2015)
Depositante: IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
Inventor: NICHOLAS J. VINEY; RICHARD S. GEARY; YANFENG WANG;
ZHENGRONG YU; RUDY GUNAWAN
Título: “Modulando a expressão da apolipoproteína (a) ”

1 - CLASSIFICAÇÃO **IPC** A61K 31/00 (1974.07), C12N 15/00 (1980.01), C12N
15/11 (1990.01), C12N 15/113

CPC

2 - FERRAMENTAS DE BUSCA

<input type="checkbox"/> EPOQUE	<input checked="" type="checkbox"/> ESPACENET	<input type="checkbox"/> PATENTSCOPE	<input checked="" type="checkbox"/> CCD
<input type="checkbox"/> DIALOG	<input type="checkbox"/> USPTO	<input type="checkbox"/> SINPI	_____
<input type="checkbox"/> CAPES	<input type="checkbox"/> SITE DO INPI	<input type="checkbox"/> STN	_____

3 - REFERÊNCIAS PATENTÁRIAS

Número	Tipo	Data de publicação	Relevância *
US2015126720	A1	07/05/15	N, I
*US 2015126719	A1	07/05/15	-
*WO 2015168589	A2	05/11/15	-
# US 9145558	B2	29/09/15	-
# US 9163239	B2	20/10/15	-
# US 9181550	B2	10/11/15	-
# WO 2014184973	A1	20/11/14	-
# WO 2010141511	A2	08/12/10	-
# WO 2015168635	A2	05/11/15	-
# WO 2015168532	A2	05/11/15	-
# WO2013177468	A2	28/11/13	-
# WO2013173789	A2	21/11/13	-

4 - REFERÊNCIAS NÃO-PATENTÁRIAS

Autor/Publicação	Data de publicação	Relevância *
------------------	--------------------	--------------

- SOTIRIOS TSIMIKAS ET AL, "Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study", LANCET, AMSTERDAM, NL, (20151001), vol. 386, no. 10002, doi:10.1016/S0140-6736(15)61252-1, ISSN 0140-6736, pages 1472 - 1483, XP055535698 [A] 1-15 * the whole document *	01/10/15	A
---	----------	---

Observações: – As anterioridades foram apontadas pelos documentos da família EP3370708, podendo ser encontradas em <http://ccd.fiveipoffices.org/CCD-2.2.0/html/viewCcd.html?num=EP20160863162&format=epodoc&type=application>

*As anterioridades foram apontadas pelo documento da família WO2016US60816 (ver CCD)

#As anterioridades foram apontadas pelo documento da família US201615772649 (ver CCD)

Rio de Janeiro, 5 de agosto de 2020.

Nilda de Moraes Silva
Pesquisador CIII/ Mat. Nº 1316871
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-I
Deleg. Comp.-Port. INPI/DIRPA Nº 002/11

* Relevância dos documentos citados:

A documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância;

N documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova quando o documento é considerado isoladamente;

I documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada dotada de atividade inventiva ou de ato inventivo quando o documento é considerado isoladamente

Y documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada dotada de atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um;

PN documento patentário, publicado após a data de depósito do pedido em exame, ou da prioridade requerida para o pedido em exame, cuja data de depósito, ou da prioridade reivindicada, é anterior a data de depósito do pedido em exame, ou da prioridade requerida para o pedido em exame; esse documento patentário pertence ao estado da técnica para fins de novidade, se houver correspondente BR, conforme o Art. 11 §2.º e §3.º da LPI.



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

PARECER

N.º do Pedido: BR112018003291-3 **N.º de Depósito PCT:** US2016/060816
Data de Depósito: 07/11/2016

Esta exigência está sendo realizada com base no Art. 35, incisos I e IV, da Lei nº 9.279, de 1996 (LPI), em conformidade com a Resolução INPI/PR N° 241/19, de 03/07/2019.

A matéria correspondente ao presente pedido foi objeto de análise em outros Escritórios de patentes. O relatório de busca em anexo contém os principais documentos de anterioridades citadas.

De acordo com o Art. 36 da LPI, o depositante deve manifestar-se quanto aos documentos do estado da técnica citados no relatório de busca, modificando o quadro reivindicatório do pedido, de forma a adequá-lo a estes documentos, e/ou apresentar argumentação a respeito da pertinência destes documentos.

Ressalta-se que o quadro reivindicatório a ser apresentado não deverá ampliar a matéria inicialmente reivindicada, conforme a Resolução 93/2013, de 10/06/2013, que dispõe sobre a aplicabilidade do Art. 32 da LPI. Deve-se atentar para o disposto no Art. 25 da LPI, nas Instruções Normativas 30/2013 e 31/2013, de 04 de dezembro de 2013, e nas Diretrizes de Exame de Patentes vigentes. Do mesmo modo, deve-se atentar para que a matéria reivindicada não venha a incidir nos Artigos 10 e 18 da LPI.

Recomenda-se ao depositante apresentar, juntamente à reformulação do quadro reivindicatório, as vias indicando as modificações realizadas, assim como novas vias do Relatório Descritivo, Resumo e Desenhos, corrigindo possíveis erros de tradução ou digitação.

No caso da adequação do quadro reivindicatório implicar no aumento do número de reivindicações em relação ao quadro reivindicatório para o qual foi requerido o exame, a guia de requerimento de exame deverá ser complementada, no valor referente às reivindicações excedentes por meio de uma GRU de código 800, com base nos valores atuais da tabela de retribuição.

Caso o depositante apresente em sua manifestação um quadro reivindicatório não adequado às anterioridades citadas como impeditivas à patenteabilidade, nem argumentações quanto aos requisitos de patenteabilidade, o pedido será indeferido.

BR112018003291-3

O depositante deve responder à exigência formulada neste parecer por meio do serviço de código 207 em até 90 (noventa) dias, a partir da data de publicação na RPI, sob pena do arquivamento definitivo do pedido, de acordo com o Art. 36 § 1º da LPI.

Publique-se a Exigência Preliminar (6.21).

Rio de Janeiro, 5 de agosto de 2020.

Nilda de Moraes Silva
Pesquisador CIII/ Mat. Nº 1316871
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-I
Deleg. Comp.-Port. INPI/DIRPA Nº 002/11



Resolución de notificación de la respuesta pericial (ley nueva)

Santiago, 21/07/2020

Tipo / Nro Solicitud: Patente de invención PCT / **2018 - 001221**

Fecha de solicitud: 04/05/2018

**Título: USO DE COMPUESTO OLIGOMÉRICO PARA MODULAR LA
EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (a)**

Titular: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.

Representante: ESTUDIO CAREY

Téngase por evacuada la respuesta del perito.

Confírese un plazo de 60 días al solicitante para formular observaciones.

Resolución notificada por el Estado Diario con esta fecha.

Resolución firmada por quien se encuentra en el ejercicio del cargo de Conservador de Patentes en su calidad de titular o subrogante.

DGJ



PRESENTADO POR SISTEMA DE GESTIÓN DE PERITOS INTERNET

USO EXCLUSIVO DE INAPI

Número de Escrito:	P.E.2020.9660
Número de solicitud	201801221
Fecha de Presentación	15-07-2020 08:43

RESPUESTA PERICIAL

SOLICITUD

Número	201801221
Tipo	Patente de Invención
Título	MODULAR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (a)

SOLICITANTE

Nombre o Razón Social	IONIS PHARMACEUTICALS, INC.
-----------------------	-----------------------------

REPRESENTANTE


Nombre o Razón Social	LUIS FELIPE CLARO SWINBURN
-----------------------	----------------------------

PERITO

Rut:	10661322-2
Nombre:	Santander Araya Erubiel Alex
Email:	Eribiel.Santander@patentes-inapi.cl

El presente documento ha sido presentado por Internet y suscrito electrónicamente por el solicitante individualizado precedentemente, de acuerdo a lo establecido en el Art.3, de la Ley N° 19.799 sobre Documentos Electrónicos, Firma Electrónica y Servicios de certificación de dicha firma, y su Reglamento, contenido en el Decreto Supremo N°181, de 2002, del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo.

Todos los documentos que eventualmente se acompañen con la presente anotación, tendrán carácter de copia simple. Sin perjuicio de ello, en caso de que dichos documentos se hagan valer como medio probatorio, deberá estarse a lo dispuesto en el Art. 5 de la Ley N° 19.799. así, harán plena prueba de documentos públicos suscritos con Firma Electrónica Avanzada de conformidad al Art. 342, N°6 del CPC; los documentos privados suscritos por su Titular con Firma Electrónica Avanzada, y los documentos suscritos por un Notario, conforme al Auto Acordado de la Corte Suprema, de 13 de octubre de 2006. Sobre uso de Firma electrónica por Notarios, Conservadores y Archiveros Judiciales. Los documentos electrónicos suscritos con Firma Electrónica Simple, tendrán el valor probatorio en conformidad a las reglas generales.

	RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	---	--

1 SOLICITANTE: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.	FECHA SOLICITUD: 04.05.2018
2 REPRESENTANTE DEL SOLICITANTE: LUIS FELIPE CLARO SWINBURN	

3 TÍTULO
"USO DEL COMPUESTO OLIGOMÉRICO ISIS 681257 PARA TRATAR ENFERMEDAD O CONDICION CARDIOVASCULAR CON ELEVADO CON LP(A)"

4 RESUMEN
<p>El documento en estudio revela el uso de del compuesto ISIS 681257 dirigido a apolipoproteína (a) [apo(a)]. En determinadas modalidades, el uso de este compuesto oligomérico dirigidos a apo(a) permite disminuir, tratar, prevenir o mejorar enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con apo(a) y/o Lp(a). Determinadas enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con apo(a) y/o Lp(a) incluyen enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos pueden ser tratadas con el uso de ISIS 681257 o pueden ser utilizadas para tratar trastornos o afecciones en un individuo que lo necesita.</p>

5 ÁREA TÉCNICA
Biotecnología

6 PERITO EXAMINADOR
Erubiel Alex Santander Araya

7 RESULTADO DEL EXAMEN PERICIAL
Con Observaciones

8 PRIORIDADES
06.11.2015 US 62/252,392

9 ESTE INFORME SE BASA EN LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN PRESENTADA
HOJA TÉCNICA PRESENTADA: 04.05.2018
REIVINDICACION(ES): <u>1-24</u> presentada con fecha: <u>15.06.2020</u>

10 AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL
AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA: NO
AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL DE LAS REIVINDICACIONES: NO
AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL DE LAS FIGURAS: NO



10 AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL (Continuación)

FALTA DE SUFICIENCIA TÉCNICA: OTRA

SUFICIENCIA TECNICA

El inventor apporto 4 formas predilectas,

Ejemplo 1 ; ensayo clínico con ISIS 681257:

Un estudio en fase 1 con pacientes sanos con elevada concentración de Lp(a) para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) después de la administración de dosis simples y múltiples de ISIS 681257. Se utilizaron soluciones del Fármaco del estudio ISIS 681257 (100 mg/mL, 0.8 mL) y fueron administradas el ISIS 681257 o placebo con enmascaramiento como una inyección subcutáneas. Los sujetos que participaron en el estudio se dividieron en 2 brazos del tratamiento: Dosis ascendente única (SAD), o dosis ascendente múltiple (MAD).

Se monitorearon los sujetos por 90 días. El análisis de las muestras de suero exhibió reducciones en los niveles de Lp(a) dependientes de la dosis después de una única dosis de ISIS 681257 medidas a los días 2, 4, 8, 15 y 30 post-tratamiento. Véase las tablas 2 a tabla 5 donde se exhiben los resultados de dosis ascendente única y dosis ascendente múltiple.

Ejemplo 2 Regímenes de dosificación:

Se llevó a cabo un modelo basado en los resultados del ensayo clínico de fase 1 para evaluar los regímenes de dosificación clínica óptimos para ISIS 681257.

Los regímenes de dosificación semanal previstos se muestran en las Figuras 1A-C (20, 30 y 40 mg de ISIS 681257 respectivamente).

Los regímenes de dosificación mensual previstos se muestran en las Figuras 2A-B (60 y 80 mg de ISIS 681257 respectivamente). Una alternativa de regímenes de dosificación mensual es la dosificación cada dos meses mostrada en la Fig. 3. Un modelado del efecto sobre Lp(a) de la administración de ISIS 681257 a dosis de 80 mg cada 2 meses.

Otra alternativa es la dosificación trimestral Fig.4. del régimen de dosificación trimestral previsto. Un cuadro muestra un modelado del efecto sobre Lp(a) de la administración trimestral de ISIS 681257 a dosis de 80 mg.

Ejemplo 3 Otros regímenes de dosificación; (Modelaciones)

Se llevó a cabo un modelado adicional para evaluar los regímenes de dosificación clínica óptimos para ISIS 681257.

Dosificación semanal: Los cuadros muestran como un modelado del efecto sobre Lp(a) de la administración semanal de ISIS 681257 a dosis de 5 mg (Fig. 6A), 10 mg (Fig. 6B), 20 mg (Fig. 6C) y 30 mg (Fig. 6D).

Dosificación mensual: Se muestran muestran como un modelado del efecto sobre Lp(a) de la administración mensual de ISIS 681257 a dosis de 20 mg (Fi. 5A), 40 mg (Fig. 5B), 60 mg (Fig. 5C) y 80 mg (Fig.5D).



RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
NÚMERO:
201801221

10 AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL (Continuación)

FALTA DE SUFICIENCIA TÉCNICA: OTRA (Continuación)

Ejemplo 4 Un estudio de fase 2, aleatorio, doble, con placebo con escalonamiento de la dosis de ISIS 681257 administrado subcutáneamente a pacientes con hiperlipoproteinemia(a) y enfermedad cardiovascular establecida (CVD) .

Se diseñó un estudio para evaluar la eficacia de diferentes dosis y regímenes de dosificación de ISIS 681257 para la reducción de los niveles de Lp(a) en plasma de pacientes con hiperlipoproteinemia(a) y enfermedad cardiovascular establecida (CVD). Las dosis para los pacientes *pueden ser* de 10 mg o 20 mg de ISIS 681257 administrados una vez por semana a través de inyección subcutánea durante hasta 52 semanas. Las dosis adicionales para los pacientes *pueden ser* de 20 mg, 40 mg o 60 mg administrados una vez cada 4 semanas a través de inyección subcutánea durante hasta 13 administraciones

Los ejemplos 2 a 4 no pueden ser considerados como resultados empíricos porque son modelaciones de resultados esperados, son expectativas de posibles resultados que no presentan suficiencia técnica.

En resumen, luego de considerar la unidad de invención, la suficiencia técnica, la mejor ejemplificación en el contexto de los inventos determinados y el curso de esta solicitud en el capítulo internacional, este perito analizará **el uso** de un compuesto oligomérico, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, en donde:

1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico (1) al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y en donde en donde la enfermedad o condición se selecciona a partir de estenosis de válvula aórtica calcificada con Lp(a) elevada, riesgo cardiovascular elevado con Lp(a) elevada, eventos cardiovasculares recurrentes con Lp(a) elevada, o uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardiovascular asociada con Lp(a) elevada, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura (1):


Es parte de la unidad inventiva es el uso de un rango comprendido entre 75 y 100mg del compuesto oligomérico ISIS 681257 de la estructura (1) y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, la vía de administración, el volumen del líquido estéril y su identidad y reducción de la concentración de Lp(a) en plasma en ayuno en el humanos.

Por tanto, se evidencia que la solicitud provee información suficiente para que cualquier técnico interesado, pueda reproducir cualquiera de los inventos determinados en la unidad de invención.

EL PLIEGO DE LA SOLICITUD 2018001221 EN SUS CLÁUSULAS 1 A 22, CUMPLE LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 31 Y 43 BIS DE LA LEY 19.039.-

11 PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD

- 1 La copia de prioridad(es) ha sido presentada dentro de plazo (Art 34 Ley y 60 Reg), difiere de lo solicitado en Chile, pero sustenta lo reivindicado en la solicitud.

	RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
--	---	--

11 PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD (Continuación)**Pronunciamiento sobre la Prioridad**

CL2018001221 presenta prioridad de Estados Unidos US62/252,392 de fecha 06 de noviembre 2015

Fechas:

La solicitud CL2018001221, presentada con fecha 04 de mayo de 2018 corresponde a la entrada en fase nacional de la solicitud internacional WO/2017/079739, la cual se presentó con fecha 11 de Mayo de 2017. De acuerdo a lo anterior, se puede establecer que el solicitante cumplió el plazo para reclamar cualquiera de las prioridades invocadas según Convenio de Paris (12 meses), y la solicitud fue presentada a fase nacional dentro del plazo establecido (30 meses) por la ley.

Fondo:

La prioridad US62/252,392 se refiere, en general, a un método para tratar una enfermedad o condición humana, especialmente aquellos individuos que presentan un riesgo de padecer un evento cardiovascular debido a levada concentracion plasmatica de Lp(a), el método comprende la administración de un compuesto oligomérico con grupos conjugados. La prioridad contiene 116 reivindicaciones, 4 figuras y 2 formas de llevar a cabo la invención. El contenido de la prioridad, sustentan las reivindicaciones de la solicitud en estudio. Se puede concluir que la prioridad sustenta lo reivindicado en forma y fondo, y su contenido es similar al contenido de la solicitud 2018001221 en Chile.

De acuerdo a lo expuesto, el contenido del pliego de la solicitud nacional CL2018001221 está sustentado en la materia descrita en el documento US62/252,392 de fecha 06.11.2015, por lo anteriormente expuesto la prioridad es valida.

12 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES

NÚMERO DE REIVINDICACIONES PRESENTADAS: 24



12 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES (Continuación)

PRONUNCIAMIENTO GENERAL DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DEL PLIEGO REIVINDICATORIO: (Fecha 15.06.2020)

El nuevo pliego consta de 24 cláusulas, la reivindicaciones 1 y 23 son las cláusulas independientes. Las demás cláusulas están vinculadas a las cláusulas independiente en forma de cascada o en forma múltiple y son referidas a un método (uso), un producto (composición y dispositivos).

Análisis de las reivindicaciones 1 y dependientes 2-22;

Este grupo reivindicatorio divulga el uso de un compuesto oligomérico denominado ISIS 681257 y sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, en donde:

1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y se revelan detalles la estenosis de válvula calcificada con Lp(a) aórtica, la identidad de las condiciones tratadas por ISIS 681257, de la siguiente formula

Las reivindicaciones dependientes divulgan especificaciones de uso, por ejemplo:


- el tratamiento no más de 100 mg del compuesto oligomérico al humano durante el período de dosificación; y (ii) el período de dosificación es un mes; y (iii) el tratamiento comprende administrar no más de una dosis unitaria al humano durante el período de dosificación. (Reiv 2-4)
- porque el humano tiene un mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares debido a niveles de Lp(a) en plasma elevados, y la administración es a humanos en forma subcutánea. (Reiv 5-7)
- características de uso referidas al volumen de líquido estéril y su identidad (Reiv. 8-17) El uso del compuesto que compuesto oligomérico está presente en una concentración de 100 mg/mL en una solución de 0,8 mL.(Reiv. 18)
- El uso del compuesto, ya que al administrar el compuesto o la composición a un humano reduce la concentración de Lp(a) en plasma en ayuno en el humano en al menos 50%-85%, cuando la concentración de Lp(a) en plasma en ayuno en
- el humano se mide en el inicio y el fin del período de dosificación. (Reiv. 19-22)

Análisis de las reivindicaciones 23 y dependiente 24,

Este grupo reivindicatorio divulga **una composición farmacéutica** que comprende un compuesto oligomérico y uno o más portadores, diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 y en donde la composición contiene no más 75 y 85 mg del compuesto oligomérico, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura del compuesto de la R1, se mencionan la identidad de los excipientes, y la composición comprende 80mg del compuesto activo.

UNIDAD DE INVENCION

El documento en estudio presenta un nuevo pliego de 24 cláusulas, este divulga el uso un compuesto oligomérico denominado genéricamente ISIS 681257, el que permite preparar un medicamento, el cual se utiliza para tratar una enfermedad humana.

	<p>RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION</p>	<p>SOLICITUD NÚMERO: 201801221</p>
---	--	---

12 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES (Continuación)

Las reivindicaciones 1-22 se refieren al uso de un compuesto oligomérico que es ISIS 681257, que permite preparar un medicamento para tratar una enfermedad o condición humana. En donde el tratamiento comprende administrar no más de 100mg del compuesto (1), durante un periodo de dosificación de 1 mes. A continuación, las cláusulas 23 a 24 divulgan una composición farmacéutica comprende un compuesto oligomérico y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 y en donde la composición farmacéutica contiene 80 mg del compuesto oligomérico, y en donde ISIS 681257 tiene estructura(1).

Se desprende entonces que la unidad técnico inventiva que da cohesión al pliego es:

Uso de un compuesto oligomérico, porque el compuesto oligomérico es ISIS 681257, y sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, en donde:


1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico (1) al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y en donde en donde la enfermedad o condición se selecciona a partir de estenosis de válvula aórtica calcificada con Lp(a) elevada, riesgo cardiovascular elevado con Lp(a) elevada, eventos cardiovasculares recurrentes con Lp(a) elevada, o uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardiovascular asociada con Lp(a) elevada, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura (1):

Es parte de la unidad inventiva es el uso de un rango comprendido entre 75 y 100mg del compuesto oligomérico ISIS 681257 de la estructura (1) y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, la vía de administración, el volumen del líquido estéril y su identidad y reducción de la concentración de Lp(a) en plasma en ayuno en el humanos.

EL PLIEGO DE LA SOLICITUD COMPRENDIDO EN LAS CLÁUSULAS 1-22, DE LA SOLICITUD 2018001221 TIENE UNIDAD DE INVENCION. POR TANTO, CUMPLE LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 40 Y 44 DEL REGLAMENTO DE LA LEY 19.039

13 EVALUACIÓN AL CONTENIDO DE LA HOJA TÉCNICA

#	OBSERVACIONES A LA HOJA TÉCNICA
1	Modificar el título

	RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	---	--

13 EVALUACIÓN AL CONTENIDO DE LA HOJA TÉCNICA (Continuación)**HOJA TÉCNICA****Título**

Se invita al inventor a proveer una nueva hoja técnica que comprenda el título de este informe que identifica de mejor forma la invención.”

Resumen

El documento en estudio revela el uso de del compuesto ISIS 681257 dirigido a apolipoproteína (a) [apo(a)]. En determinadas modalidades, el uso de este compuesto oligomérico dirigidos a apo(a) permite disminuir, tratar, prevenir o mejorar enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con apo(a) y/o Lp(a). Determinadas enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con apo(a) y/o Lp(a) incluyen enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos pueden ser tratadas con el uso de ISIS 681257 o pueden ser utilizadas para tratar trastornos o afecciones en un individuo que lo necesita.

14 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA

Sin observaciones del perito

15 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS FIGURAS

Sin observaciones del perito



RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
NÚMERO:
201801221

16 ANÁLISIS PERICIAL

ANÁLISIS DE NOVEDAD

ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO (Art 35 de la ley 19039)

Documento en análisis:

El documento en análisis revela el uso el uso de un compuesto oligomérico, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 y sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, en donde:

1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico (1) al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y en donde en donde la enfermedad o condición se selecciona a partir de estenosis de válvula aórtica calcificada con Lp(a) elevada, riesgo cardiovascular elevado con Lp(a) elevada, eventos cardiovasculares recurrentes con Lp(a) elevada, o uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardiovascular asociada con Lp(a) elevada, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura (1):

El uso de un rango comprendido entre 75 y 100mg del compuesto oligomérico ISIS 681257 de la estructura (1) y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, la vía de administración, el volumen del líquido estéril y su identidad y reducción de la concentración de Lp(a) en plasma en ayuno en el humanos.

Documento más cercano del arte

El documento D01 es considerado más cercano en el estado del arte. El documento D01 revela compuestos oligonucleótidos los cuales presentan grupos conjugados dirigidos para interactuar con apolipoproteína A (Apo A). En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos que se relacionan a la apolipoproteína blanco y se encuentran conjugados con N-acetilgalactosamina. También en D01 se divulga los compuestos oligoméricos los cuales son utilizados para disminuir la concentración de ApoA , de esta forma trata, prevenir, o aminorar enfermedades relacionadas, desordenes o condiciones relacionadas con apo(a) o Lp(a).

D01 divulga el compuesto oligomérico que sirve para disminuir la concentración de ApoA, es la misma sustancia (ISIS681257) (0052, 00261, 01230; tablas 93, 94, 106, 107, 111, 118 y 119) y aplicado de la misma forma.

D01 revela las condiciones por las cuales se satisface que compuesto oligomérico ISIS 681257 se administra no más de 100 mg durante el período de dosificación. También en D01 cumple la condición de la reivindicación 1 que el periodo de tratamiento se realice en un periodo menor de un mes. Es decir, D01 revela el mismo compuesto, el mismo objetivo, las mismas concentraciones, la forma de administrar el compuesto y tiempo de tratamiento.

Diferencias entre en el documento en estudio y D2

La primera diferencia es que todos los tratamientos realizados en D01 se realizan en un modelo murino, no en humanos, y la segunda gran diferencia es que en D01 no se indica el uso de compuesto activo y en qué dosis es pertinente para un tratamiento en humanos

Efecto Técnico causado por la diferencia

Este perito ha encontrado un efecto técnico inesperado en la solicitud en estudio.



RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
NÚMERO:
201801221

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

Problema Técnico resuelto por el documento en estudio.

El problema que resuelve la invención finalmente puede esta relacionado con proporcionar un un régimen de dosis para ISIS 681257 para terapias en humanos.

Obviedad de la invención

La solución propuesta por el documento en estudio es considerada obvia en algunas de sus cláusulas, lo anterior a partir del análisis del estado del arte e incluso analizando los documentos D1 o D4 en forma dependiente.


El arte previo no divulga el uso del oligonucleótido (1) en humanos a las dosis indicadas. Por lo que las reivindicaciones 1-22, son novedosas.

Respecto de la formulación, se constata que no se encuentra un rasgo especial o inesperado en la formulación (Reiv. 23 y 24 del documento en estudio), de hecho la formulación no contienen una característica distinguible que hace posible la administración a humanos a través de inyección. En D01 se enseña la misma composición farmacéutica, y se señala explícitamente que puede utilizarse en humanos y existen gran numero de modalidades inyectables reveladas por D01(0017, 0201, 0221, 0562, 0888, 0891, 0903), por lo que la composición no puede ser considerada como inventiva, de hecho no es novedosa las reivindicaciones 23 y 24.

El experto en la área técnica puede sentirse alentado a extrapolar los resultados encontrados en D01, que también señala que puede ser utilizada en humanos, además D01 demuestra que la composición reduce la concentración de Lp(a) en plasma en el humano en al menos 50 %. El experto puede inferir las dosis utilizadas en D01. Sin embargo, dada los datos aportados por el inventor se considerara que el uso de las dosis reveladas en el arte previo pueden ser irrelevantes y no efectivas o farmacéuticamente no eficientes en humanos, ya que la eficiencia de dosis en humanos muchas veces no se corresponden necesariamente a las proporciones utilizadas en modelos murinos, al menos referido a oligonucleótidos. Este perito agradece la demostración del inventor al respecto.

Si el experto conociera el efecto de ISIS 681257 en humanos a partir de D01 o a través de lo divulgado en D04, en donde los componentes no conjugados logran un efecto real de disminución de Apo (a) utilizando 600 mg del oligonucleótido ISIS 681257 en un mes. Sin embargo, que el compuesto de la invención (ISIS 681257) en una sola dosis de 80mg en un mes logra una disminución 78,6%. Debido a esta sorprendente acción y a la potencia evidenciada, este perito estima que las reivindicaciones directamente relacionadas con el uso terapéutico, 1-22, involucran una actividad inventiva. Las reivindicaciones anteriores se consideran inventivas incluso en combinación de los documentos D04 con D01. Ya que D01 no parece medir niveles de Lp (a) pero solo exhibe niveles de Apo (a). Segundo, como se mencionó anteriormente, aunque se observan diferencias muy significativas entre ISIS 494372 vs ISIS 681257 (tabla 93 de D04), los ratones fueron tratados una vez por semana y las dosis en modelos murinos no pueden traducirse directamente a dosis humanas. Por lo tanto, el experto no puede inferior el uso del compuesto activo en las concentraciones dadas en el documento en estudio, de esta forma las reivindicaciones 1-22 son inventivas en vista de D04 en combinación de D01.

En vista de la conclusión anterior, la presente solicitud cumple los requisitos del artículo 35 de la LPI, y el objeto de la reivindicación 1 y las reivindicaciones2 a 22 implican un paso inventivo. Debido a lo expuesto, la presente

	RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	---	--

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

solicitud **cumple con los requisitos del artículo 35 de la ley 19039 porque las reivindicaciones no tienen nivel inventivo.**

Se invita al inventor a proveer un nuevo pliego reivindicatorio que comprenda desde la cláusula 1 a 22 del nuevo pliego reivindicatorio.

EL PLIEGO ANALIZADO EN LAS REIVINDICACIONES 1-22 DE LA SOLICITUD 2018001221 POSEEN NIVEL INVENTIVO. POR TANTO, CUMPLEN EL REQUISITO DE PATENTABILIDAD SEÑALADO EN EL ARTÍCULO 35 DE LA LEY 19.039.



RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
NÚMERO:
201801221

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO

ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO (Art 35 de la ley 19039)

Documento en análisis:

El documento en análisis revela el uso de un compuesto oligomérico, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, 5 en donde:

1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico (1) al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura (1):

Es parte de la unidad inventiva el uso del polímero para un trastorno relacionado con Lp (a) elevada. Parte la unidad inventiva es la vía de administración y la acción farmacéutica producida por el polímero. Otro segmento de la unidad inventiva también es la composición farmacéutica que comprende el compuesto oligomérico ISIS 681257 de la estructura (1) y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica contiene no más de 100 mg del compuesto oligomérico.

Documento más cercano del arte

Los documento D01 es considerado más cercanos en el estado del arte. El documento D01 revela compuestos oligonucleótidos los cuales presentan grupos conjugados dirigidos para interactuar con apolipoproteína A (Apo A). En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos que se relacionan a la apolipoproteína blanco y se encuentran conjugados con N-acetilgalactosamina. También en D01 se divulga los compuestos oligoméricos los cuales son utilizados para disminuir la concentración de ApoA , de esta forma trata, prevenir, o aminorar enfermedades relacionadas, desordenes o condiciones relacionadas con apo(a) o Lp(a).

D01 divulga el compuesto oligomérico que sirve para disminuir la concentración de ApoA, es la misma sustancia (ISIS681257) (0052, 00261, 01230; tablas 93, 94, 106, 107, 111, 118 y 119) y es aplicado de la misma forma.

D01 se satisface la condición de que compuesto oligomérico ISIS 681257 se administra no más de 100 mg durante el período de dosificación. También en D01 cumple la condición de la reivindicación 1 que el periodo de tratamiento se realice en un periodo menor de un mes. Es decir, D01 revela el mismo compuesto, el mismo objetivo, las mismas concentraciones, la forma de administrar el compuesto y tiempo de tratamiento.

Diferencias entre en el documento en estudio y D2

La primera diferencia es que todos los tratamientos realizados en D01 se realizan en un modelo murino, no en humanos, y la segunda gran diferencia es que en D01 no se indica que dosis es pertinente para un tratamiento en humanos

Efecto Técnico causado por la diferencia

Este perito ha encontrado un efecto técnico inesperado en la solicitud en estudio.

Problema Técnico resuelto por el documento en estudio.



RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
NÚMERO:
201801221

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

El problema que resuelve la invención finalmente puede estar relacionado con proporcionar un régimen de dosis para ISIS 681257 para terapias en humanos.

Obviedad de la invención


La solución propuesta por el documento en estudio no es considerada obvia en algunas de sus cláusulas, lo anterior a partir del análisis del estado del arte e incluso analizando los documentos D1 o D4 en forma dependiente.

El arte previo no divulga el uso del oligonucleótido (1) en humanos a las dosis indicadas. Por lo que las reivindicaciones 1-22, 26-42 son novedosas y su uso, en teoría, también debería serlo.

No obstante lo anterior, y respecto de la formulación, se constata que no se encuentra un rasgo especial o inesperado en la formulación (Reiv. 23 del documento en estudio), de hecho la formulación no contiene una característica distinguible que hace posible la administración a humanos a través de inyección. Por ejemplo, en D01 se enseña la misma composición farmacéutica, y se señala explícitamente que puede utilizarse en humanos y existen gran número de modalidades inyectables reveladas por D01(0017, 0201, 0221, 0562, 0888, 0891, 0903), por lo que la composición no puede ser considerada como inventiva, de hecho no es novedosa. Tampoco es considerado inventivo el tipo de empaquetamiento de la composición farmacéutica, ya que éste empaquetamiento no contiene un rasgo indistinguible o exclusivo o alguna característica la cual pueda ser considerada como una contribución real sobre el arte previo. Otro aspecto que todavía carece de altura inventiva se relaciona con los enunciados en las cláusulas 24 a 26, aspectos muy conocidos en el arte previo. Tampoco poseen una actividad inventiva las cláusulas 27 a 34, ya que en este grupo de reivindicaciones se divulga que el oligomérico se encuentra en un "líquido estéril". Se recuerda al inventor que la esterilidad es un rasgo irrenunciable en una droga inyectable, y que si bien es cierto el volumen puede variar, de hecho es lo común en estado del arte es variarlo, lo invariante será la esterilización de sus componentes líquidos. También las reivindicaciones de formas de dosis y régimen de administración es lo ordinario en el arte. De esta forma, este grupo de reivindicaciones, 34-38 no es inventivo.

El experto en la área técnica puede sentirse alentado a extrapolar los resultados encontrados en D01, D01 encontró el compuesto y la composición, también señala que puede ser utilizada en humanos, además D01 demuestra que la composición reduce la concentración de Lp(a) en plasma en el humano en al menos 50 %. El experto puede inferir las dosis utilizadas en D01. En conjunto con lo anterior, el experto puede realizar un estudio como el protocolo realizado en D04, por lo que derivables fácilmente las reivindicaciones 39 a 42 del documento en estudio, y consecuentemente no son inventivas. Sin embargo, las dosis reveladas en el arte previo pueden ser irrelevantes y no efectivas o farmacéuticamente no eficientes en humanos, ya que la eficiencia de dosis en humanos muchas veces no se corresponden necesariamente a las proporciones utilizadas en modelos murinos, al menos referido a oligonucleótidos.

Aunque el experto conociera el efecto de ISIS 681257 en humanos a partir de D01 o a través de lo divulgado en D04, los componentes no conjugados revelados en D04 logran un efecto real de disminución de Apo (a) utilizando 600 mg del oligonucleótido ISIS 681257 en un mes, mientras que el compuesto de la invención (ISIS 681257) en una sola dosis de 80mg en un mes logra una disminución 78,6%. Debido a esta sorprendente acción y potencia las reivindicaciones directamente relacionadas con el uso terapéutico, 1-2, 4-5, 7, 15-17

	RESPUESTA PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	---	--

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

y 19 involucran una actividad inventiva. Las reivindicaciones anteriores se consideran inventivas incluso considerando en combinación de D04 con D01. Ya que D01 no parece medir niveles de Lp (a) pero solo niveles de Apo (a). Segundo, como se mencionó anteriormente, aunque se observan diferencias muy significativas entre ISIS 494372 vs ISIS 681257 (tabla 93 de D04), los ratones fueron tratados una vez por semana y las dosis no pueden traducirse directamente a dosis humanas. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-2, 4-5, 7, 15-17 y 19 son inventivas en vista de D04 en combinación de D01.

En vista de la conclusión anterior, la presente solicitud cumple los requisitos del artículo 35 de la LPI, y el objeto de la reivindicación 1 y las reivindicaciones 2, 4-5, 7, 15-17 y 19 implican un paso inventivo. Debido a lo expuesto, la presente solicitud **cumple con los requisitos del artículo 35 de la ley 19039 porque las reivindicaciones no tienen nivel inventivo.**

EL PLIEGO ANALIZADO EN LAS REIVINDICACIONES 1-2, 4-5, 7, 15-17 y 19 DE LA SOLICITUD 2018001221 POSEEN NIVEL INVENTIVO. POR TANTO, CUMPLEN EL REQUISITO DE PATENTABILIDAD SEÑALADO EN EL ARTÍCULO 35 DE LA LEY 19.039.

ANÁLISIS DE APLICACIÓN INDUSTRIAL

ANALISIS DE APLICACIÓN INDUSTRIAL

La presente solicitud tiene aplicación industrial, ya que el uso de un compuesto oligomérico, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, puede ser reproducido y escalado en la industria biotecnológica. .

POR TANTO, LA SOLICITUD 2018001221 POSEE APLICACIÓN INDUSTRIAL SEGÚN LO ESTABLECE EL ARTÍCULO 36 DE LA LEY 19.039.

17 PRONUNCIAMIENTO FINAL

Con Observaciones

PRONUNCIAMIENTO FINAL

De acuerdo con los antecedentes que obran a la fecha en la solicitud y sin perjuicio del pronunciamiento que en definitiva se realice a la solicitud **2018001221**, el perito que suscribe recomienda la concesión del privilegio, toda vez que se superen las observaciones del pliego reivindicatorio, ya que cumple los requisitos de patentabilidad señalados en la Ley de Propiedad Industrial 19039.

FECHA EN QUE SE CONCLUYÓ EL INFORME: 13.07.2020

NÚMERO DE PÁGINAS DEL INFORME: 14

Erubiel Alex Santander Araya
Biólogo Licenciado En Ciencias
PERITO EXAMINADOR



Figuras

18 FIGURA REPRESENTATIVA

Figura 1A

Regímenes de dosificación semanal previstos - 20 mg/sem

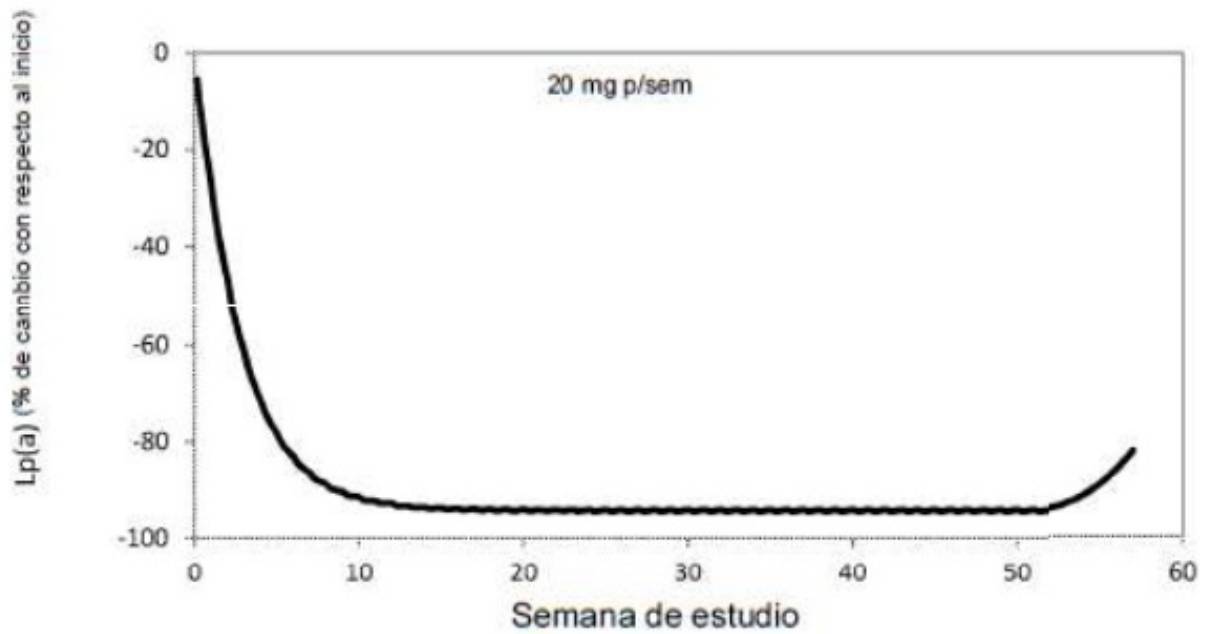


Figura1.JPG



PRESENTADO POR SISTEMA DE GESTIÓN DE PERITOS INTERNET

USO EXCLUSIVO DE INAPI

Número de Escrito:	P.E.2020.9661
Número de solicitud	201801221
Fecha de Presentación	15-07-2020 08:43

INFORME DE BÚSQUEDA

SOLICITUD

Número	201801221
Tipo	Patente de Invención
Título	MODULAR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (a)

SOLICITANTE

Nombre o Razón Social	IONIS PHARMACEUTICALS, INC.
------------------------------	-----------------------------

REPRESENTANTE


Nombre o Razón Social	LUIS FELIPE CLARO SWINBURN
------------------------------	----------------------------

PERITO

Rut:	10661322-2
Nombre:	Santander Araya Erubiel Alex
Email:	Eribiel.Santander@patentes-inapi.cl

El presente documento ha sido presentado por Internet y suscrito electrónicamente por el solicitante individualizado precedentemente, de acuerdo a lo establecido en el Art.3, de la Ley N° 19.799 sobre Documentos Electrónicos, Firma Electrónica y Servicios de certificación de dicha firma, y su Reglamento, contenido en el Decreto Supremo N°181, de 2002, del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo.

Todos los documentos que eventualmente se acompañen con la presente anotación, tendrán carácter de copia simple. Sin perjuicio de ello, en caso de que dichos documentos se hagan valer como medio probatorio, deberá estarse a lo dispuesto en el Art. 5 de la Ley N° 19.799. así, harán plena prueba de documentos públicos suscritos con Firma Electrónica Avanzada de conformidad al Art. 342, N°6 del CPC; los documentos privados suscritos por su Titular con Firma Electrónica Avanzada, y los documentos suscritos por un Notario, conforme al Auto Acordado de la Corte Suprema, de 13 de octubre de 2006. Sobre uso de Firma electrónica por Notarios, Conservadores y Archiveros Judiciales. Los documentos electrónicos suscritos con Firma Electrónica Simple, tendrán el valor probatorio en conformidad a las reglas generales.

	INFORME DE BÚSQUEDA SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	--	--

1 SOLICITANTE: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.	FECHA SOLICITUD: 04.05.2018
2 REPRESENTANTE DEL SOLICITANTE: LUIS FELIPE CLARO SWINBURN	

3 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES CIP
(9) A 61K31/00, (9) C 12N15/00, (9) C 12N15/11, (9) C 12N15/113

4 PRIORIDADES
06.11.2015 US 62/252,392

5 BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS CONSULTADAS DURANTE LA BÚSQUEDA
<ul style="list-style-type: none"> BD WIPO PATENTSCOPE - https://patentscope.wipo.int/search/es/search.jsf

6 RESULTADO DE BÚSQUEDA DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

CAMPO DE LA BÚSQUEDA : A61K

FECHA EN QUE SE CONCLUYÓ LA BÚSQUEDA : 03.02.2017

CAT.	CITA DEL DOCUMENTO	REIV. AFECTADAS
X Y	D01 US 2015/0126720 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 07 de Mayo de 2015	23-25, 43-48 3,6,8-14, 18,20- 22,24-48
A	D02 US 2015/0126719 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 07 de Mayo de 2015	Ninguna
A	D03 WO 2015/168589 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 05 de Noviembre de 2015	Ninguna
Y	D04 "Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised. double-blind. placebo-controlled phase 1 study" Sotirios Tsimikas y Cols. LANCET. Vol. 386. N° 10002. 01 de Octubre de 2015	3,6,8-14, 18,20- 48

A	Estado de la técnica.	B	Divulgación no escrita.
C	Documento citado en la solicitud.	D	Interferencia con otra solicitud en trámite.
E	Documento con prioridad entre la fecha de presentación en Chile y la prioridad invocada y publicado con fecha posterior.	M	Documento miembro de la misma familia de patentes.
O	Oposición.	P	Documento con prioridad anterior pero publicado con fecha posterior.
W	Ver otras observaciones.	X	Documento relevante por si solo.
Y	Documento relevante en combinación con otro de la misma categoría.	Z	En espera de mayor información.

7 OTRAS OBSERVACIONES DE LA BÚSQUEDA

NÚMERO DE PÁGINAS DEL INFORME: 1
Erubiel Alex Santander Araya Biólogo Licenciado En Ciencias PERITO EXAMINADOR



PRESENTADO POR SISTEMA DE GESTIÓN DE PERITOS INTERNET

USO EXCLUSIVO DE INAPI

Número de Escrito:	P.E.2019.13865
Número de solicitud	201801221
Fecha de Presentación	20-12-2019 07:44

INFORME DE BÚSQUEDA

SOLICITUD

Número	201801221
Tipo	Patente de Invención
Título	MODULAR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (a)

SOLICITANTE

Nombre o Razón Social	IONIS PHARMACEUTICALS, INC.
-----------------------	-----------------------------

REPRESENTANTE


Nombre o Razón Social	LUIS FELIPE CLARO SWINBURN
-----------------------	----------------------------

PERITO

Rut:	10661322-2
Nombre:	Santander Araya Erubiel Alex
Email:	Eribiel.Santander@patentes-inapi.cl

El presente documento ha sido presentado por Internet y suscrito electrónicamente por el solicitante individualizado precedentemente, de acuerdo a lo establecido en el Art.3, de la Ley N° 19.799 sobre Documentos Electrónicos, Firma Electrónica y Servicios de certificación de dicha firma, y su Reglamento, contenido en el Decreto Supremo N°181, de 2002, del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo.

Todos los documentos que eventualmente se acompañen con la presente anotación, tendrán carácter de copia simple. Sin perjuicio de ello, en caso de que dichos documentos se hagan valer como medio probatorio, deberá estarse a lo dispuesto en el Art. 5 de la Ley N° 19.799. así, harán plena prueba de documentos públicos suscritos con Firma Electrónica Avanzada de conformidad al Art. 342, N°6 del CPC; los documentos privados suscritos por su Titular con Firma Electrónica Avanzada, y los documentos suscritos por un Notario, conforme al Auto Acordado de la Corte Suprema, de 13 de octubre de 2006. Sobre uso de Firma electrónica por Notarios, Conservadores y Archiveros Judiciales. Los documentos electrónicos suscritos con Firma Electrónica Simple, tendrán el valor probatorio en conformidad a las reglas generales.

	INFORME DE BÚSQUEDA SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	--	---------------------------------------

1 SOLICITANTE: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.	FECHA SOLICITUD: 04.05.2018
2 REPRESENTANTE DEL SOLICITANTE: LUIS FELIPE CLARO SWINBURN	

3 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES CIP
(9) A 61K31/00, (9) C 12N15/00, (9) C 12N15/11, (9) C 12N15/113

4 PRIORIDADES
06.11.2015 US 62/252,392

5 BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS CONSULTADAS DURANTE LA BÚSQUEDA
<ul style="list-style-type: none"> BD WIPO PATENTSCOPE - https://patentscope.wipo.int/search/es/search.jsf

6 RESULTADO DE BÚSQUEDA DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

CAMPO DE LA BÚSQUEDA : A61K

FECHA EN QUE SE CONCLUYÓ LA BÚSQUEDA : 03.02.2017

CAT.	CITA DEL DOCUMENTO	REIV. AFECTADAS
X Y	D01 US 2015/0126720 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 07 de Mayo de 2015	23-25, 43-48 3,6,8-14,18,20-22,24-48
A	D02 US 2015/0126719 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 07 de Mayo de 2015	Ninguna
A	D03 WO 2015/168589 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 05 de Noviembre de 2015	Ninguna
Y	D04 "Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised. double-blind. placebo-controlled phase 1 study" Sotirios Tsimikas y Cols. LANCET. Vol. 386. Nº 10002. 01 de Octubre de 2015	3,6,8-14,18,20-48

A	Estado de la técnica.	B	Divulgación no escrita.
C	Documento citado en la solicitud.	D	Interferencia con otra solicitud en trámite.
E	Documento con prioridad entre la fecha de presentación en Chile y la prioridad invocada y publicado con fecha posterior.	M	Documento miembro de la misma familia de patentes.
O	Oposición.	P	Documento con prioridad anterior pero publicado con fecha posterior.
W	Ver otras observaciones.	X	Documento relevante por si solo.
Y	Documento relevante en combinación con otro de la misma categoría.	Z	En espera de mayor información.

7 OTRAS OBSERVACIONES DE LA BÚSQUEDA

NÚMERO DE PÁGINAS DEL INFORME: 1
Erubiel Alex Santander Araya Biólogo Licenciado En Ciencias PERITO EXAMINADOR



PRESENTADO POR SISTEMA DE GESTIÓN DE PERITOS INTERNET

USO EXCLUSIVO DE INAPI

Número de Escrito:	P.E.2019.13864
Número de solicitud	201801221
Fecha de Presentación	20-12-2019 07:44

INFORME PERICIAL

SOLICITUD

Número	201801221
Tipo	Patente de Invención
Título	MODULAR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (a)

SOLICITANTE

Nombre o Razón Social	IONIS PHARMACEUTICALS, INC.
-----------------------	-----------------------------

REPRESENTANTE


Nombre o Razón Social	LUIS FELIPE CLARO SWINBURN
-----------------------	----------------------------

PERITO

Rut:	10661322-2
Nombre:	Santander Araya Erubiel Alex
Email:	Eribiel.Santander@patentes-inapi.cl

El presente documento ha sido presentado por Internet y suscrito electrónicamente por el solicitante individualizado precedentemente, de acuerdo a lo establecido en el Art.3, de la Ley N° 19.799 sobre Documentos Electrónicos, Firma Electrónica y Servicios de certificación de dicha firma, y su Reglamento, contenido en el Decreto Supremo N°181, de 2002, del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo.

Todos los documentos que eventualmente se acompañen con la presente anotación, tendrán carácter de copia simple. Sin perjuicio de ello, en caso de que dichos documentos se hagan valer como medio probatorio, deberá estarse a lo dispuesto en el Art. 5 de la Ley N° 19.799. así, harán plena prueba de documentos públicos suscritos con Firma Electrónica Avanzada de conformidad al Art. 342, N°6 del CPC; los documentos privados suscritos por su Titular con Firma Electrónica Avanzada, y los documentos suscritos por un Notario, conforme al Auto Acordado de la Corte Suprema, de 13 de octubre de 2006. Sobre uso de Firma electrónica por Notarios, Conservadores y Archiveros Judiciales. Los documentos electrónicos suscritos con Firma Electrónica Simple, tendrán el valor probatorio en conformidad a las reglas generales.

	INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	---	--

1 SOLICITANTE: IONIS PHARMACEUTICALS, INC.	FECHA SOLICITUD: 04.05.2018
2 REPRESENTANTE DEL SOLICITANTE: LUIS FELIPE CLARO SWINBURN	

3 TÍTULO
USO DE COMPUESTO OLIGOMÉRICO PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (a)

4 RESUMEN
<p>En la presente, se proporcionan compuestos oligoméricos con grupos conjugados dirigidos a apolipoproteína (a) [apo(a)]. en determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos dirigidos a apo(a) están conjugados a n-acetilgalactosamina. además, en la presente se describen compuestos oligoméricos conjugados dirigidos a apo(a) para su uso para disminuir la apo(a) para tratar, prevenir o mejorar enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con apo(a) y/o lp(a). determinadas enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con apo(a) y/o lp(a) incluyen enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias, cardiovasculares y/o metabólicos. los compuestos oligoméricos conjugados descritos en la presente se pueden utilizar para tratar dichas enfermedades, trastornos o afecciones en un individuo que lo necesita.</p>

5 ÁREA TÉCNICA
Biotecnología

6 PERITO EXAMINADOR
Erubiel Alex Santander Araya

7 RESULTADO DEL EXAMEN PERICIAL
Con Observaciones

8 PRIORIDADES
06.11.2015 US 62/252,392

9 ESTE INFORME SE BASA EN LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN PRESENTADA			
HOJA TÉCNICA PRESENTADA: 04.05.2018			
<u>MEMORIA DESCRIPTIVA</u> , Página(s):	1-128	presentada con fecha:	04.05.2018
<u>REIVINDICACION(ES)</u> :	1-48	presentada con fecha:	07.06.2019
<u>OTRA(S)</u>	1/15	presentada con fecha:	04.05.2018

10 AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL
AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA: NO
AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL DE LAS REIVINDICACIONES: NO
AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL DE LAS FIGURAS: NO



10 AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL (Continuación)

FALTA DE SUFICIENCIA TÉCNICA: NO

SUFICIENCIA TECNICA

El inventor apporto 4 formas predilectas,

Ejemplo 1 ; ensayo clínico con ISIOS 681257:

Un estudio en fase 1 con pacientes sanos con elevada concentración de Lp(a) para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD). Después de la administración de dosis simples y múltiples de ISIS 681257 se utilizaron soluciones del compuesto del estudio ISIS 681257 (100 mg/mL, 0.8 mL) y fueron administradas conteniendo ISIS 681257 o placebo, con enmascaramiento como una inyección subcutánea. Los sujetos que participaron en el estudio se dividieron en 2 brazos del tratamiento: Dosis ascendente única (SAD), o dosis ascendente múltiple (MAD).

Se monitorearon los sujetos por 90 días. El análisis de las muestras de suero exhibió reducciones en los niveles de Lp(a) dependientes de la dosis después de una única dosis de ISIS 681257 medidas a los días 2, 4, 8, 15 y 30 post-tratamiento. Véase las tablas 2 a tabla 5 donde se exhiben los resultados de dosis ascendente única y dosis ascendente múltiple.

Ejemplo 2 Regímenes de dosificación:

Se llevó a cabo un modelo basado en los resultados del ensayo clínico de fase 1 para evaluar los regímenes de dosificación clínica óptimos para ISIS 681257.

Los regímenes de dosificación semanal previstos se muestran en las Figuras 1A-C (20, 30 y 40 mg de ISIS 681257 respectivamente).

Los regímenes de dosificación mensual previstos se muestran en las Figuras 2A-B (60 y 80 mg de ISIS 681257 respectivamente).

Una alternativa de regímenes de dosificación mensual es la dosificación cada dos meses mostrada en la Fig. 3. Un modelado del efecto sobre Lp(a) de la administración de ISIS 681257 a dosis de 80 mg cada 2 meses.

Otra alternativa es la dosificación trimestral Fig.4. del régimen de dosificación trimestral previsto. Un cuadro muestra un modelado del efecto sobre Lp(a) de la administración trimestral de ISIS 681257 a dosis de 80 mg.

Ejemplo 3 Otros regímenes de dosificación; (Modelaciones)

Se llevó a cabo un modelado adicional para evaluar los regímenes de dosificación clínica óptimos para ISIS 681257.

Dosificación semanal: Los cuadros muestran como un modelado del efecto sobre Lp(a) de la administración semanal de ISIS 681257 a dosis de 5 mg (Fig. 6A), 10 mg (Fig. 6B), 20 mg (Fig. 6C) y 30 mg (Fig. 6D).

Dosificación mensual: Se muestran muestran como un modelado del efecto sobre Lp(a) de la administración mensual de ISIS 681257 a dosis de 20 mg (Fi. 5A), 40 mg (Fig. 5B), 60 mg (Fig. 5C) y 80 mg (Fig.5D).


INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
**SOLICITUD
NÚMERO:
201801221**
10 AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL (Continuación)
FALTA DE SUFICIENCIA TÉCNICA: NO (Continuación)
Ejemplo 4 Un estudio de fase 2, aleatorio, doble, con placebo con escalonamiento de la dosis de ISIS 681257 administrado subcutáneamente a pacientes con hiperlipoproteinemia(a) y enfermedad cardiovascular establecida (CVD) .

Se diseñó un estudio para evaluar la eficacia de diferentes dosis y regímenes de dosificación de ISIS 681257 para la reducción de los niveles de Lp(a) en plasma de pacientes con hiperlipoproteinemia(a) y enfermedad cardiovascular establecida (CVD). Las dosis para los pacientes *pueden ser* de 10 mg o 20 mg de ISIS 681257 administrados una vez por semana a través de inyección subcutánea durante hasta 52 semanas. Las dosis adicionales para los pacientes *pueden ser* de 20 mg, 40 mg o 60 mg administrados una vez cada 4 semanas a través de inyección subcutánea durante hasta 13 administraciones

Los ejemplos 2 a 4 no pueden ser considerados como resultados empíricos porque son modelaciones de resultados esperados, son expectativas de posibles resultados que no presentan suficiencia técnica.

En resumen, luego de considerar la unidad de invención, la suficiencia técnica, la mejor ejemplificación en el contexto de los inventos determinados y el curso de esta solicitud en el capítulo internacional, este perito analizará el uso de un compuesto oligomérico, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, 5 en donde:

1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico (1) al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura (1):

Es parte de la unidad inventiva el uso del polímero para un trastorno relacionado con Lp (a) elevada. Parte de la unidad inventiva es la vía de administración y la acción farmacéutica producida por el polímero. Otro segmento de la unidad inventiva también es la composición farmacéutica que comprende el compuesto oligomérico ISIS 681257 de la estructura (1) y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica contiene no más de 100 mg del compuesto oligomérico. La posología, la vía de administración, el uso y la identidad del trastorno a tratar.


Por tanto, se evidencia que la solicitud provee información suficiente para que cualquier técnico interesado, pueda reproducir cualquiera de los inventos determinados en la unidad de invención.

EL PLIEGO DE LA SOLICITUD 2018001221, CUMPLE LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 31 Y 43 BIS DE LA LEY 19.039.-

11 PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD

1 La copia de prioridad(es) ha sido presentada dentro de plazo (Art 34 Ley y 60 Reg), difiere de lo solicitado en Chile, pero sustenta lo reivindicado en la solicitud.

Pronunciamento sobre la Prioridad

	INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	---	--

11 PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD (Continuación)

CL2018001221 presenta prioridad de Estados Unidos US62/252,392 de fecha 06 de noviembre 2015

Fechas:

La solicitud CL2018001221, presentada con fecha 04 de mayo de 2018 corresponde a la entrada en fase nacional de la solicitud internacional WO/2017/079739, la cual se presentó con fecha 11 de Mayo de 2017. De acuerdo a lo anterior, se puede establecer que el solicitante cumplió el plazo para reclamar cualquiera de las prioridades invocadas según Convenio de Paris (12 meses), y la solicitud fue presentada a fase nacional dentro del plazo establecido (30 meses) por la ley.

Fondo:

La prioridad US62/252,392 se refiere, en general, a un método para tratar una enfermedad o condición humana, especialmente aquellos individuos que presentan un riesgo de padecer un evento cardiovascular debido a elevada concentración plasmática de Lp(a), el método comprende la administración de un compuesto oligomérico con grupos conjugados. La prioridad contiene 116 reivindicaciones, 4 figuras y 2 formas de llevar a cabo la invención. El contenido de la prioridad, sustentan las reivindicaciones de la solicitud en estudio. Se puede concluir que la prioridad sustenta lo reivindicado en forma y fondo, y su contenido es similar al contenido de la solicitud 2018001221 en Chile.

De acuerdo a lo expuesto, el contenido del pliego de la solicitud nacional CL2018001221 está sustentado en la materia descrita en el documento US62/252,392 de fecha 06.11.2015, por lo anteriormente expuesto la prioridad es válida.

12 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES

NÚMERO DE REIVINDICACIONES PRESENTADAS: 48


INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
**SOLICITUD
NÚMERO:
201801221**
12 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES (Continuación)

#	OBSERVACIONES	REIVINDICACIONES AFECTADAS
1	No define claramente la invención (Art 41 y 44 Reglamento).	8-17, 24-25, 28-38, 44-48

NO DEFINE CLARAMENTE LA INVENCION:

Las reivindicaciones 44 a 48 son poco claras y ambiguas. Este grupo de cláusulas comprenden un conjunto de afirmaciones que conllevan a errores interpretativos, ya que son ambiguas. Por ejemplo, la cláusula 44 divulga un “*un producto farmacéutico envasado*” que comprende “*múltiples formas de dosificación*”. Se indica al inventor que las reivindicaciones deben ser claras, concisas, **autosuficientes**, y basadas en la memoria descriptiva. Si el experto en la materia desea reproducir la invención a partir de la reivindicación 44 no sabría o no podría hacerlo, puesto que estaría confundido al tratar de buscar todas o alguna “*múltiple forma de dosificación*” y llegar al resultado predicho. El inventor no revela o establece en la cláusula 45 o 46, por ejemplo, a qué tipo envase sellado estéril se está refiriendo, lo cual es necesario proporcionar para poder reproducir la invención. Es inexcusable contar con algún carácter en específico, con un carácter individual y particular, ya que el resultado determinará que sea útil para bajar la concentración de Lp(a) en plasma. En segundo lugar, prácticamente no se puede realizar una búsqueda de todas las jeringas (cláusula 47) o todos los recipientes estériles (cláusula 48), porque la definición entregada no permite identificar cuáles son los factores determinantes para hacer una efectiva reproducción de la fórmula invento y su dispositivo de administración. No se encuentran descritos de forma adecuada. Se invita al inventor a incorporar nuevos antecedentes para superar esta observación.

Las reivindicaciones 8-13 y 28 a 33 caen en el vicio de concisión, pueden ser fusionadas. Asimismo, las reivindicaciones 14 a 17 y 34 a 38 presentan la misma falencia y pueden fusionarse. También la cláusula 24, anticipa los contenidos de su cláusula dependiente 25. Se invita al inventor a modificar estas cláusulas.

LAS REIVINDICACIONES 8-17, 24-25, 28-38 y 44-48 DE LA SOLICITUD 2018001221, NO CUMPLE LO ESTABLECIDO EN EL ARTÍCULO 41 Y 44 QUE EL REGLAMENTO DE LA LEY 19.039.



INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
NÚMERO:
201801221

12 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES (Continuación)

PRONUNCIAMIENTO GENERAL DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DEL PLIEGO REIVINDICATORIO: (Fecha 07.06.2019)

El pliego consta de 48 cláusulas, la reivindicación 1 y 23 son las cláusulas independientes. Las demás cláusulas están vinculadas a las cláusulas independiente en forma de cascada o en forma múltiple y son referidas a un método (uso), un producto (composición y dispositivos).

Análisis de las reivindicaciones 1 y dependientes 2-22;

Este grupo reivindicatorio divulga el uso de un compuesto oligomérico que es ISIS 681257 y sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, en donde:

1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y donde ISISD 681257 tiene la estructura: (1)

Las reivindicaciones dependientes divulgan especificaciones de uso y del polímero, por ejemplo:

- el tratamiento comprende 3 etapas, I) posología (100mg), II) periodo (1 mes) y III) se realiza a través de dosis unitaria,
- detalles de la concentración y de la población objeto a quien va dirigido el tratamiento (personas con riesgo cardiovascular) debido a la alta concentración de LpA en el plasma,
- identidad del trasorno que se trata con una composición que comprenda el polímero,
- vías de administración ,
- características de la formulación inyectable, vía de administración, concentración y método de formulación,
- acción farmacológica del compuesto,


Análisis de las reivindicaciones 23 y dependientes 24 a 48,

Este grupo reivindicatorio divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto oligomérico y uno o más portadores, diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 y en donde la composición contiene no más de 100mg del compuesto oligomérico, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura del compuesto de la R1:

Las reivindicaciones dependientes de la cláusula 23 divulgan:

- Rango de concentración del polímero en la formulación farmacéutica como principio activo,
- Vía de administración de la formulación,
- Modo de formulación de la composición,
- Detalles de los excipientes,
- Detalles del modo de acción del polímero en la formulación,
- El método para producir la formulación farmacéutica,
- El producto farmacéutico envasado, y
- El recipiente que lo comprende.

UNIDAD DE INVENCION

	INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	SOLICITUD NÚMERO: 201801221
---	---	--

12 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES (Continuación)

El documento en estudio presenta un pliego de 48 cláusulas, este divulga un compuesto oligomérico que permite preparar un medicamento, el cual se utiliza para tratar una enfermedad humana.

Las reivindicaciones 1-23 se refieren al uso de un compuesto oligomérico que es ISIS 681257, que permite prepara un medicamento para tratar una enfermedad o condición humana. En donde el tratamiento comprende administrar no más de 100mg del compuesto (1), durante un periodo de dosificación de 1 mes. A continuación, las cláusulas 23 a 48 divulgan una composición farmacéutica comprende un compuesto oligomérico y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 y en donde la composición farmacéutica contiene no 5 más de 100 mg del compuesto oligomérico, y en donde ISIS 681257 tiene estructura(1).

Se desprende entonces que la unidad técnico inventiva que da cohesión al pliego es:

Uso de un compuesto oligomérico, porque el compuesto oligomérico es ISIS 681257, y sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, 5 en donde:

1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico (1) al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura (1):

Es parte de la unidad inventiva el uso del polímero para tratar la enfermedad y parte de la misma unidad comprende la identidad del trastorno a tratar relacionada con Lp (a) elevada la vía de administración y la acción farmacéutica.

Parte de la unidad inventiva también es la composición farmacéutica que comprende el compuesto oligomérico ISIS 681257 de la estructura (1) y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica contiene no 5 más de 100 mg del compuesto oligomérico. La posología, la vía de administración, el uso y la identidad del trastorno a tratar.

EL PLIEGO DE LA SOLICITUD 2018001221 COMPRENDIDO EN LAS CLÁUSULAS 1-48, TIENE UNIDAD DE INVENCION. POR TANTO, CUMPLE LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 40 Y 44 DEL REGLAMENTO DE LA LEY 19.039

13 EVALUACIÓN AL CONTENIDO DE LA HOJA TÉCNICA

Sin observaciones del perito

14 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA

Sin observaciones del perito

15 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS FIGURAS

Sin observaciones del perito



INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

**SOLICITUD
NÚMERO:
201801221**

16 ANÁLISIS PERICIAL

ANÁLISIS DE NOVEDAD



INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

**SOLICITUD
NÚMERO:
201801221**

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

ANALISIS DE NOVEDAD(Artículo 33 de la ley 19039)

Para el análisis de Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial, se analizará el concepto inventivo establecido en las cláusulas 1 a 48.

D01 US 2015/0126720 A1 . El documento D01 es un documento tipo patente de invención citado en el Informe de Búsqueda Internacional PCT/US16/60816 y en la búsqueda suplementaria europea EP16863162. El documento D01 divulga compuesto oligonucleótidos los cuales presentan grupos conjugados dirigidos para interactuar con apolipoproteína A (Apo A). En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos que se relacionan a la apolipoproteína blanco y se encuentran conjugados con N-acetilgalactosamina. También en D01 se divulga los compuestos oligoméricos los cuales son utilizados para disminuir la concentración de ApoA , de esta forma trata, prevenir, o aminorar enfermedades relacionadas, desordenes o condiciones relacionadas con apo(a) o Lp(a). Ciertas enfermedades, desordenes o condiciones relacionadas con apo (a) y/o lp(a) incluyen enfermedades inflamatorias, cardiovasculares y/o enfermedades metabólicas. Los compuestos oligoméricos divulgados por D01 pueden ser utilizados para tratar dichas enfermedades , desordenes o condiciones en un individuo que requiere de tratamiento.

En lo relacionado al documento en estudio, D01 divulga compuestos oligoméricos que sirven para disminuir la concentración de ApoA. Estos compuestos permiten tratar, prevenir, o aminorar enfermedades relacionadas a concentraciones anormales de ApoA, desordenes o condiciones relacionadas con diferentes expresiones de apo(a) o Lp(a). (Todo D01). Además, D01 revela la misma sustancia (ISIS681257) que el documento en estudio (0052, 00261, 01230; Tablas 93, 94, 106, 107, 111, 118 y 119). En ciertas modalidades de D01, se divulga que los compuestos oligoméricos pueden ser constituyentes de una composición que es aplicada a animales que requieren de ella. D01 se refiere a animales en términos genéricos, que puede considerar humanos (0017, 0201, 0221, 0562, 0888,0891, 0903, otros).

D01 se refiere a animales en términos genéricos, término que puede considerar humanos (0017, 0201, 0221, 0562, 0888,0891, 0903, entre otros párrafos de D01). Por lo que es plausible sostener que el documento D01, y particularmente su compuesto, su composición pueden ser aplicadas a humanos.

En la cláusula 1 del documento en estudio se refiere al compuesto oligomérico ISIS 681257, y se divulga respecto de la concentración del componente oligomérico: *“... (i) el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico al humano durante el período de dosificación....”*. En el documento D01 se anticipa la utilización del compuesto oligomérico ISIS 681257 dentro de ese rango de concentraciones y D01 revela respecto de las concentraciones :

1. 0,3mg/kg en ratones transgénicos, (D01, ejemplo 89, tabla 93-94);
2. 93,4ug/ml en muestras de sangre de humanos voluntarios (D01, ejemplo 96, tabla 107);
3. 0,3mg/Kg fue realizado en ratones transgénicos (D01, ejemplo 100, tabla 111b);
4. 10mg/Kg fue realizado en ratones (D01 Ejemplo 108, tabla 119).

Es decir, en D01 se satisface ampliamente la condición de que compuesto oligomérico ISIS 681257 se administra no más de 100 mg durante el período de dosificación que indica la R1 del documento en estudio. También en D01 se revela que el periodo de tratamiento varía de horas a meses (0188). Particularmente, el ejemplo 89 de D01 se llevo a cabo por 6 semanas, mientras que el ejemplo 96 de D01 es un ensayo ELISA. En



INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

**SOLICITUD
NÚMERO:
201801221**

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

el mismo sentido, el ejemplo 100 se realizó en una dosis, mientras que el ejemplo 106 de D01 también se realizó por medio de una dosis. Esto también cumple la condición de la reivindicación 1 que el periodo de tratamiento se realice en un periodo menor de un mes. Sin embargo, persisten dos grandes diferencias entre el documento en estudio y D01. La primera diferencia es que todos los tratamientos realizados en D01 se realizan en un modelo murino, no en humanos, y la segunda gran diferencia es que en D01 no se indica que dosis es pertinente para un tratamiento en humanos. A pesar que D01 revela e indica como objetivo principal de su invención es el uso de los compuestos oligoméricos, y que estos pueden ser utilizados en un tratamiento para humanos, no se indica el cómo o bajo qué condiciones van a ser útiles en el tratamiento de Apo (a). Por lo que D01 no afecta la cláusula 1 del pliego, por las mismas razones argüidas anteriormente la cláusula 2 no es afectada en cuanto a la novedad por D01.

Al no afectar el documento D01 las cláusulas 1 y 2 del pliego en cuanto a la novedad, sus cláusulas dependientes 3 a 22 consecuentemente no son afectadas en cuanto a la novedad. A pesar gran número de caracterizaciones son divulgadas por D01.

La cláusula 23 es afectada considerablemente en cuanto a la novedad por todos los contenidos divulgados en D01, ya que D01 divulga una composición farmacéutica que comprende compuesto oligomérico es ISIS 681257 y en donde la composición farmacéutica contiene no más de 100 mg del compuesto oligomérico.

Sin embargo, D01 revela las concentraciones indicadas en las cláusulas 24 y 25, ya que el peso promedio de un ratón puede llegar a esas dosis según lo revelado en las diferentes modalidades de D01. Por lo que estas cláusulas son anticipadas por D01. Sin embargo, las reivindicaciones 26 y 27 son novedosas respecto de D01, porque D01 no revela que pueda inyectarse el compuesto oligomérico en humanos en forma subcutánea, y consecuentemente, sus cláusulas dependientes 28 a 42 también son novedosas (a pesar que sus caracterizaciones no sean novedosas). Las cláusulas 43 a 48 no son novedosa según los contenidos revelados en D01, ya que D01 revela el método para producir una composición farmacéutica, el producto farmacéutico, las múltiples formas de dosificación y que este producto es inyectado. En resumen, D01 afecta las clausulas 23-25 y 43 a 48 del pliego reivindicatorio del documento en estudio. **D01 no afecta las cláusulas 1-22, 24-41 del pliego reivindicatorio del documento en estudio.**

D02 US 2015/0126719 A1 documento tipo patente de invención citado en el Informe de Búsqueda Internacional PCT/US16/60816 y en la búsqueda suplementaria europea EP16863162. El documento D02 revela compuestos oligoméricos conjugados que se relacionan con apolipoproteína C-III (ApoCIII). En ciertas modalidades los compuestos oligoméricos que interactúan con la apolipoproteína CIII son conjugados con N-acetilgalactosidasa. También en D02 se divulgan los compuestos oligoméricos que son útiles en decrecer la concentración de Apo CIII, y para tratar, prevenir, o aminorar enfermedades desordenes o condiciones relacionadas con Apo CIII. Ciertas enfermedades relacionadas con la ApoCIII incluyen enfermedades inflamatorias cardiovasculares, y/o metabólicas. Los compuestos oligoméricos conjugados divulgados en D02 pueden ser utilizados para tratar dichas enfermedades en un individuo que requiere de ellas. D02 en este informe es considerado estado del arte. , **D02 no anticipa las reivindicaciones del documento en estudio**

D03 WO 2015/168589 : El documento D03 es de tipo patente de invención, citado en el Informe de Búsqueda Internacional PCT/US16/60816 y en la búsqueda suplementaria europea EP16863162. El documento D03 revela composiciones y métodos para modular la expresión de la angiopoietina 3. El documento


INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
**SOLICITUD
NÚMERO:
201801221**
16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

D03 revela métodos compuestos y composiciones para reducir la expresión de la proteína en un animal. Es parte de los métodos revelados en el documento D03, composiciones para reducir lípidos y/o la glucosa en un animal, tales métodos, composiciones y/o compuestos son útiles para tratar, prevenir, retardar, o aminorar una o más enfermedades cardiovasculares y/o metabólicas, o síntomas de ellas en un individuo que requiere del tratamiento.

En lo relacionado al documento en estudio, D03 no divulga el compuesto oligomérico ISIS 6812576, **por lo que en este informe es considerado estado del arte, no afectando a ninguna cláusula del pliego reivindicatorio del documento en estudio respecto de la novedad.**

D04 EP2789626 Documento tipo literatura primaria citado en el Informe de Búsqueda Internacional PCT/US16/60816 y en la búsqueda suplementaria europea EP16863162. El documento D03 enseña que la lipoproteína a (Lp(a)) es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En D04 se realizó un estudio en donde los participantes recibieron una inyección de ISIS-Apo(a), un polímero que ha mostrado actuar bajando los niveles de concentración de Lp(a). Los sujetos que fueron inyectados con multidosis mostraron la Lp(a) decrece su concentración en el plasma. En D04 se encontró que los resultados de ISI-APO(a) resulta en un potente y selectivo reductor de Lp(a) del plasma, con gran tolerabilidad y seguridad, reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y calcificación de la válvula aortica en pacientes con elevada concentración de Lp(a). (resumen)

En lo referido al documento en estudio, D04 diseña y revela un estudio clínico en fase I con humanos que padecen los efectos de presentar altos niveles de apolipoproteínas. El documento D04 divulga que se puede utilizar una dosis de 50, 100, 2000 y 400 mg del polímero, o bien, múltiples dosis de 100, 2000 y 3000 mg. Acorde a las enseñanzas de D04 una sola dosis de 50 a 400 mg no reducen Lp(a) al día 30, mientras que las multidosis causan significantes descensos. Sin embargo, existen una diferencia con la reivindicación 1 del documento en estudio. A pesar que la primera diferencia podría señalarse es que el polímero de D04 se encuentra en una forma conjugada, el documento en estudio también revela que en posibles realizaciones se puede encontrar el polímero en formas conjugadas. No se revela en D04 o en el documento en estudio grandes diferencias en la acción farmacéutica por este hecho, y que algunas de las dosis en el documento D04 son más de 100mg en un mes.

D01 no afecta la cláusula D01, tampoco a ninguna cláusula del pliego por que no se divulga que el compuesto sea ISIS 681257.

En resumen D04 no afecta ninguna reivindicación del pliego en cuanto a la novedad.

A la vista del estado de la técnica citada, los documentos citados **No afectan la novedad de la unidad inventiva analizada dentro de las reivindicaciones 1-22, 26-42 de la solicitud 2018001221.**

EL PLIEGO ANALIZADO ES NOVEDOSO. CONSECUENTEMENTE, LAS CLÁUSULAS 1-22, 26-42 DEL PLIEGO CUMPLEN EL REQUISITO DE PATENTABILIDAD SEÑALADO EN EL ARTÍCULO 33 DE LA LEY 19.039.



INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
NÚMERO:
201801221

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO

ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO (Art 35 de la ley 19039)

Documento en análisis:

El documento en análisis revela el uso de un compuesto oligomérico, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, 5 en donde:

1. el tratamiento comprende administrar no más de 100 mg del compuesto oligomérico (1) al humano durante el período de dosificación; y
2. el período de dosificación es de un mes, y en donde ISIS 681257 tiene la estructura (1):

Es parte de la unidad inventiva el uso del polímero para un trastorno relacionado con Lp (a) elevada. Parte la unidad inventiva es la vía de administración y la acción farmacéutica producida por el polímero. Otro segmento de la unidad inventiva también es la composición farmacéutica que comprende el compuesto oligomérico ISIS 681257 de la estructura (1) y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica contiene no más de 100 mg del compuesto oligomérico.

Documento más cercano del arte

Los documento D01 es considerado más cercanos en el estado del arte. El documento D01 revela compuestos oligonucleótidos los cuales presentan grupos conjugados dirigidos para interactuar con apolipoproteína A (Apo A). En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos que se relacionan a la apolipoproteína blanco y se encuentran conjugados con N-acetilgalactosamina. También en D01 se divulga los compuestos oligoméricos los cuales son utilizados para disminuir la concentración de ApoA , de esta forma trata, prevenir, o aminorar enfermedades relacionadas, desordenes o condiciones relacionadas con apo(a) o Lp(a).

D01 divulga el compuesto oligomérico que sirve para disminuir la concentración de ApoA, es la misma sustancia (ISIS681257) (0052, 00261, 01230; tablas 93, 94, 106, 107, 111, 118 y 119) y es aplicado de la misma forma.

D01 se satisface la condición de que compuesto oligomérico ISIS 681257 se administra no más de 100 mg durante el período de dosificación. También en D01 cumple la condición de la reivindicación 1 que el periodo de tratamiento se realice en un periodo menor de un mes. Es decir, D01 revela el mismo compuesto, el mismo objetivo, las mismas concentraciones, la forma de administrar el compuesto y tiempo de tratamiento.

Diferencias entre en el documento en estudio y D2

La primera diferencia es que todos los tratamientos realizados en D01 se realizan en un modelo murino, no en humanos, y la segunda gran diferencia es que en D01 no se indica que dosis es pertinente para un tratamiento en humanos

Efecto Técnico causado por la diferencia

Este perito ha encontrado un efecto técnico inesperado en la solicitud en estudio.

Problema Técnico resuelto por el documento en estudio.



INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
NÚMERO:
201801221

16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

El problema que resuelve la invención finalmente puede estar relacionado con proporcionar un régimen de dosis para ISIS 681257 para terapias en humanos.

Obviedad de la invención

La solución propuesta por el documento en estudio no es considerada obvia en algunas de sus cláusulas, lo anterior a partir del análisis del estado del arte e incluso analizando los documentos D1 o D4 en forma dependiente.

El arte previo no divulga el uso del oligonucleótido (1) en humanos a las dosis indicadas. Por lo que las reivindicaciones 1-22, 26-42 son novedosas y su uso, en teoría, también debería serlo.

No obstante lo anterior, y respecto de la formulación, se constata que no se encuentra un rasgo especial o inesperado en la formulación (Reiv. 23 del documento en estudio), de hecho la formulación no contiene una característica distinguible que hace posible la administración a humanos a través de inyección. Por ejemplo, en D01 se enseña la misma composición farmacéutica, y se señala explícitamente que puede utilizarse en humanos y existen gran número de modalidades inyectables reveladas por D01(0017, 0201, 0221, 0562, 0888, 0891, 0903), por lo que la composición no puede ser considerada como inventiva, de hecho no es novedosa. Tampoco es considerado inventivo el tipo de empaquetamiento de la composición farmacéutica, ya que éste empaquetamiento no contiene un rasgo indistinguible o exclusivo o alguna característica la cual pueda ser considerada como una contribución real sobre el arte previo. Otro aspecto que todavía carece de altura inventiva se relaciona con los enunciados en las cláusulas 24 a 26, aspectos muy conocidos en el arte previo. Tampoco poseen una actividad inventiva las cláusulas 27 a 34, ya que en este grupo de reivindicaciones se divulga que el oligomérico se encuentra en un "líquido estéril". Se recuerda al inventor que la esterilidad es un rasgo irrenunciable en una droga inyectable, y que si bien es cierto el volumen puede variar, de hecho es lo común en estado del arte es variarlo, lo invariante será la esterilización de sus componentes líquidos. También las reivindicaciones de formas de dosis y régimen de administración es lo ordinario en el arte. De esta forma, este grupo de reivindicaciones, 34-38 no es inventivo.

El experto en la área técnica puede sentirse alentado a extrapolar los resultados encontrados en D01, D01 encontró el compuesto y la composición, también señala que puede ser utilizada en humanos, además D01 demuestra que la composición reduce la concentración de Lp(a) en plasma en el humano en al menos 50 %. El experto puede inferir las dosis utilizadas en D01. En conjunto con lo anterior, el experto puede realizar un estudio como el protocolo realizado en D04, por lo que derivables fácilmente las reivindicaciones 39 a 42 del documento en estudio, y consecuentemente no son inventivas. Sin embargo, las dosis reveladas en el arte previo pueden ser irrelevantes y no efectivas o farmacéuticamente no eficientes en humanos, ya que la eficiencia de dosis en humanos muchas veces no se corresponden necesariamente a las proporciones utilizadas en modelos murinos, al menos referido a oligonucleótidos.

Aunque el experto conociera el efecto de ISIS 681257 en humanos a partir de D01 o a través de lo divulgado en D04, los componentes no conjugados revelados en D04 logran un efecto real de disminución de Apo (a) utilizando 600 mg del oligonucleótido ISIS 681257 en un mes, mientras que el compuesto de la invención (ISIS 681257) en una sola dosis de 80mg en un mes logra una disminución 78,6%. Debido a esta sorprendente acción y potencia las reivindicaciones directamente relacionadas con el uso terapéutico, 1-2, 4-5, 7, 15-17


INFORME PERICIAL SOBRE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
**SOLICITUD
NÚMERO:
201801221**
16 ANÁLISIS PERICIAL (Continuación)

y 19 involucran una actividad inventiva. Las reivindicaciones anteriores se consideran inventivas incluso considerando en combinación de D04 con D01. Ya que D01 no parece medir niveles de Lp (a) pero solo niveles de Apo (a). Segundo, como se mencionó anteriormente, aunque se observan diferencias muy significativas entre ISIS 494372 vs ISIS 681257 (tabla 93 de D04), los ratones fueron tratados una vez por semana y las dosis no pueden traducirse directamente a dosis humanas. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-2, 4-5, 7, 15-17 y 19 son inventivas en vista de D04 en combinación de D01.

En vista de la conclusión anterior, la presente solicitud cumple los requisitos del artículo 35 de la LPI, y el objeto de la reivindicación 1 y las reivindicaciones 2, 4-5, 7, 15-17 y 19 implican un paso inventivo. Debido a lo expuesto, la presente solicitud **cumple con los requisitos del artículo 35 de la ley 19039 porque las reivindicaciones no tienen nivel inventivo.**

EL PLIEGO ANALIZADO EN LAS REIVINDICACIONES 1-2, 4-5, 7, 15-17 y 19 DE LA SOLICITUD 2018001221 POSEEN NIVEL INVENTIVO. POR TANTO, CUMPLEN EL REQUISITO DE PATENTABILIDAD SEÑALADO EN EL ARTÍCULO 35 DE LA LEY 19.039.

ANÁLISIS DE APLICACIÓN INDUSTRIAL
ANALISIS DE APLICACIÓN INDUSTRIAL

La presente solicitud tiene aplicación industrial, ya que el uso de un compuesto oligomérico, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 sirve para preparar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición humana, puede ser reproducido y escalado en la industria biotecnológica. .

POR TANTO, LA SOLICITUD 2018001221 POSEE APLICACIÓN INDUSTRIAL SEGÚN LO ESTABLECE EL ARTÍCULO 36 DE LA LEY 19.039.

17 PRONUNCIAMIENTO FINAL
Con Observaciones
PRONUNCIAMIENTO FINAL

De acuerdo con los antecedentes que obran a la fecha en la solicitud y sin perjuicio del pronunciamiento que en definitiva se realice a la solicitud **2018001221**, el perito que suscribe recomienda la concesión del privilegio, toda vez que se superen las observaciones, ya que cumple los requisitos de patentabilidad señalados en el I la Ley de Propiedad Industrial 19039 y lo que su reglamento establece.

FECHA EN QUE SE CONCLUYÓ EL INFORME: 19.12.2019

NÚMERO DE PÁGINAS DEL INFORME: 15

Erubiel Alex Santander Araya
 Biólogo Licenciado En Ciencias
 PERITO EXAMINADOR



Figuras

18 FIGURA REPRESENTATIVA

Figura 1A

Regímenes de dosificación semanal previstos - 20 mg/sem

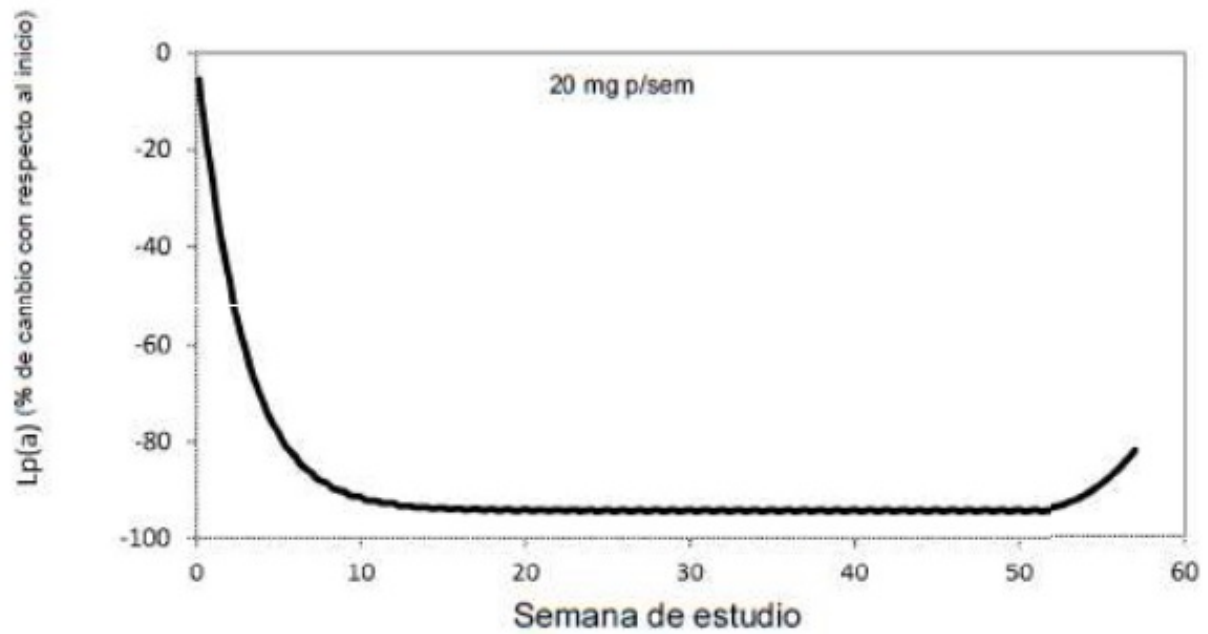


Figura1.JPG

Y/R: PAT058756-CN-PCT

O/R: PN 184667

Chinese Patent Application for Invention No: 201680063706.X

English translation of

Text of the First Office Action

The present application relates to modulating apolipoprotein (a) expression. Upon examination, the Examiner hereby issued the following comments:

Claims 1-8, 15, 16 and 47-50 are not novel and claims 6, 9-14 and 17-56 are not inventive.

1. Claim 1 is directed to a use of an oligomeric compound in the manufacture of a medicament for treating or preventing a disease or condition in a human. D1 (US2015/0126720A, published on May 07, 2015) discloses a compound and a method for modulating apo(a) mRNA and protein expression, wherein the compound is an oligomeric compound ISIS 681257 in one embodiment and is tested for a plurality of pharmacological activities: it has an effect of inhibiting the apo(a) plasma protein; it slightly affects ALT, AST and body weights and exhibits good tolerance; the apo(a) content decreases over time after administration. The compound can be used to provide a therapeutic benefit to animals including human and can be used for treating diseases including coronary heart disease risks associated with plasma Lp(a) lipids (including low density lipoprotein-cholesterol), metabolic diseases such as hyperlipidemia, prediabetes, diabetes type I or type II, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and dyslipidemia caused by Type II diabetes (see the specification of D1, paragraphs 0014, 0052, 0173-0175, 0202-0215 and 1232; Tables 93, 94, 111b-continued and 119). Accordingly, D1 implicitly discloses the use of the oligomeric compound ISIS 681257 in the manufacture of a medicament for treating or preventing a disease or condition in a human. Although claim 1 defines the weight of the compound administered to the human and the dosing period, yet these features are the features for administration of the drug and are not necessarily embodied in the manufacturing process of the drug. Upon comparison, it is found that claim 1 and D1 pertain to the same technical field, provide substantively the same technical solution, can solve the same technical problem and are expected to produce the same technical effect. Therefore, claim 1 is objectionable under Article 22.2 of the Patent Law for lack of novelty.

2. Claims 2-4 refer directly or indirectly to claim 1 and further define the drug administration during the treatment. The additional technical features of claims 2-4 all relate to drug administration. Based on the same reasons as provided in the comments on claim 1, now that the cited claim is not novel, claims 2-4 are objectionable under

Article 22.2 of the Patent Law for lack of novelty.

3. Claims 5 and 6 refer to claim 1 and further define the disease. D1 already discloses the coronary heart disease risk associated with elevated plasma Lp(a) lipid levels, which is a specific term of the risk for cardiovascular events associated with chronically elevated plasma Lp(a) lipid levels, a cardiovascular disease or disorder associated with elevated Lp(a). Based on the actual lipoprotein inhibiting effect of ISIS 681257 disclosed in D1 and the diseases related to plasma lipids mentioned in D1, a person skilled in the art is motivated to expect that said oligomeric compound can be used for other cardiovascular diseases associated with elevated Lp(a) lipid levels, such as calcific aortic valve stenosis with elevated Lp(a), elevated cardiovascular risk with elevated Lp(a), recurrent cardiovascular events with elevated Lp(a), or one or more symptoms of a cardiovascular disease or disorder associated with elevated Lp(a). Therefore, now that the cited claim is not novel, claim 5 is not novel and claim 6 is not novel or inventive.

4. Claims 7-22 refer directly or indirectly to claim 1 and each further define the administration route, administration object, pharmaceutical form and unit dose of the compound. First of all, the administration object defined would not bring about any change to the targeted use, and D1 has disclosed that administration objects include human. Moreover, in the examples of D1, ISIS 681257 is administered at a dose of 0.3, 1, 3, 10 mg/kg to mice by subcutaneous injection (see the specification of D1, Example 89; Tables 93, 94, 111b-continued and 119). A person skilled in the art has motivation to prepare the compound into a sterile liquid for injection depending on how injection is performed and to adjust the volume of the sterile liquid in the unit dose. Therefore, now that the cited claims are not novel or inventive, claims 7, 8, 15 and 16 are not novel and claims 9-14 and 17-22 are not inventive.

5. Claim 23 is directed to a pharmaceutical composition. D1, for specific disclosure of which reference can be made to the previous comments, implicitly discloses a pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound ISIS 681257. Compared to D1, the technical solution of claim 23 differs in defining that the composition contains not more than 100mg of ISIS 681257 and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents. Based on the distinguishing technical feature and the actual effect thereof, it can be identified that the technical problem practically solved by the present application is to provide a specific formulation. However, adding suitable carriers or diluents in a pharmaceutical composition and adjusting the amounts of the active ingredients both belong to routine technical means. D1 discloses that ISIS 681257 is administered at a dose of 0.3, 1, 3, 10 mg/kg to mice by injection (see the specification of D1, Example 89; Tables 93, 94, 111b-continued and 119). A person skilled in the art is capable of making conversions and adjustments over the pharmaceutical content in the unit formulation according to the above amounts in combination with the types and body weights of administration objects. Therefore, the technical solution of claim 23 is obvious for a person skilled in the art,

does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

6. Claims 24-42 refer directly or indirectly to claim 23 and make further limitations. Based on the same reasons as provided in the comments on claims 7-22, now that the cited claim is not inventive, claims 24-42 are objectionable under Article 22.3 of the Patent Law for lack of inventiveness.

7. Claims 43-46 refer to the preceding claims and make further limitations. In D1, the solvent of the oligomeric compound is PBS (see Example 89 in the specification of D1), i.e., water with a sodium phosphate buffer and sodium chloride. Furthermore, a person skilled in the art is capable of making conversions and adjustments over the pharmaceutical content and liquid volume in the unit formulation according to the amount disclosed in D1 in combination with the types and body weights of administration objects. Therefore, now that the cited claims are not inventive, claims 43-46 are objectionable under Article 22.3 of the Patent Law for lack of inventiveness.

8. Claims 47-50 refer to claims 1-22 and make further limitations. In D1, upon administration of ISIS 6811257 at a dose of 1, 3, 10 mg/kg, the fasting plasma Lp(a) concentration decreases by more than 50% and upon administration at a dose of 3, 10 mg/kg, the fasting plasma Lp(a) concentration decreases by more than 85%, at the start and end of the dosing period (see Table 93 in the specification of D1). Now that the cited claims are not novel or inventive, claims 47-50 are not novel or inventive.

9. Claim 51 is directed to a method for producing the pharmaceutical composition according to any of claims 23-50. D1, for specific disclosure of which reference can be made to the previous comments, implicitly discloses a pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound ISIS 681257. Compared to D1, the technical solution of claim 51 differs in defining a production method, in addition to the differences indicated in the comments on claims 23-50. As regards the differences, on which comments have been given previously, please see the comments on claims 23-50. As for the difference in the production method, a person skilled in the art is motivated to arrive at a suitable amount of the compound through adjustments (see the preceding comments) and to combine the oligomeric compound with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients or carriers by conventional methods. Therefore, the technical solution of claim 51 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

10. Claim 52 is directed to a packaged pharmaceutical product. Based on the previous comments, the pharmaceutical composition of claims 23-50 and the pharmaceutical preparation use as set forth in any of claims 1-22 and 42-50 are not inventive or novel (see the preceding comments). Moreover, on the basis of D1, which discloses that the

compound is used continuously for several weeks (see Example 89 in the specification of D1), a person skilled in the art with an aim of facilitating use is motivated to prepare a packaged pharmaceutical product comprising multiple unit dosage forms each comprising a composition and printed instructions. Therefore, the technical solution of claim 52 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

11. Claim 53 is directed to a sterile sealed container which contains a pharmaceutical composition according to any one of claims 23-50. Based on the previous comments, the pharmaceutical composition of claims 23-50 is not inventive (see the preceding comments); a person skilled in the art has motivation to package it according to conventional methods into a sterile sealed container, such as a vial, a syringe for the purpose of preparing a conventional dosage form for subcutaneous injection. Therefore, the technical solution of claim 53 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

12. Claims 54 and 55 refer to claim 53 and further define the type of the container. Based on the reasons indicated in the comments on claim 53, claims 54 and 55 are objectionable under Article 22.3 of the Patent Law for lack of inventiveness.

13. Claim 56 is directed to a packaged pharmaceutical product. Based on the previous comments, the pharmaceutical composition of claims 23-50 and the pharmaceutical preparation use as set forth in any of claims 1-22 and 42-50 are not inventive or novel (see the preceding comments). Moreover, on the basis of D1, which discloses that the compound is used continuously for several weeks (see Example 89 in the specification of D1), a person skilled in the art with an aim of facilitating use is motivated to prepare a packaged pharmaceutical product comprising multiple unit dosage forms each comprising a composition and printed instructions and to package it into a sterile sealed container, such as a vial, a syringe for the purpose of preparing a conventional dosage form for subcutaneous injection. Therefore, the technical solution of claim 56 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

Based on the above reasons, the present application cannot be granted and the present specification does not contain any other patentable contents in substance. Therefore, even if the application documents are amended, there is no prospect for the present application to be granted. If the Applicant fails to provide convincing arguments within the specified time limit, the present application will be then rejected.

Should you have any questions on the aforesaid comments, please dial 010-53961893 (Examiner) or 010-53962115 (staff on duty) or send an email addressed to

sxbjzx_yijian@cnipa.gov.cn. It is to be noted that: the contents submitted via the aforesaid email do not have a legal effect and the formal Observations and/or amended texts shall be submitted with the responsible department of the Patent Office within the specified time limit.



100034

北京市西城区平安里西大街 26 号新时代大厦 7 层 北京市中咨律师事
务所
胡晨曦(66091188) 黄革生(66091188)

发文日:

2020 年 07 月 09 日



申请号或专利号: 201680063706.X

发文序号: 2020070601925130

申请人或专利权人: IONIS 制药公司

发明创造名称: 调节载脂蛋白(a)表达

第一次审查意见通知书

(进入国家阶段的 PCT 申请)

- 应申请人提出的实质审查请求, 根据专利法第 35 条第 1 款的规定, 国家知识产权局对上述发明专利申请进行实质审查。
 根据专利法第 35 条第 2 款的规定, 国家知识产权局决定自行对上述发明专利申请进行实质审查。
- 申请人要求以其在:
US 专利局的申请日 2015 年 11 月 06 日为优先权日。
- 经审查, 申请人于____提交的修改文件, 不符合专利法实施细则第 51 条第 1 款的规定, 不予接受。
- 审查是针对原始提交的国际申请的中文文本或中文译文进行的。
 审查是针对下列申请文件进行的:
2018 年 4 月 28 日提交的说明书摘要、说明书第 1-450 段、摘要附图、说明书附图、说明书核苷酸和氨基酸序列表;
2019 年 2 月 26 日提交的权利要求第 1-56 项。
- 本通知书引用下列对比文献 (其编号在今后的审查过程中继续沿用)

编号	文件号或名称	公开日期 (或抵触申请的申请日)
1	US2015/0126720A	20150507

6. 审查的结论性意见:

关于说明书:

- 申请的内容属于专利法第 5 条规定的不授予专利权的范围。
- 说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。
- 说明书不符合专利法第 33 条的规定。
- 说明书的撰写不符合专利法实施细则第 17 条的规定。

关于权利要求书:

- 权利要求____不符合专利法第 2 条第 2 款的规定。
- 权利要求____不符合专利法第 9 条第 1 款的规定。
- 权利要求 1-8、15、16、47-50 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求 6、9-14、17-56 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。



- 权利要求_____不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- 权利要求_____属于专利法第 25 条规定的不授予专利权的范围。
- 权利要求_____不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- 权利要求_____不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 权利要求_____不符合专利法第 33 条的规定。
- 权利要求_____不符合专利法实施细则第 19 条的规定。
- 权利要求_____不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求_____不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求_____不符合专利法实施细则第 22 条的规定。

申请不符合专利法第 26 条第 5 款或者实施细则第 26 条的规定。

申请不符合专利法第 20 条第 1 款的规定。

分案申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

7. 基于上述结论性意见, 审查员认为:

申请人应当按照通知书正文部分提出的要求, 对申请文件进行修改。

申请人应当在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由, 并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改, 否则将不能授予专利权。

专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容, 如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分, 其申请将被驳回。

8. 申请人应注意下列事项:

(1) 根据专利法第 37 条的规定, 申请人应在收到本通知书之日起的 4 个月内陈述意见, 如果申请人无正当理由逾期不答复, 其申请被视为撤回。

(2) 申请人对其申请的修改应当符合专利法第 33 条的规定, 不得超出原说明书和权利要求书记载的范围, 同时申请人对专利申请文件进行的修改应当符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定, 按照本通知书的要求进行修改。

(3) 申请人的意见陈述书和 / 或修改文本应当邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处, 凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。

(4) 未经预约, 申请人和 / 或代理人不得前来国家知识产权局与审查员举行会晤。

(5) 对进入实质审查阶段的发明专利申请, 在第一次审查意见通知书答复期限届满前 (已提交答复意见的除外), 主动申请撤回的, 可以请求退还 50% 的专利申请实质审查费。

9. 本通知书正文部分共有 3 页, 并附有下列附件:

引用的对比文件的复印件共 _____ 份 _____ 页。

审查员: 曹寅秋

联系电话: 010-53961893

审查部门: 专利审查协作北京中心医药生物发明
审查部



国家知识产权局

第一次审查意见通知书

(进入国家阶段的 PCT 申请)

申请号:201680063706X

本申请涉及调节载脂蛋白(a)表达,经审查,现提出如下审查意见:

权利要求 1-8、15、16、47-50 不具备新颖性,权利要求 6、9-14、17-56 不具备创造性。

1、权利要求 1 请求保护寡聚化合物在制备用于治疗或预防人的疾病或病症的药物中用途。对比文件 1 (US2015/0126720A, 公开日: 20150507) 公开了用于调节脂蛋白 (a) mRNA 和蛋白表达的化合物和方法, 其中一种实施方式该化合物为寡聚化合物 ISIS681257, 并实际测试了该化合物多项药理活性: 对于脂蛋白 (a) 血浆蛋白的抑制效果; 对 ALT、AST 和体重的影响微弱, 表现出良好的耐受性; 施用后随时间增加脂蛋白 (a) 含量减少。所述化合物可用于向包括人类在内动物提供治疗益处, 包括与血浆 Lp (a) 脂质 (包括低密度胆固醇脂蛋白) 相关的冠心病风险、代谢疾病如高血脂、糖尿病前期、I 或 II 型糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征和由 II 型糖尿病导致的血脂异常 (参见对比文件 1 说明书第 0014、0052、0173-0175、0202-0215、1232 段、表 93、94、111b-续、119)。因此, 对比文件 1 隐含公开了寡聚化合物 ISIS681257 在治疗或预防人的疾病或病症的药物中的用途。尽管权利要求 1 限定了向人施用的化合物重量以及给药时长, 但是上述特征均为用药特征, 并不必然体现在制药过程中。权利要求 1 的技术方案与对比文件 1 相比, 二者技术领域相同, 技术方案实质相同, 能够解决相同的技术问题, 预期产生相同的技术效果。因此, 权利要求 1 不具备新颖性, 不符合专利法第 22 条第 2 款的规定。

2、权利要求 2-4 直接或间接引用权利要求 1, 并进一步限定所述治疗期间用药特征。权利要求 2-4 的附加技术特征均为用药特征, 基于与权利要求 1 评述中指出的相同理由, 在所引用的权利要求不具备新颖性的前提下, 权利要求 2-4 不具备新颖性, 不符合专利法第 22 条第 2 款的规定。

3、权利要求 5、6 引用权利要求 1 并进一步限定所述疾病。对比文件 1 已经公开了其中与升高的血浆 Lp (a) 脂质水平有关的冠心病风险, 其属于与血浆 Lp (a) 脂质水平长期升高有关的心血管事件风险、与 Lp(a) 升高相关的心血管疾病或病症的下位概念, 本领域技术人员基于对比文件 1 公开的 ISIS681257 抑制脂蛋白的实际效果以及对比文件 1 提及与血浆脂质有关的疾病, 有动机预期所述寡聚化合物可用于其它与 Lp (a) 脂质水平升高有关的心血管疾病, 例如伴有 Lp(a) 升高的钙化性主动脉瓣狭窄、伴有 Lp(a) 升高的升高的心血管风险、伴有 Lp(a) 升高的复发性心血管事件或与 Lp(a) 升高相关的心血管疾病或病症的一种或多种症状。因此, 在所引用的权利要求不具备新颖性的前提下, 权利要求 5 不具备新颖性, 权利要求 6 不具备新颖性、创造性。

4、权利要求 7-22 直接或间接引用权利要求 1, 并分别进一步限定所述化合物的给药方式、给药对象、药物形式、单位剂量含量。首先, 给药对象的限定并不改变所针对的用途, 何况对比文件 1 已经公开了给药对象包括人, 并且: 对比文件 1 的实施例中 ISIS681257 以 0.3、1、3、10mg/kg 的剂量对小鼠皮下注射使用 (参见对



比文件1说明书实施例89, 表93、94、111b-续、119), 本领域技术人员, 本领域技术人员有动机根据注射使用的形式, 将化合物制备为无菌液体以供注射使用, 并具体调整单位剂量中无菌液体的体积。因此, 在所引用的权利要求不具备新颖性或创造性的前提下, 权利要求7、8、15、16不具备新颖性, 权利要求9-14、17-22不具备创造性。

5、权利要求23请求保护一种药物组合物。对比文件1公开的内容如前所述, 其隐含公开了包含寡聚化合物ISIS 681257的药物组合物。权利要求23的技术方案与对比文件1相比, 区别在于: 权利要求23的组合物中含有不超过100mg的ISIS 681257以及一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。基于上述区别技术特征及其实际起到的作用, 可以确定本申请实际解决的技术问题是提供具体制剂配方。然而在药物组合物中配合合适的载体或稀释剂、调整活性成分的用量均属于常规技术手段, 对比文件1中ISIS 681257以0.3、1、3、10mg/kg的剂量对小鼠注射使用(参见对比文件1说明书实施例89, 表93、94、111b-续、119), 本领域技术人员能够根据上述用量, 结合给药对象的种类和体重, 换算并调整单位制剂中的药物含量。因此, 权利要求23的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的, 不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不具备创造性, 不符合专利法第22条第3款的规定。

6、权利要求24-42直接或间接引用权利要求23并做出进一步限定, 基于与权利要求7-22评述中指出的相同理由, 在所引用的权利要求不具备创造性的前提下, 权利要求24-42不具备创造性, 不符合专利法第22条第3款的规定。

7、权利要求43-46引用在前的权利要求, 并做出进一步限定。对比文件1中的寡聚化合物以PBS为溶剂(参见对比文件1说明书实施例89), 也即具有磷酸钠缓冲剂和氯化钠的水。且本领域技术人员能够根据对比文件1中公开的用量, 结合给药对象的种类和体重, 换算并调整单位制剂中的药物含量以及液体体积。因此, 在所引用的权利要求不具备创造性的前提下, 权利要求43-46不具备创造性, 不符合专利法第22条第3款的规定。

8、权利要求47-50引用权利要求1-22, 并作出进一步限定。对比文件1中ISIS6811257在1、3、10mg/kg剂量下, 在所述给药期的开始和结束时, 空腹血浆Lp(a)浓度下降均超过50%, 3、10mg/kg剂量组下降超过85%(参见对比文件1说明书表93)。在所引用的权利要求不具备新颖性、创造性的前提下, 权利要求47-50不具备新颖性、创造性。

9、权利要求51请求保护生产权利要求23-50中任一项所述的药物组合物的方法。对比文件1公开的内容如前所述, 其已经隐含公开了包含寡聚化合物ISIS 681257的药物组合物。权利要求51的技术方案与对比文件1相比, 除具有权利要求23-50评述中指出的区别以外, 还包括限定了产生方法。对于已在前评述过的区别, 可参见权利要求23-50的评述。对于产生方法的区别, 本领域技术人员有动机调整化合物的合适用量(可参见前面评述), 并按照常规方法将寡聚化合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体组合。因此, 权利要求51的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的, 不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而



不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

10、权利要求52请求保护一种包装的药学产品。基于前面评述，权利要求23-50药物组合物、如权利要求1-22和42-50中任一项所述制药用途均不具备创造性、新颖性（参见前面评述）。并且，本领域技术人员基于对比文件1公开的所述化合物数周连续使用的方式（参见对比文件1说明书实施例89），为了方便使用，有动机制备包括多个单位剂型组合物并含有印刷说明书的包装药学产品。因此，权利要求52的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的，不具备突出的实质性特点和显著的进步，因而不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

11、权利要求53请求保护含有根据权利要求23-50中任一项所述的药物组合物的无菌密封容器。基于前面评述，权利要求23-50药物组合物不具备创造性（参见前面评述），本领域技术人员有动机根据常规方法将其装入无菌密封容器如小瓶、注射剂以制备为常规供皮下注射使用的剂型。因此，权利要求53的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的，不具备突出的实质性特点和显著的进步，因而不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

12、权利要求54、55引用权利要求53，并进一步限定容器种类。基于与权利要求53评述中指出的理由，权利要求54、55不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

13、权利要求56请求保护一种包装的药学产品。基于前面评述，权利要求23-50药物组合物、如权利要求1-22和42-50中任一项所述制药用途均不具备创造性、新颖性（参见前面评述）。并且，本领域技术人员基于对比文件1公开的所述化合物数周连续使用的方式（参见对比文件1说明书实施例89），为了方便使用，有动机制备包括多个单位剂型组合物并含有印刷说明书的包装药学产品，并具体其装入无菌密封容器如小瓶、注射剂以制备为常规供皮下注射使用的剂型。因此，权利要求56的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的，不具备突出的实质性特点和显著的进步，因而不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

基于上述理由，本申请不能被授予专利权，而且本申请的说明书中也没有记载其它任何可获得专利权的实质性内容，因而即使对申请文件进行修改，本申请也不具备被授予专利权的前景。如果申请人不能在本通知书规定的答复期限内提出具有说服力的理由，本申请将被驳回。

如您对审查意见存在疑问，可拨打审查员电话 010-53961893，或值班电话 010-53962115，也可通过邮箱 sxbjzx_yijian@cnipa.gov.cn 反馈意见。请注意：邮箱反馈的内容不具备法律效力，请将正式的意见陈述书和/或修改文本在规定期限内提交给专利局受理部门。

审查员姓名:曹寅秋
审查员代码:415562



国家知识产权局

检索报告

申请号: 201680063706X		申请日: 20161107		首次检索	
申请人: IONIS 制药公司		最早的优先权日: 20151106			
权利要求项数: 56		说明书段数: 450+15			
审查员确定的 IPC 分类号: A61K31/00,C12N15/00,C12N15/11,C12N15/113					
检索记录信息: US2015126720A1: 国际检索报告、欧专局补充检索报告中给出的文件 US2015126719A1: 国际检索报告中给出的文件 Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study: 欧专局补充检索报告中给出的文件					
相 关 专 利 文 献					
类型	国别以及代码[11] 给出的文献号	代码[43]或[45] 给出的日期	IPC 分类号	相关的段落 和 / 或图号	涉及的权 利要求
X	US2015126720A1	20150507	C12N15/113	说明书第 0014、0052、 0173-0175、 0202-0215、 1232 段、实 施例 89、表 93、94、111b- 续、119	1-56
A	US2015126719A1	20150507	C12N15/113	说明书全文	1-56



国家知识产权局

相 关 非 专 利 文 献					
类型	书名(包括版本号和卷号)	出版日期	作者姓名和出版者名称	相关页数	涉及的权利要求
类型	期刊或文摘名称 (包括卷号和期号)	发行日期	作者姓名和文章标题	相关页数	涉及的权利要求
A	《Lancet》 第 386 卷	20150723	Sotirios Tsimikas et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study	第 1472-148 3 页	1-56

表格填写说明事项:

1. 审查员实际检索领域的 IPC 分类号应当填写到大组和 / 或小组所在的分类位置。
2. 期刊或其它定期出版物的名称可以使用符合一般公认的国际惯例的缩写名称。
3. 相关文件的类型说明:
 - X: 一篇文件影响新颖性或创造性;
 - Y: 与本报告中的另外的 Y 类文件组合而影响创造性;
 - A: 背景技术文件;
 - R: 任何单位或个人在申请日向专利局提交的、属于同样的发明创造的专利或专利申请文件。
 - P: 中间文件, 其公开日在申请的申请日与所要求的优先权日之间的文件;
 - E: 抵触申请。

审 查 员: 曹寅秋
2020 年 07 月 05 日

审查部门: 专利审查协作北京中心医药生物发明审查部

Y/R: PAT058756-CN-PCT

O/R: PN 184667

Chinese Patent Application for Invention No: 201680063706.X

English translation of

Text of the Second Office Action

The Applicant submitted an Observation and the set of amended claims on January 25, 2021. Upon study of the Applicant's observations, the Examiner proceeded with the examination of the present application based on the aforesaid text and further issued the following comments:

I. Claims 1-6, 8, 9, 17, 18 and 50-53 are not novel and claims 1-59 are not inventive.

1. Claim 1 is directed to a use of an oligomeric compound or pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for treating or preventing a disease or condition in a human. D1 (US2015/0126720A, published on May 07, 2015) discloses a compound and a method for modulating apo(a) mRNA and protein expression, wherein the compound is an oligomeric compound ISIS 681257 in one embodiment and is tested for a plurality of pharmacological activities: it has an effect of inhibiting the apo(a) plasma protein; it slightly affects ALT, AST and body weights and exhibits good tolerance; the apo(a) content decreases over time after administration. The compound can be used to provide a therapeutic benefit to animals including human and can be used for treating diseases including coronary heart disease risks associated with plasma Lp(a) lipids (including low density lipoprotein-cholesterol), metabolic diseases such as hyperlipidemia, prediabetes, diabetes type I or type II, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and dyslipidemia caused by Type II diabetes (see the description of D1, paragraphs 0014, 0052, 0173-0175, 0202-0215 and 1232; Tables 93, 94, 111b-continued and 119). Accordingly, D1 implicitly discloses the use of the oligomeric compound ISIS 681257 in the manufacture of a medicament for treating or preventing a disease or condition in a human. The oligomeric compound ISIS 681257, as a known compound, has been implicitly disclosed in structure by D1. Although claim 1 defines the amount of the compound administered to the human and the period of administration, yet these features are the features for administration of the drug and are not necessarily embodied in the manufacturing process of the drug. Upon comparison, it is found that claim 1 and D1 pertain to the same technical field, provide substantively the same technical solution, can solve the same technical problem and are expected to produce the same technical effect. Therefore, claim 1 is objectionable under Article 22.2 of the Patent Law for lack of novelty.

As regards the technical solution of the pharmaceutically acceptable salt of the oligomeric compound in claim 1, it differs from the technical solution of D1 only in using the salt of the oligomeric compound. However, it is a conventional technical means to use the salt form of a known compound to facilitate actual formulation and application, and the description provides no evidence to prove that the technical solution wherein the salt form is used has an unexpected technical effect. Therefore, the foregoing technical solution of claim 1 is objectionable under Article 22.3 of the Patent Law for lack of inventive step.

2. Claims 2-4 refer directly or indirectly to claim 1 and further define the drug administration during the treatment. The additional technical features of claims 2-4 all relate to drug administration. Based on the same reasons as provided in the comments on claim 1, now that the cited claim is not novel or inventive, claims 2-4 possess no novelty or inventiveness.

3. Claims 5 and 6 refer to claim 1 and further define the patient or disease. D1 already discloses the coronary heart disease risk associated with elevated plasma Lp(a) lipid levels, which is a specific term of the risk for cardiovascular events associated with chronically elevated plasma Lp(a) lipid levels, a cardiovascular disease or disorder associated with elevated Lp(a). Based on the actual lipoprotein inhibiting effect of ISIS 681257 disclosed in D1 and the diseases related to plasma lipids mentioned in D1, a person skilled in the art is motivated to expect that said oligomeric compound can be used for other cardiovascular diseases associated with elevated Lp(a) lipid levels, such as calcific aortic valve stenosis with elevated Lp(a), elevated cardiovascular risk with elevated Lp(a), recurrent cardiovascular events with elevated Lp(a), or one or more symptoms of a cardiovascular disease or disorder associated with elevated Lp(a). Therefore, now that the cited claim is not novel or inventive, claims 5 and 6 are not novel or inventive.

4. Claims 7-24 refer directly or indirectly to claim 1 and each further define the administration route, administration object, pharmaceutical form and unit dose of the compound. First of all, the administration object defined would not bring about any change to the targeted use, and D1 has disclosed that administration objects include human. Moreover, in the examples of D1, ISIS 681257 is administered at a dose of 0.3, 1, 3, 10 mg/kg to mice by subcutaneous injection (see the description of D1, Example 89; Tables 93, 94, 111b-continued and 119). In addition, it is a conventional means to use the salts, such as a sodium salt, of the compound. A person skilled in the art has motivation to prepare the compound into a sterile liquid for injection depending on how injection is performed and to adjust the volume of the sterile liquid in the unit dose. Therefore, now that the cited claims are not novel or inventive, claims 8, 9, 17 and 18 are not novel or inventive and claims 7, 10-16 and 19-24 are not inventive.

5. Claim 25 is directed to a pharmaceutical composition. D1, for specific disclosure of

which reference can be made to the previous comments, implicitly discloses a pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound ISIS 681257. Compared to D1, the technical solution of claim 25 differs in defining the content of ISIS 681257 and defining that the composition further contains one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents. Based on the distinguishing technical feature and the actual effect thereof, it can be identified that the technical problem practically solved by the present application is to provide a specific formulation. However, adding suitable carriers or diluents in a pharmaceutical composition and adjusting the amounts of the active ingredients both belong to routine technical means. D1 discloses that ISIS 681257 is administered at a dose of 0.3, 1, 3, 10 mg/kg to mice by injection (see the description of D1, Example 89; Tables 93, 94, 111b-continued and 119). A person skilled in the art is capable of making conversions and adjustments over the pharmaceutical content in the unit formulation according to the above amounts in combination with the types and body weights of administration objects. Therefore, the technical solution of claim 25 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

6. Claims 26-49 refer directly or indirectly to the preceding claims and make further limitations. In D1, the solvent of the oligomeric compound is PBS (see Example 89 in the description of D1), i.e., the solvent is water with a sodium phosphate buffer and sodium chloride. Furthermore, a person skilled in the art is capable of making conversions and adjustments over the pharmaceutical content and liquid volume in the unit formulation according to the amount disclosed in D1 in combination with the types and body weights of administration objects. Based on the same reasons as provided in the comments on claims 7-24, now that the cited claims are not inventive, claims 26-49 are objectionable under Article 22.3 of the Patent Law for lack of inventiveness.

7. Claims 50-53 refer to any of claims 1-24 and make further limitations. In D1, upon administration of ISIS 6811257 at a dose of 1, 3, 10 mg/kg, the fasting plasma Lp(a) concentration decreases by more than 50% and upon administration at a dose of 3, 10 mg/kg, the fasting plasma Lp(a) concentration decreases by more than 85%, at the start and end of the dosing period (see Table 93 in the description of D1). Now that the cited claims are not novel or inventive, claims 50-53 are not novel or inventive.

8. Claim 54 is directed to a method for producing the pharmaceutical composition according to any of claims 25-53. D1, for specific disclosure of which reference can be made to the previous comments, implicitly discloses a pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound ISIS 681257. Compared to D1, the technical solution of claim 54 differs in defining a production method, in addition to the differences indicated in the comments on claims 25-53. As regards the differences, on which comments have been given previously, please see the comments on claims 25-53. As for the difference in the production method, a person skilled in the art is

motivated to arrive at a suitable amount of the compound through adjustments (see the preceding comments) and to combine the oligomeric compound with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients or carriers by conventional methods. Therefore, the technical solution of claim 54 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

9. Claim 55 is directed to a packaged pharmaceutical product. Based on the previous comments, the pharmaceutical composition of claims 25-53 and the pharmaceutical preparation use as set forth in any of claims 1-24 and 45-53 are not inventive or novel (see the preceding comments). Moreover, on the basis of D1, which discloses that the compound is used continuously for several weeks (see Example 89 in the description of D1), a person skilled in the art with an aim of facilitating use is motivated to prepare a packaged pharmaceutical product comprising multiple unit dosage forms each comprising a composition and printed instructions. Therefore, the technical solution of claim 55 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

10. Claim 56 is directed to a sterile sealed container which contains a pharmaceutical composition according to any one of claims 25-53. Based on the previous comments, the pharmaceutical composition of claims 25-53 is not inventive (see the preceding comments); a person skilled in the art has motivation to package it according to conventional methods into a sterile sealed container, such as a vial, a syringe for the purpose of preparing a conventional dosage form for subcutaneous injection. Therefore, the technical solution of claim 56 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

11. Claims 57 and 58 refer to claim 56 and further define the type of the container. Based on the reasons indicated in the comments on claim 56, claims 57 and 58 are objectionable under Article 22.3 of the Patent Law for lack of inventiveness.

12. Claim 59 is directed to a packaged pharmaceutical product. Based on the previous comments, the pharmaceutical composition of claims 25-53 and the pharmaceutical preparation use as set forth in any of claims 1-24 and 45-53 are not inventive or novel (see the preceding comments). Moreover, on the basis of D1, which discloses that the compound is used continuously for several weeks (see Example 89 in the description of D1), a person skilled in the art with an aim of facilitating use is motivated to prepare a packaged pharmaceutical product comprising multiple unit dosage forms each comprising a composition and printed instructions and to package it into a sterile sealed container, such as a vial, a syringe for the purpose of preparing a conventional dosage form for subcutaneous injection. Therefore, the technical solution of claim 59 is obvious for a person skilled in the art, does not have any prominent substantive

feature or represent any notable progress, and thus cannot be considered inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

II. Even if the Applicant amends claims 1-24 by adding in corresponding claims a feature of the content of the oligomeric compound in the composition/unit dosage form or an expression with a similar meaning, claims 1-24 are considered as involving no inventive step for the following reasons for the Applicant's reference:

Claim 1 is directed to a use of an oligomeric compound or pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for treating or preventing a disease or condition in a human. Compared to the disclosure of D1 as referenced before (see the previous comments), the technical solution of claim 1 differs only in defining the content of the oligomer. Based on the distinguishing technical feature and the actual effect thereof, it can be identified that the technical problem practically solved by the present application is to provide a specific composition suitable for clinical applications. However, under the premise that D1 already discloses the amount of the oligomeric compound administered to mice, in order to provide the specific composition suitable for clinical trials and applications, a person skilled in the art can easily arrive at the suitable amount of the oligomeric compound in the composition by making conversions and adjustments according to the known dose conversion methods between experimental animals and humans through conventional means and finite number of experimentation. Therefore, the technical solution of claim 1 is obvious, does not have any prominent substantive feature or represent any notable progress, and thus is not inventive under Article 22.3 of the Patent Law.

Based on the same reasons as provided in the aforesaid comments on claim 1 and the same reasons as provided in the previous comments on claims 2-59, claims 2-59 are objectionable under Article 22.3 of the Patent Law for lack of inventive step.

III. With regard to the Applicant's observations, the Examiner responds as follows:

The Applicant's observations can be summarized as follows: (1) D1 does not disclose a pharmaceutical composition comprising 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound or the use of such a composition in a human for one month. (2) D1 does not teach or suggest that a pharmaceutical composition comprising 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound and carriers or diluents allows for the dosing of human subjects at lower doses and with less frequency. As shown in Examples 1 and 2 of the present application, a ≥ 30 -fold improvement in efficacy in human was observed for the oligomeric compound.

However, the above observations are considered unpersuasive for the following reasons:

Regarding (1), current claim 1 does not define that the pharmaceutical composition comprises 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound, but claims the use of the oligomeric compound in the manufacture of a medicament and defines that “*the treatment comprises administering 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound to the human during the dosing period*”, which is exactly a limitation on the administration method and the administration object in the claim of use for manufacture of a medicament. D1 has disclosed the therapeutic effect of the same oligomer in animals, and the target diseases/risks are the same as those in the present application; drug administration can be carried out by altering the factors irrelevant to the pharmaceutical manufacturing process, such as drug administration frequency, and the difference in the object does not result in a difference in the target disease; it is thus impossible to differentiate the pharmaceutical use of claim 1 from the use disclosed in D1. Further, the technical solution wherein the salt of the compound is used is obvious and has not been proven to have an unexpected technical effect in the description. In addition, even if the applicant would add a new feature to define the amount of the compound as the compound content in the medicament, based on the comments on the claims relating to a pharmaceutical composition, such as claim 23, in the First Office Action, and the comments on the claims relating to a pharmaceutical composition, such as claim 25, in the present Office Action, it is apparent that similar comments have been made on the amount of the compound in the claims relating to a pharmaceutical composition. Accordingly, even though the Applicant explicitly defines the amount of the compound in the pharmaceutical composition in the use claims, there is no way to impart the technical solution of the use for manufacture a medicament with inventiveness.

Regarding (2), although the administration object cannot differentiate the use of the present application from the use disclosed in D1, yet as a person skilled in the art knows, when using the same drug for the same disease, a conversion calculation between the amount of the drug administered to experimental animals and the amount of the drug administered to humans is needed, and the drug shall not be directly administered to humans in an amount for animals; this is mainly due to the difference in the tolerance dose between humans and animals; it is well known in the art that animals are more tolerant than humans; the conversion methods and formulae for the amounts of the drugs administered between definite animal species, such as mice and humans, are known, e.g., calculation can be carried out based on the body surface area or body weight. The purpose of the animal experiment in D1 is to verify the effect of the oligomer, and finally the drug will also be applied in subjects such as human. Accordingly, a person skilled in the art can make a conversion based on the amount of the drug administered to animals in the animal experiment before the administration of the drug to humans, without the need of relevant disclosure of D1. Therefore, the Applicant’s opinion that the oligomeric compound of the present application is administered to humans at lower doses with less frequency but has higher potency is unconvincing.

In view of the above, the Applicant's observations are unpersuasive and cannot prove that the present application is patentable.

Based on the above reasons, the present application cannot be granted and the present description does not contain any other patentable contents in substance. Therefore, even if the application documents are amended, there is no prospect for the present application to be granted. If the Applicant fails to provide convincing arguments within the specified time limit, the present application will be then rejected.

Should you have any questions on the aforesaid comments, please dial 010-53961893 (Examiner) or 010-53962115 (staff on duty) or send an email addressed to sxbjzx_vijian@cnipa.gov.cn. It is to be noted that: the contents submitted via the aforesaid email do not have a legal effect and the formal Observations and/or amended texts shall be submitted with the responsible department of the Patent Office within the specified time limit.



100034

北京市西城区平安里西大街 26 号新时代大厦 7 层 北京市中咨律师事
务所
胡晨曦(66091188) 黄革生(66091188)

发文日:

2021 年 06 月 04 日



申请号或专利号: 201680063706.X

发文序号: 2021060102295870

申请人或专利权人: IONIS 制药公司

发明创造名称: 调节载脂蛋白(a)表达

第二次审查意见通知书

1. 审查员已经收到申请人于 2021 年 01 月 25 日提交的意见陈述书, 在此基础上审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

根据国家知识产权局于 _____ 年 _____ 月 _____ 日作出的复审决定, 审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

2. 经审查, 申请人于 _____ 提交的修改文件, 不符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定, 不予接受。

3. 继续审查是针对下列申请文件进行的:

上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件。

前次审查意见通知书所针对的申请文件以及上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件替换文件。

前次审查意见通知书所针对的申请文件。

上述复审决定所确定的申请文件。

4. 本通知书未引用新的对比文件。

本通知书引用下列对比文件(其编号续前, 并在今后的审查过程中继续沿用):

编号	文件号或名称	公开日期 (或抵触申请的申请日)

5. 审查的结论性意见:

关于说明书:

申请的内容属于专利法第 5 条规定的不授予专利权的范围。

说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。

说明书的修改不符合专利法第 33 条的规定。

说明书的撰写不符合专利法实施细则第 17 条的规定。

关于权利要求书:

权利要求 _____ 不符合专利法第 2 条第 2 款的规定。

权利要求 _____ 不符合专利法第 9 条第 1 款的规定。



- 权利要求 1-6、8、9、17、18、50-53 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求 1-59 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。
- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- 权利要求 属于专利法第 25 条规定的不授予专利权的范围。
- 权利要求 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 权利要求 的修改不符合专利法第 33 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 19 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 22 条的规定。
-

申请不符合专利法第 26 条第 5 款或者实施细则第 26 条的规定。

申请不符合专利法第 20 条第 1 款的规定。

分案申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

6. 基于上述结论性意见，审查员认为：

申请人应当按照通知书正文部分提出的要求，对申请文件进行修改。

申请人应当在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由，并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改，否则将不能授予专利权。

专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容，如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分，其申请将被驳回。

7. 申请人应注意下列事项：

(1) 根据专利法第 37 条的规定，申请人应在收到本通知书之日起的 2 个月内陈述意见，如果申请人无正当理由逾期不答复，其申请被视为撤回。

(2) 申请人对其申请的修改应当符合专利法第 33 条的规定，不得超出原说明书和权利要求书记载的范围，同时申请人对专利申请文件进行的修改应当符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定，按照本通知书的要求进行修改。

(3) 申请人的意见陈述书和/或修改文本应当邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处，凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。

(4) 未经预约，申请人和/或代理人不得前来国家知识产权局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 5 页，并附有下列附件：

引用的对比文件的复印件共 份 页。

审查员：曹寅秋

联系电话：010-53961893

审查部门：专利审查协作北京中心医药生物发明
审查部



国家知识产权局

第二次审查意见通知书

申请号:201680063706X

申请人于2021年01月25日提交了意见陈述书和修改后的权利要求书,审查员认真阅读了申请人的意见,继续基于上述文本对本案进行审查,提出如下审查意见:

一、权利要求1-6、8、9、17、18、50-53不具备新颖性,权利要求1-59不具备创造性。

1、权利要求1请求保护寡聚化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防人的疾病或病症的药物中用途。对比文件1(US2015/0126720A,公开日:20150507)公开了用于调节脂蛋白(a) mRNA和蛋白表达的化合物和方法,其中一种实施方式该化合物为寡聚化合物 ISIS681257,并实际测试了该化合物多项药理活性:对于脂蛋白(a)血浆蛋白的抑制效果;对ALT、AST和体重的影响微弱,表现出良好的耐受性;施用后随时间增加脂蛋白(a)含量减少。所述化合物可用于向包括人类在内动物提供治疗益处,包括与血浆Lp(a)脂质(包括低密度胆固醇脂蛋白)相关的冠心病风险、代谢疾病如高血脂、糖尿病前期、I或II型糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征和由II型糖尿病导致的血脂异常(参见对比文件1说明书第0014、0052、0173-0175、0202-0215、1232段、表93、94、111b-续、119)。因此,对比文件1隐含公开了寡聚化合物 ISIS681257在治疗或预防人的疾病或病症的药物中的用途,所述寡聚化合物 ISIS681257作为已知化合物,已由对比文件1隐含公开其结构。尽管权利要求1进一步限定了向人施用的化合物重量以及给药时长,但是上述特征均为用药特征,并不必然体现在制药过程中。权利要求1的技术方案与对比文件1相比,二者技术领域相同,技术方案实质相同,能够解决相同的技术问题,预期产生相同的技术效果。因此,权利要求1不具备新颖性,不符合专利法第22条第2款的规定。

对于权利要求1中寡聚化合物药学上可接受的盐的技术方案,其与对比文件1相比,区别仅在于使用该寡聚化合物的盐,然而使用已知化合物的盐形式以便于实际制剂与应用属于常规技术手段,说明书中并未提供证据证明使用所述盐形式的技术方案具备预料不到的技术效果。因此,权利要求1的上述技术方案不具备创造性,不符合专利法第22条第3款的规定。

2、权利要求2-4直接或间接引用权利要求1,并进一步限定所述治疗期间用药特征。权利要求2-4的附加技术特征均为用药特征,基于与权利要求1评述中指出的相同理由,在所引用的权利要求不具备新颖性、创造性的前提下,权利要求2-4不具备新颖性、创造性。

3、权利要求5、6引用权利要求1并进一步限定所述患者或疾病。对比文件1已经公开了其中与升高的血浆Lp(a)脂质水平有关的冠心病风险,其属于与血浆Lp(a)脂质水平长期升高有关的心血管事件风险、与Lp(a)升高相关的心血管疾病或病症的下位概念,本领域技术人员基于对比文件1公开的ISIS681257抑制脂蛋白的实际效果以及对比文件1提及与血浆脂质有关的疾病,有动机预期所述寡聚化合物可用于其它与Lp(a)脂质水平升高有关的心血管疾病,例如伴有Lp(a)升高的钙化性主动脉瓣狭窄、伴有Lp(a)升高的升高的心血管风险、伴有Lp(a)升高的复发性心血管事件或与Lp(a)升高相关的心血管疾病或病症的一种或多种症状。因此,在所引



用的权利要求不具备新颖性、创造性的前提下，权利要求5、6不具备新颖性、创造性。

4、权利要求7-24直接或间接引用权利要求1，并分别进一步限定所述化合物的给药方式、给药对象、药物形式、单位剂量含量。首先，给药对象的限定并不改变所针对的用途，何况对比文件1已经公开了给药对象包括人，并且：对比文件1的实施例中ISIS681257以0.3、1、3、10mg/kg的剂量对小鼠皮下注射使用（参见对比文件1说明书实施例89，表93、94、111b-续、119），另外使用化合物的盐形式如其钠盐属于常规手段，并且本领域技术人员有动机根据注射使用的形式，将化合物制备为无菌液体以供注射使用，并具体调整单位剂量中无菌液体的体积。因此，在所引用的权利要求不具备新颖性或创造性的前提下，权利要求8、9、17、18不具备新颖性、创造性，权利要求7、10-16、19-24不具备创造性。

5、权利要求25请求保护一种药物组合物。对比文件1公开的内容如前所述，其隐含公开了包含寡聚化合物ISIS 681257的药物组合物。权利要求25的技术方案与对比文件1相比，区别在于：权利要求25限定了ISIS 681257的含量以及组合物中还含一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。基于上述区别技术特征及其实际起到的作用，可以确定本申请实际解决的技术问题是提供具体制剂配方。然而在药物组合物中配合合适的载体或稀释剂、调整活性成分的用量均属于常规技术手段，对比文件1中ISIS 681257以0.3、1、3、10mg/kg的剂量对小鼠注射使用（参见对比文件1说明书实施例89，表93、94、111b-续、119），本领域技术人员能够根据上述用量，结合给药对象的种类和体重，换算并调整单位制剂中的药物含量。因此，权利要求25的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的，不具备突出的实质性特点和显著的进步，因而不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

6、权利要求26-49直接或间接引用在前权利要求并做出进一步限定。对比文件1中的寡聚化合物以PBS为溶剂（参见对比文件1说明书实施例89），也即具有磷酸钠缓冲剂和氯化钠的水为溶剂，本领域技术人员能够根据对比文件1中公开的用量，结合给药对象的种类和体重，换算并调整单位制剂中的药物含量以及液体体积。并且基于与权利要求7-24评述中指出的相同理由，在所引用的权利要求不具备创造性的前提下，权利要求26-49不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

7、权利要求50-53引用权利要求1-24任一项并作出进一步限定。对比文件1中ISIS 6811257在1、3、10mg/kg剂量下，在所述给药期的开始和结束时，空腹血浆Lp(a)浓度下降均超过50%，3、10mg/kg剂量组下降超过85%（参见对比文件1说明书表93）。因此，在所引用的权利要求不具备新颖性、创造性的前提下，权利要求50-53不具备新颖性、创造性。

8、权利要求54请求保护生产权利要求25-53中任一项所述的药物组合物的方法。对比文件1公开的内容如前所述，其已经隐含公开了包含寡聚化合物ISIS 681257的药物组合物。权利要求51的技术方案与对比文件1相比，除具有权利要求25-53评述中指出的区别以外，还包括限定了产生方法。对于已在前评述过的区别，可参见权利要求25-53的评述。对于产生方法的区别，本领域技术人员有动机调整化合物的合适用量（可参见前



面评述), 并按照常规方法将寡聚化合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体组合。因此, 权利要求54的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的, 不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不具备创造性, 不符合专利法第22条第3款的规定。

9、权利要求55请求保护一种包装的药学产品。基于前面评述, 权利要求25-53药物组合物、如权利要求1-24和45-53中任一项所述制药用途均不具备创造性、新颖性等(参见前面评述)。并且, 本领域技术人员基于对比文件1公开的所述化合物数周连续使用的方式(参见对比文件1说明书实施例89), 为了方便使用, 有动机制备包括多个单位剂型组合物并含有印刷说明书的包装药学产品。因此, 权利要求55的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的, 不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不具备创造性, 不符合专利法第22条第3款的规定。

10、权利要求56请求保护含有根据权利要求25-53中任一项所述的药物组合物的无菌密封容器。基于前面评述, 权利要求25-53药物组合物不具备创造性(参见前面评述), 本领域技术人员有动机根据常规方法将其装入无菌密封容器如小瓶、注射剂以制备为常规供皮下注射使用的剂型。因此, 权利要求56的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的, 不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不具备创造性, 不符合专利法第22条第3款的规定。

11、权利要求57、58引用权利要求56, 并进一步限定容器种类。基于与权利要求56评述中指出的理由, 权利要求57、58不具备创造性, 不符合专利法第22条第3款的规定。

12、权利要求59请求保护一种包装的药学产品。基于前面评述, 权利要求25-53药物组合物、如权利要求1-24和45-53中任一项所述制药用途均不具备创造性、新颖性(参见前面评述)。并且, 本领域技术人员基于对比文件1公开的所述化合物数周连续使用的方式(参见对比文件1说明书实施例89), 为了方便使用, 有动机制备包括多个单位剂型组合物并含有印刷说明书的包装药学产品, 并具体其装入无菌密封容器如小瓶、注射剂以制备为常规供皮下注射使用的剂型。因此, 权利要求59的技术方案对于本领域技术人员而言是显而易见的, 不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不具备创造性, 不符合专利法第22条第3款的规定。

二、即使申请人修改权利要求1-24, 在相应权利要求中均增加所述寡聚物在组合物/单位剂量的含量特征或类似含义的表述, 则权利要求1-24仍不具备创造性, 理由如下, 供申请人参考:

权利要求1请求保护寡聚化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防人的疾病或病症的药物中用途。对比文件1公开的内容如前所述(参见前面评述), 权利要求1的技术方案与之相比, 区别仅在于限定了所述寡聚物的含量。基于上述区别技术特征及其实际起到的作用, 可以确定本申请实际解决的技术问题是提供一种适合临床应用的具体组合物。然而, 在对比文件1已公开所述寡聚物应用于小鼠用量的前提下, 为了提供适合临床试验及应用的具体组合物组成, 基于实验动物与人类的已知剂量换算方法, 通过常规手段和有限的实验, 本领域技术人员容易换算和调整得到寡聚物在组合物中的合适用量。因此, 权利要求1的技术方案是



显而易见的，不具备突出的实质性特点和显著的进步，因而不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

基于与上述权利要求1评述中指出的理由以及前述权利要求2-59评述中指出的相同理由，权利要求2-59不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

三、针对申请人的意见陈述，审查员作如下答复：

申请人的意见可归纳为：（1）对比文件1未公开包含75mg至85mg该寡聚化合物的药物组合物或该组合物在人中应用一个月的用途。（2）对比文件1没有教导或提示包含75mg至85mg该寡聚化合物和载体或稀释剂的药物组合物被允许以更低的剂量和更低的频率给人类个体用药，本申请实施例1、2显示，所述寡聚化合物在人的效力提高 ≥ 30 倍。

上述意见不具有说服力，理由如下：

对于（1），当前权利要求1中并未限定药物组合物中包含75mg至85mg该寡聚化合物，而是请求保护寡聚化合物的制药用途，并限定“所述治疗包括在给药期间向所述人施用75mg至85mg的所述寡聚化合物”，所述限定完全属于在制药用途权利要求中对于给药特征以及给药对象的限定，在对比文件1已经公开相同寡聚物用于动物治疗效果，且针对的疾病/风险与本申请实际针对的疾病/风险相同的前提下，用药特征可以通过改变用药频率等与制药过程无关的步骤来实现，对象的不同未导致针对疾病有所不同，因此均不能将权利要求1的制药用途区别于对比文件1已公开的用途。另外，使用化合物盐的技术方案也是显而易见且未经说明书证明其具备预料不到技术效果。此外，即使申请人以在制备用途权利要求中增加明确为药物含量而为用药量的特征，但实际上，在第一次审查意见通知书针对权利要求23等药物组合物的权利要求的评述中，以及本次审查意见通知书针对权利要求25等药物组合物的权利要求的评述中，都对于药物组合物权利要求中的药物含量特征进行了类似的评述，因而即使增加含量特征，也不能使得制药用途技术方案具备创造性。

对于（2），尽管给药对象不能使得本申请用途与对比文件1公开的用途有所区别，但本领域技术人员均知晓，同一种药物针对相同疾病时，实验动物给药量与人类的给药量是需要经过换算的，而不能以动物给药量直接应用于人类，这主要基于人与动物的耐受量不同，动物的耐受性要比人类大，这是本领域公知的，确定的动物种类之间，如小鼠与人，给药量的换算方法和公式也都是已知的，例如以体表面积计算，或由体重推算。由于对比文件1中动物实验的目的是验证寡聚物的效果，最终药物还是要应用于受试者如人类，因此，本领域技术人员无需对比文件1公开相关内容，就能将动物实验中的动物给药量在应用于人类前进行换算。因此，申请人有关本申请中寡聚物在人类中以更低剂量、更低频率和相应的更高效力的意见均不具有说服力。

综上所述，申请人的意见不具有说服力，不能作为本申请能够被授予专利权的理由。

基于上述理由，本申请不能被授予专利权，而且本申请的说明书中也没有记载其它任何可获得专利权的实质性内容，因而即使对申请文件进行修改，本申请也不具备被授予专利权的前景。如果申请人不能在本通



知书规定的答复期限内提出具有说服力的理由，本申请将被驳回。

如您对审查意见存在疑问，可拨打审查员电话 **010-53961893**，或值班电话 **010-53962115**，也可通过邮箱 **sxbjzx_yijian@cnipa.gov.cn** 反馈意见。请注意：邮箱反馈的内容不具备法律效力，请将正式的意见陈述书和/或修改文本在规定期限内提交给专利局受理部门。

审查员姓名:曹寅秋

审查员代码:415562

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8716 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

Señor(a)
IONIS PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO OLIGOMÉRICO PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (A)”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/060816

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de noviembre de 2016.

PRIORIDAD: US 62/252,392 del 06 de noviembre de 2015.

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 05 de junio de 2020, bajo el número NC2018/0002198, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

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, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, 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 18 del radicado N° NC2018/0002198 del 05 de junio de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar agentes novedosos que puedan reducir de forma potente y selectiva los niveles de Apolipoproteína (a) en humanos, incluidos pacientes con mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares debido a niveles crónicamente elevados de Lipoproteína (a) en plasma.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona el compuesto oligomérico modificado ISIS 681257, el cual comprende un motivo de gapmer 5-10- 5 y un conjugado GalNAc, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con Lipoproteína (a).

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 5 a 7 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclama el tipo de administración de la composición farmacéutica, lo cual es una indicación a un método de tratamiento.



Oficio N° 8716 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

4. De la solicitud de patente

4.1 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 4 no es concisa, porque reclama la estructura del compuesto oligomérico previamente reclamada en la reivindicación 1. Se recomienda eliminar esta reivindicación o reemplazarla por otra característica de la composición farmacéutica.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de noviembre de 2015 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	US2015/0126720	“Compositions and methods for modulating apolipoprotein (a) expression”	07 de mayo de 2015

El documento D1¹ divulga composiciones y métodos para modular la expresión de mRNA y la proteína apo(a), mediante el uso de oligonucleótidos antisentido (Pág. 2, párrs. [0014-0015]) como por ejemplo el compuesto ISIS 681257 (Pág. 10, párr. [0052]).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende un compuesto oligomérico y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura (...)”* (Radicado N° NC2018/0002198 del 05 de junio de 2020).

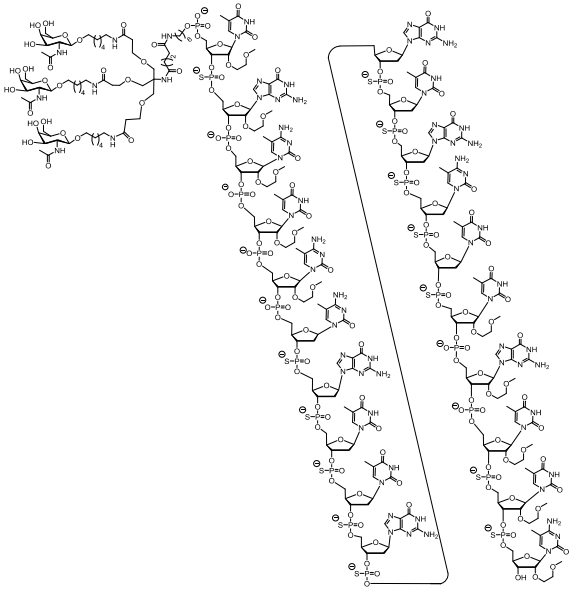
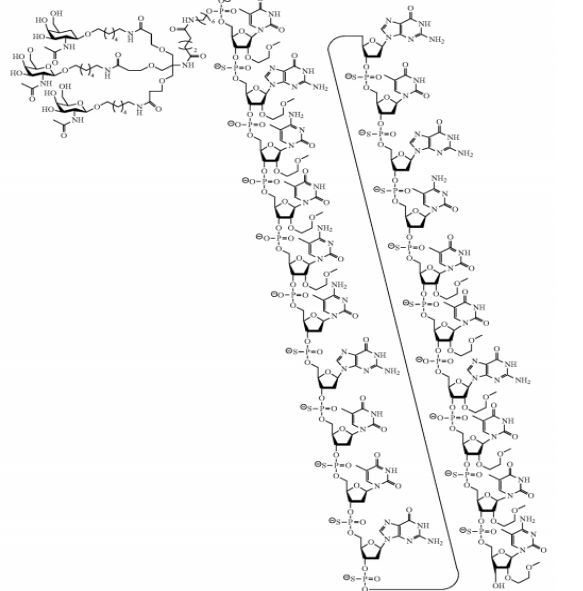
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Una composición farmacéutica que comprende un compuesto oligomérico y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura:	Una composición que comprende (Pág. 2, párr. [0016])

¹<https://patents.google.com/patent/US20150126720?q=US2015%2f0126720>.

Oficio N° 8716 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

	
<p>en donde la composición farmacéutica contiene de 75 mg a 85 mg del compuesto oligomérico, y en donde los portadores o diluyentes se seleccionan entre un líquido estéril, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.</p>	<p>en donde la cantidad de agente farmacéutico puede ser establecido como mg/kg o g/Kg (Pág. 19, párr. [0188]), las dosis utilizadas en ensayos <i>in vivo</i> fueron de 0.3, 1, 3 y 10 mg /kg y en donde el portador o diluyente es una solución salina estéril (Págs. 249 y 250, ej. 89, párrs. [1230-1232], tablas. 93-94).</p>

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque divulga composiciones y métodos para modular la expresión tanto del mRNA y como de la proteína apo(a), mediante el uso de oligonucleótidos antisentido (Pág. 2, párrs. [0014-0015]), para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares causados por el incremento de los niveles de Lp(a) (Pág. 2, párr. [0013]). Este documento también divulga el oligonucleótido ISIS 681257 (Págs. 2, párr. [0052] y Págs. 26, párr. [0261]) ver fig. 1, ensayos de inhibición *in vivo* utilizando diferentes dosis de este oligonucleótido (Págs. 249 y 250, ej. 89, párrs. [1230-1232], tablas. 92-94) y el porcentaje de unión del oligonucleótido ISIS 681257 en proteínas del plasma (Págs. 254-255, ej. 96, párrs. [1245-1247], tabla. 107).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D1 consiste en la cantidad del compuesto oligomérico.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir de 75 mg a 85 mg del compuesto oligomérico, porque los ejemplos 1 y 2 del capítulo descriptivo indican una mejora de >30 veces en la potencia en humanos del compuesto oligomérico ISIS 681257. Sin embargo, el documento D1 evalúa dosis en ensayos *in vivo* entre 0.3 a 1 mg/kg las cuales se encuentran dentro de las cantidades reclamadas por el solicitante y además en los resultados de estos experimentos, se evidencia un incremento en la potencia del compuesto oligomérico con un tiempo de acción prolongado, dependiente de la concentración (Pág. 250, párr. [1232], ej. 89, tabla. 93, pág. 257, párr. [1253], ej. 10, tabla. 111b). Por lo que las modalidades que proponen los inventores corresponden a selecciones arbitrarias, en donde se ajusta la dosificación, lo cual es una tarea rutinaria en el campo técnico

Oficio N° 8716 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en el documento D1 con el fin de obtener una composición farmacéutica alternativa?

Sin embargo, el incluir cantidades ascendentes del compuesto oligomérico ISIS 681257 para mejorar su potencia, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a dosis en ensayos *in vivo* de 0.3, 1, 3 y 10 mg /kg, dentro de las cuales se encuentra las cantidades reclamadas por el solicitante para mejorar la potencia del compuesto oligomérico (Pág. 250, párr. [1232], ej. 89, tabla. 93, pág. 257, párr. [1253], ej. 10, tabla. 111b).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incrementar la cantidad del compuesto oligomérico para mejorar su potencia así como lo menciona el documento D1, en la composición farmacéutica que contiene el compuesto ISIS 681257, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un método de preparación de una composición farmacéutica que contiene un compuesto antisentido capaz de unirse al ácido nucleico apo(a) (Pág.119, párr. [0886]), la cual puede contener diluyentes, portadores o portadores (Pág. 21, párr. [0219], pág. 2, párr. [0016]), el uso de un líquido estéril como es agua o buffer fosfato-salino (PBS) (Pág. 119, párr. [0889]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 y 8 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2015/0126720	1 a 4 y 8 a 18	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que *“Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada (...)”*

Se aclara que las modificaciones y aclaraciones realizadas por el solicitante, permitieron superar las objeciones trasladadas al solicitante. No obstante, aún se evidencia una objeción de concisión en el último capítulo reivindicatorio.



Oficio N° 8716 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

Argumentos respecto al examen de patentabilidad

El solicitante afirma que *“Ahora bien, la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora reclama una composición farmacéutica que comprende un compuesto oligomérico y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura: (...)en donde la composición farmacéutica contiene de 75 mg a 85 mg del compuesto oligomérico, y en donde los portadores o diluyentes son seleccionados de un líquido estéril, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona(...)”*

Se aclara que la nueva reivindicación independiente contiene características que efectivamente no son divulgadas en el documento 1, como son la cantidad del compuesto oligomérico y los posibles portadores o diluyentes de la composición. Esta última propiedad no se considera como una característica esencial, porque no aporta un efecto técnico a la invención, son componentes que se adicionan habitualmente en las composiciones farmacéuticas y la solución salina estéril divulgada en el documento D1, se encuentra dentro de las posibilidades reclamadas por el solicitante. En el caso de la cantidad de compuesto oligomérico, el rango de 75 mg a 85 mg no es divulgado por el documento D1 y por esta razón se considera superada la objeción por novedad. Sin embargo, esta Oficina considera que la solicitud aún es afectada por nivel inventivo con el mismo documento D1, porque este documento divulga el compuesto ISIS 681257 para su uso en composiciones farmacéuticas en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con Lp(a), además de divulgar experimentos en donde evalúan dosis menores a 1mg/kg, por lo que las modalidades que proponen los inventores corresponden a selecciones arbitrarias, ya que el estado de la técnica más cercano divulga que al evaluar diferentes dosis del compuesto activo, corresponde a realizar ajustes de dosificación, lo cual es una tarea rutinaria en el campo técnico.

El solicitante sostiene *“En particular, como se muestra en los Ejemplos 1 y 2 del Capítulo Descriptivo, al administrar una cantidad de 80 mg del compuesto oligomérico, se observó una mejora de ≥ 30 veces en la potencia en humanos del compuesto oligomérico ISIS 681257. Estos resultados son sorprendentes a la luz de las enseñanzas de D1, las cuales sugerían que el compuesto oligomérico ISIS 681257 tendría una potencia significativamente menor y/o una duración de acción en humanos (véanse, v.gr., Ejemplos 89, 100 y 108 de D1 y el artículo de Tsimikas et al (Anexo A de este memorial)) (...)Los experimentos divulgados por D1 que involucran tanto el compuesto oligomérico no conjugado ISIS 494372 como el compuesto oligomérico conjugado ISIS 681257 indican que este último se beneficia de una mayor potencia in vivo en ratones, pero estos experimentos no demostraron ni predijeron la mejora inesperada de ≥ 30 veces en la potencia observada en humanos(...)”*

Se aclara que el solicitante tiene razón en afirmar, que con una cantidad de 80 mg del compuesto oligomérico, se observó una mejora de ≥ 30 veces en la potencia en humanos del compuesto oligomérico ISIS 681257. No obstante, a diferencia de lo afirmado por el solicitante el documento D1, si contiene información que permitiría inferir estos resultados, en los ejemplos 89 y 100 del documento D1 específicamente en las tablas 93 y 111b se evidencia un incremento en la potencia del oligonucleótido dependiente de la concentración (Pág. 250, párr. [1232], ej. 89, tabla. 93, pág. 257, párr. [1253], ej. 100, tabla. 111b), esto quiere decir que el solicitante podría diseñar experimentos en donde continúe modifique las cantidades del compuesto ISIS 681257, hasta obtener una mejora >30 veces en la potencia. Es por esta razón, que no se le atribuye un efecto técnico a la materia reclamada por el solicitante.



Oficio N° 8716 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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° 8716 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

INFORME DE BÚSQUEDA EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0002198		Examen de patentabilidad					
		1°		2°	X	3°	Revoca
Solicitud Internacional No. PCT/US2016/060816		Fecha solicitud internacional: 07/11/2016					
Fecha de determinación estado de la técnica 06/11/2015				Prioridad X		Presentación	
Solicitante IONIS PHARMACEUTICALS INC.							
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:							
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	5 a 7	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 4 y 8 a 18
Palabras clave utilizadas	Apo(a), oligomeric compound, pharmaceutical composition, ISIS 681257 and antisense oligonucleotides Apo(a), compuesto oligomérico, composición farmacéutica, ISIS 681257 y oligonucleótidos antisentido
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/00, C12N 15/00, C12N 15/11, C12N 15/113

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)

Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	15285460 NC2019/0005141	30/11/2015 31/03/2017	- -	- -	A P
Patbase	US2015/01844156 US2015/0167005 US2015/0291958 WO2014/179625	02/07/2015 18/06/2015 15/10/2015 06/11/2014	- - - -	- - - -	A A A A
STNext	WO2014/179627 WO2014/179626 US2015/0164850	06/11/2014 06/11/2014 18/06/2015	- - -	- - -	A A A
Espacenet	US2015/0126719 WO2015/168589 US2015/0126720	05/07/2015 05/11/2015 05/07/2015	1 a 4 y 8 a 18	(Pág. 2, párr. [0014-0015]), (Pág. 2, párr. [0013]), (Págs. 2, párr. [0052] y Págs. 26, párr. [0261]), (Págs. 249 y 250, ej. 89, párr. [1230-1232], tablas. 92-94) (Págs. 254-255, ej. 96, párrs. [1245-1247], tabla. 107), (Pág. 19, párr. [0188]), (Pág. 19, párr. [0188]), (Pág.119, párr. [0886]), (Pág. 21, párr. [0219], pág. 2, párr. [0016]), (Pág. 250, ej. 89, párr. [1232], tabla. 93), (Pág. 119, párr. [0889]).	A A Y
Googlepatent	US2014/0206750 US7407943 CA2874480	24/07/2014 05/08/2008 28/11/2013	- - -	- - -	A A A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

O

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



Oficio N° 8716 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

<p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p>
Fecha del reporte de búsqueda: (15/07/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	



REPUBLIC OF COLOMBIA
SUPERINTENDENCE OF INDUSTRY AND COMMERCE
DIVISION OF NEW CREATIONS

Office Action N° 8716, July 23rd, 2020

Ref.: Docket N° NC2018/0002198

IONIS PHARMACEUTICALS INC.

TITLE OF THE APPLICATION: "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING AN OLIGOMERIC COMPOUND MODULATING APOLIPOPROTEIN (A) EXPRESSION"

NUMBER OF INTERNATIONAL APPLICATION: PCT/US2016/060816

INTERNATIONAL FILING DATE: Nov. 7th, 2016.

PRIORITY: US 62/252,392 Nov. 6th, 2015.

As a result of a thorough evaluation, carried out based on Article 45 of Decision 486 of the Andean Community Commission, it is notified that the subject matter object of this application does not comply with the requirements established in the Decision, based on the following aspects:

1. Filed Amendments (Decision 486, article 34)

The submitted amendments, under Docket N° NC2018/0002198 filed June 5th, 2020, are accepted, given they adjust to the legal prescriptions.

2. Object of the invention

In accordance CPO (Colombian Patent Office) Guidelines, for the effects of patentability examination, when an application contains more than ten (10) and the complementary fee has not been paid, only those claims covered by the paid fee will be reviewed pursuant to Decision 486, article 45. Therefore, claims 1 to 18 under Docket N° NC2018/0002198 filed June 5th, 2020, will be studied.

The technical problem set forth in this application is the medical need for novel agents which can potently and selectively reduce apolipoprotein (a) levels in humans, including in patients at enhanced risk for cardiovascular events due to chronically elevated plasma Lipoprotein (a) levels.

In order to solve this technical problem, the application under study provides the ISIS 681257 modified oligomeric compound, which has a 5-10-5 gapper motif and a

GalNAc conjugate, for use in treating or preventing a disease or condition associated with Lipoprotein (a).

3. Patentability Exception (Decision 486, article 20, section (d))

The object of claims 5 to 7 is not patentable pursuant Decision 486, article 20, since it claims the pharmaceutical composition administration type, which is a treatment method indication.

4. Patent Application

4.1 Claims (Decision 486, article 30)

- Claim 4 is not concise, since it claims the structure of the oligomeric compound previously claimed in claim 1. It is advised to eliminate this claim or to replace it by other feature of the pharmaceutical composition.

5. Determination of Prior Art

Prior art was determined based on the priority date: Nov. 6th, 2015, and it was found the following document that anticipate the object of this application:

Item	Document	Title	Publication Date
D1	US2015/0126720	“Compositions and methods for modulating apolipoprotein (a) expression”	May 7 th , 2015

D1¹ discloses compositions and methods to modulate the expression of mRNA and the apolipoprotein (a), by the use of antisense oligonucleotides (Page 2, Par. [0014] and [0015]) as for example the ISIS 681257 compound (Page 10, Par. [0052]).

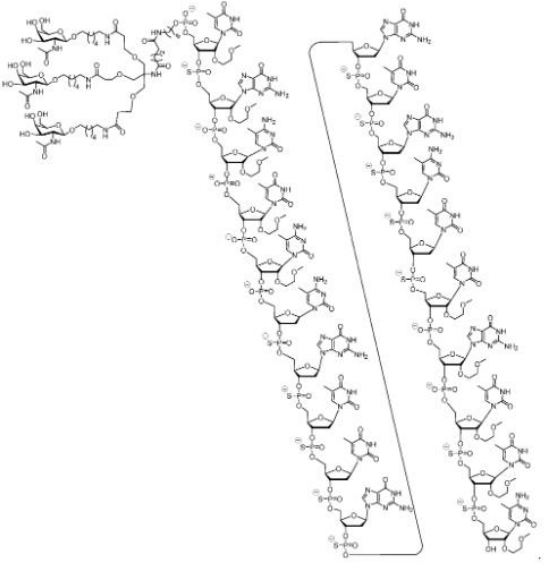
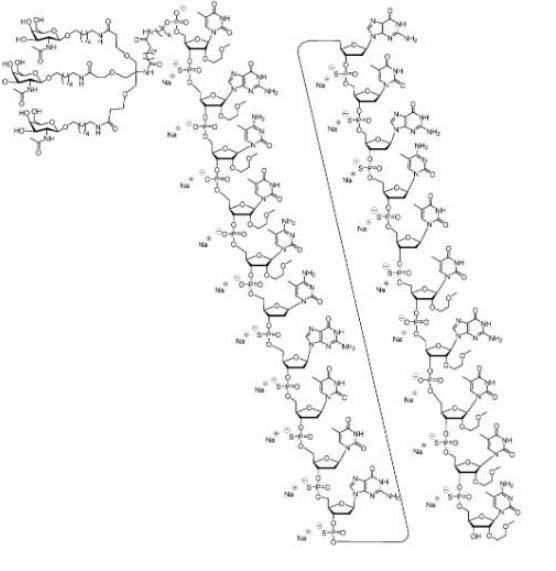
6. Patentability Review (Decision 486, article 14)

6.1 Novelty (Decision 486, article 16)

Claim 1 consists in: “A pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents, wherein the oligomeric compound has the following structure (...)” (Docket N° NC2018/0002198 filed June 5th, 2020).

¹ <https://patents.google.com/patent/US20150126720?q=US2015%2f0126720>

Table 1. Comparison of the essential technical features, with those of the prior art:

Essential Features	D1
<p>A pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents, wherein the oligomeric compound has the following structure:</p>	<p>A composition comprising (Page 2, Par. [0016])</p>
	
<p>Wherein the pharmaceutical composition contains from 75 mg to 85 mg of oligomeric compound, and wherein the carriers or diluents are selected among sterile liquid, alcohol, polyethylene glycols, gelatin, lactose, amylase, magnesium stearate, talc, silicic acid, viscous paraffin, hydroxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone</p>	<p>Wherein the amount of pharmaceutical agent may be established as mg/kg or g/Kg (Page 18, Par. [0188]), the dosage used in in vivo assays were 0.3, 1, 3 and 10 mg/kg and wherein the carrier or diluent is a saline sterile solution (Pages 249 and 250, example 89, Par. [1230 to 1232], Tables 93 and 94).</p>

D1 is considered the closest prior art to the invention defined in claim 17 since it discloses compositions and methods to modulate the expression both of mRNA and the apo(a) protein, by the use of antisense oligonucleotides (Page 2, Par. [0014 and 0015]), in order to reduce the risk of cardiovascular events caused by the increment in Lp(a) levels (Page 2, Par. [0013]). This document also discloses the ISIS 681257 oligonucleotide (Page 2, Par. [0052] and Page 26, Par. [0261]) see figure 1, in vivo inhibition assays using different doses of this oligonucleotide Pages 249 and 250, example 89, Par. [1230 to 1232], Tables 92 to 94) and the ISIS 681257 oligonucleotide binding percentage in plasma proteins (Pages 254 and 255; example 96, Par. [1245 to 1247], Table 107).

The difference between the invention, defined in claim 1, and the D1 disclosed pharmaceutical composition is in the amount of oligomeric compound.

It is not attributed a technical effect associated to include 75 mg to 85 mg of oligomeric compound, since examples 1 and 2 from the description indicates > 30 times improvement in the protein of the ISIS 681257 oligomeric compound in humans. However, D1 evaluates doses in in vivo assays between 0,3 and 1 mg/kg which are within the claimed amounts by the applicant and besides in the results of these experiments, it is evidenced an increment in the oligomeric compound potency with an extended time of action, depending on the concentration (Page 250, Par. [1232]), example 89, Table 93, page 257, Par. [1253], example 10, Table 111b). Therefore, the embodiments proposed by the inventors correspond to arbitrary selections, wherein the doses are adjusted, which is a routine task in the technical field.

Therefore, the target technical problem may be formulated as: ¿How to modify the D1 known pharmaceutical composition in order to obtain an alternative pharmaceutical composition?

However, including increasing amounts of the ISIS 681257 oligomeric compound to increase the potency, was already disclosed in D1 which refers to in vivo dose assays 0.3, 1, 3 and 10 mg/kg, within which are the claimed amounts by the applicant to improve the oligomeric compound potency (Page 250, Par. [1232], example 89, table 93, page 257, Par. [1253], example 10, Table 111b).

Consequently, the normally skilled person in the prior art, would be motivated to increase the amount of oligomeric compound to improve the potency as well as mentioned by D1, in the pharmaceutical composition comprising the ISIS 681257 compound, in order to reach the claim 1 object. Therefore, it is considered obvious.

Additionally, D1 further mentions a preparation method of a pharmaceutical composition comprising an antisense compound capable of binding to the apo(a) nucleic acid (Page 119, Par- [0886]), which may contain diluents, excipients or carriers (Page 21, Par. [0219], page 2, Par. [0016]), the use of a sterile liquid such as water or a phosphate-saline buffer (PBS) (Page 119, Par. [0889]).

The dependent claims 2 to 4 and 8 to 18 do not mention any feature that, together with the independent claim features, provides inventive step to the claim 1 pharmaceutical composition, therefore, it is considered that they also lack inventive step.

7. Conclusion regarding a novelty and/or inventive Step

The patentability requirements of the present application are affected as follows:

Item	Document	Affected Claims	Requirement
D1	US2015/0126720	1 to 4 and 8 to 18	Inventive Step

8. Response to the applicant arguments

Arguments regarding the claim set

The applicant argues that “Thus, in the light of the modifications and the previously exposed arguments, it is considered that the attached Modified Claim Set complies with the clarity requirements established in Decision 486, allowing the average skilled person in the prior art to understand unequivocally the scope of the claimed subject matter (...)”.

It is made clear that amendments and explanations carried out by the applicant, allowed to overcome the objections made to the applicant. However, it is still evidenced a conciseness objection in the last claim set.

Arguments regarding the patentability review

The applicant states that “Now, claim 1 from the attached Modified Claim Set claims a pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound and one or more pharmaceutically accepted carriers or diluents, wherein the oligomeric compound has the following structure: (...) wherein the pharmaceutical composition contains between 75 mg and 85 mg of oligomeric compound, and wherein the carriers or diluents are selected from sterile liquid, alcohol, polyethylene glycols, gelatin, lactose, amylase, magnesium stearate, talc, silicic acid, viscous paraffin, hydroxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone (...)”.

It is made clear that the new independent claim contains features that are not disclosed effectively in document 1, as the oligomeric compound amount and the possible carriers or diluents of the composition. This last feature is not considered an essential feature, because it does not provide a technical effect to the invention, they are components that are usually added in the pharmaceutical compositions and the sterile saline solution disclosed in D1, is within the possibilities claimed by the applicant. Regarding the oligomeric compound amount, the range between 75 and 85 mg is not disclosed by D1 and therefore, the novelty objection is considered surpassed. However, this Office considers that the application is still affected by inventive step with the same D1, since this document discloses the ISIS 681257 compound to be used in pharmaceutical compositions for the treatment of a disease or disorder associated with Lp(a), besides disclosing experiments wherein are doses less than 1 mg/kg are evaluated, therefore, the embodiments proposed by the inventors correspond to arbitrary selections, since the closest prior art discloses that when evaluating different doses of the active compound, it corresponds to make dosage adjustments, which is a routine task in the technical field.

The applicant sustains “Particularly, as shown in the Description Examples 1 and 2, when administering an 80 mg amount of the oligomeric compound, it was noted an improvement of ≥ 30 times in the potency in humans of ISIS 681257 oligomeric compound. These results are amazing according to d1 teachings, which suggest that the ISIS 681257 oligomeric compound would have a significantly less potency

and/or a lasting lifespan in humans (See v. g. Examples 89, 100 and 108 of D1 and the article from Tsimicas et al. (Attached to this office)) (...). The D1 disclosed assays involving both the ISIS 494372 not conjugated oligomeric compound and the conjugated ISIS 681257 oligomeric compound indicate that this last benefits from a greater potency in vivo in mice, but these assays did not demonstrate nor predict the unexpected improvement of ≥ 30 times in the observed potency in humans (...)."

It is made clear that the applicant is right when stating that with an oligomeric compound amount of 80 mg, it was observed a ≥ 30 times potency improvement in humans of ISI 681257 oligomeric compound. However, the different to the stated by the applicant, D1 comprises information allowing to infer these results, in D1 examples 89, and 100, specifically in Tables 93 and 111b it is evident an increase in potency of the oligonucleotide depending on the concentration (Page 250, Par. [1232], example 89, Table 93, page 257, Par. [1253], example 100, Table 111b), this means that the applicant could design assays wherein it continuously modifies the ISIS 681257 compound amounts, until obtaining a > 30 times improvement in potency. Therefore, it is for this reason, that it is not attributed a technical effect to the claimed matter by the applicant.

Pursuant to Decision 486, article 45, of the Andean Community Commission, it is indicated that an answer must be given within the term of sixty (60) days counting from the notification date of the foregoing communication. In case no reply to the subject requirement is submitted, or if despite the reply, the objections for granting persist, the patent will be denied.

If as response to this requirement the applicant would modify: i) the Claim Set, ii) the description of the invention seeking protection, iii) or files a new Claim Set, he should meet the instructions contained in CPO (Colombian Patent Office) Guidelines, title X, Chapter 1, section 1.2.2.1.1, and the Direction of New Creations will follow the therein described procedure in section 1.2.2.5.1.

Notify the foregoing Office Action pursuant to what is established in paragraph 6.2 Title I, Actions before the Superintendence of Industry and Commerce, Chapter sixth, publication, communication, notification and execution of decisions by the Superintendence of Industry and Commerce (CPO). No further administrative resource is available.



EDNA MARCELA RAMIREZ OROZCO
NEW CREATIONS DIRECTOR

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1339 de 29 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

Señor(a)
IONIS PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO OLIGOMÉRICO PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (A)”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/060816

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de noviembre de 2016.

PRIORIDAD: US, 62/252,392 del 06 de noviembre de 2015.

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 10 de enero de 2019, bajo el número NC2019/0000179, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

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, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, 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 42 del radicado N° NC2019/0000179 del 10 de enero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar agentes novedosos que puedan reducir de forma potente y selectiva los niveles de apo(a) en humanos, incluidos pacientes con mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares debido a niveles crónicamente elevados de Lp(a) en plasma.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona el compuesto oligomérico modificado de SEQ ID NO 1, el cual comprende un motivo de gapmer 5-10-5 y un conjugado GalNAc, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con Lp(a).

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 24-36, 38 y 42 no son patentables de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclaman un producto farmacéutico envasado caracterizado por las instrucciones de su administración en humano durante un tiempo



Oficio N° 1339 de 29 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

determinado. Por lo anterior, se considera que estas reivindicaciones reclaman un método de tratamiento.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque reclama el compuesto oligomérico ISIS 681257, mediante el uso de un nombre arbitrario asignado por el solicitante. Se recomienda reemplazar el nombre ISIS 681257 por la SEQ ID NO o incluir la estructura del compuesto.
- Las reivindicaciones 1 a 12 y 37 no son claras porque contienen las siguientes expresiones “no más”, “no menos”, “no es más que” o “opcionalmente” precediendo alguna característica de la composición. Sin embargo, estas expresiones no permiten identificar el alcance de la materia reclamada. Se recomienda eliminarlas o reemplazarlas.
- Las reivindicaciones 1 a 23 no son claras porque caracterizan la composición farmacéutica en función de la cantidad del compuesto oligomérico expresada en mg, sin embargo, en la descripción estas cantidades hacen referencia a dosis, las cuales por definición serían mg del compuesto por kg de peso corporal del paciente.
- Las reivindicaciones 39 a 41 no son claras porque reclaman un recipiente estéril en función de la composición farmacéutica que contiene. No obstante, el recipiente estéril no corresponde a una característica esencial de la composición farmacéutica. Se recomienda eliminar estas reivindicaciones.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de noviembre de 2015 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	US2015/0126720	“Compositions and methods for modulating apolipoprotein (a) expression”	07 de mayo de 2015

El documento D1¹ divulga composiciones y métodos para modular la expresión de mRNA y la proteína apo(a), mediante el uso de oligonucleótidos antisentido (Pág. 2, párrs. [0014-0015]) como por ejemplo el compuesto ISIS 681257 (Pág. 10, párr. [0052]).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1 Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende un compuesto oligomérico y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257 y en donde la*

¹<https://patents.google.com/patent/US20150126720?q=US2015%2f0126720>

Oficio N° 1339 de 29 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

composición farmacéutica contiene no más de 125 mg del compuesto oligomérico.” (Radicado N° NC2019/0000179 del 10 de enero de 2019).

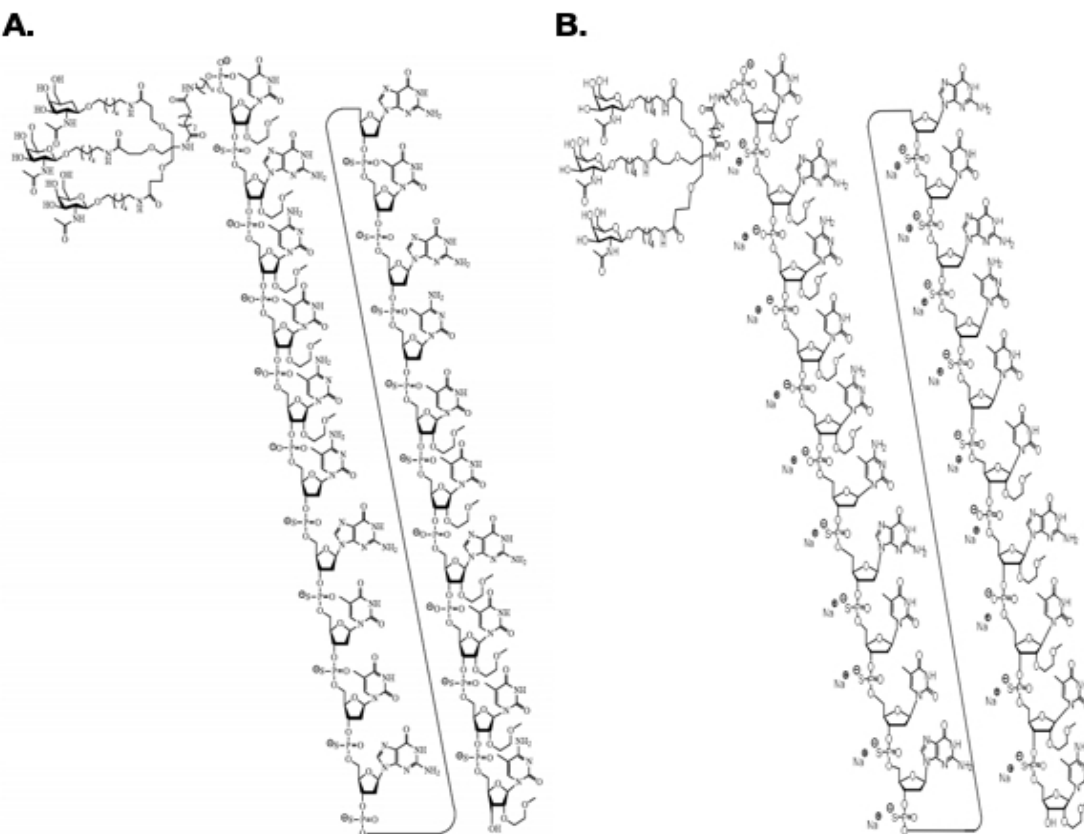
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Una composición farmacéutica que comprende	Una composición que comprende (Pág. 2, párr. [0016])
un compuesto oligomérico y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto oligomérico es ISIS 681257	Un compuesto conjugado antisentido y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables (Pág. 2, párr. [0016]), en donde el compuesto antisentido puede ser ISIS 681257 (Pág. 10, párr. [0052])
y en donde la composición farmacéutica contiene no más de 125 mg del compuesto oligomérico	en donde la cantidad de agente farmacéutico puede ser establecido como mg/kg o g/Kg (Pág. 19, párr. [0188]), las dosis utilizadas en ensayos <i>in vivo</i> fueron de 0.3, 1, 3 y 10 mg /kg (Págs. 249 y 250, ej. 89, párrs. [1230-1232], tablas. 93-94).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 no son nuevas porque el compuesto oligomérico y su contenido dentro de la composición farmacéutica habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual menciona el uso de diferentes dosis del compuesto oligomérico modificado de la SEQ ID NO 1, que comprende un motivo de gapmer 5-10-5 y un conjugado GalNAc (ISIS 681257) ver Fig. 1, este documento divulga las dosis 0.3, 1, 3 y 10 mg /kg en ensayos *in vivo* (Págs. 249 y 250, ej. 89, párrs. [1230-1232], tablas. 93-94).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 y 22 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Figura 1. Comparación entre los compuestos oligoméricos nombrados como ISIS 681257. A . Compuesto divulgado en el documento D1 (Pág. 26, párr.[0261]) y **B.** compuesto reclamado en la solicitud actual (Pág. 10, lins.1-20, descripción).



Oficio N° 1339 de 29 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 17 consiste en: *“El compuesto oligomérico de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición comprende de 75 mg a 85 mg, opcionalmente 80 mg, del compuesto oligomérico.”* (Radicado N° NC2019/0000179 del 10 de enero de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
El compuesto oligomérico de acuerdo con la Reivindicación 1	Una composición que comprende (Pág. 2, párr. [0016]), el compuesto conjugado antisentido ISIS 681257 (Pág. 10, párr. [0052])
en donde la composición comprende de 75 mg a 85 mg, opcionalmente 80 mg, del compuesto oligomérico	en donde la cantidad de agente farmacéutico puede ser establecido como mg/kg o g/Kg (Pág. 19, párr. [0188]), las dosis utilizadas en ensayos <i>in vivo</i> fueron de 0.3, 1, 3 y 10 mg /kg (Págs. 249 y 250, ej. 89, párrs. [1230-1232], tablas. 93-94).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque divulga composiciones y métodos para modular la expresión tanto del mRNA y como de la proteína apo(a), mediante el uso de oligonucleótidos antisentido (Pág. 2, párrs. [0014-0015]), para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares causados por el incremento de los niveles de Lp(a) (Pág. 2, párr. [0013]). Este documento también divulga el oligonucleótido ISIS 681257 (Págs. 2, párr. [0052] y Págs. 26, párr. [0261]) ver fig. 1, ensayos de inhibición *in vivo* utilizando diferentes dosis de este oligonucleótido (Págs. 249 y 250, ej. 89, párrs. [1230-1232], tablas. 92-94) y el porcentaje de unión del oligonucleótido ISIS 681257 en proteínas del plasma (Págs. 254-255, ej. 96, párrs. [1245-1247], tabla. 107).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 17 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D1 consiste en la cantidad del compuesto oligomérico.

No se le atribuye un efecto asociado al incluir la cantidad del compuesto oligomérico en la composición farmacéutica, porque la forma que utiliza el solicitante para expresar la cantidad del compuesto activo no permite la comparación con las dosis divulgadas en el documento D1 y porque además el documento D1 demuestra la disminución del porcentaje de mRNA y de la proteína Apo(a) utilizando diferentes cantidades del oligonucleótido (Pág. 250, ej. 89, párr. [1232], tabla. 93).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en el documento D1 con el fin de obtener una composición farmacéutica alternativa?

Sin embargo, el incluir diferentes cantidades del compuesto oligomérico en una composición farmacéutica, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a cantidades de agente farmacéutico suministradas en un periodo de tiempo, las cuales pueden ser establecidas como la cantidad de agente terapéutico por hora, día, semana o mes, en mg/kg o g/kg (Pág. 19, párr. [0188]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir diferentes cantidades del compuesto oligomérico como menciona el documento D1, en la composición farmacéutica que contiene el compuesto ISIS 681257, para así llegar al objeto de la reivindicación 17. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 1339 de 29 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

Adicionalmente, el documento D1 menciona un método de preparación de una composición farmacéutica que contiene un compuesto antisentido capaz de unirse al ácido nucleico apo(a) (Pág.119, párr. [0886]), la cual puede contener diluyentes, portadores o portadores (Pág. 21, párr. [0219], pág. 2, párr. [0016]), el uso de un líquido estéril como es agua o buffer fosfato-salino (PBS) (Pág. 119, párr. [0889]).

Las reivindicaciones dependientes 18 a 21, 23, 37 y 39 a 41 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 17, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

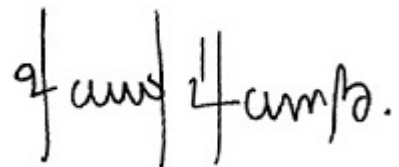
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2015/0126720	1 a 16 y 22	Novedad
		17 a 21, 23, 37 y 39 a 41	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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 1339 de 29 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002198

INFORME DE BÚSQUEDA EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0002198		Examen de patentabilidad					
		1°	X	2°	3°	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2016/060816		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 07/11/2016					
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 06/11/2015				Prioridad X		Presentación	
Solicitante IONIS PHARMACEUTICALS INC.							
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:							
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	24-36, 38 y 42	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-
CRITERIOS DE BÚSQUEDA							
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 23, 37 y 39 a 41			
Palabras clave utilizadas				Apo(a), oligomeric compound, pharmaceutical composition, ISIS 681257 and antisense oligonucleotides Apo(a), compuesto oligomérico, composición farmacéutica, ISIS 681257 y oligonucleótidos antisentido.			
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 31/00, C12N 15/00, C12N 15/11, C12N 15/113			
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)							
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(1)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(2)		
SIPI	15285460 NC2019/0005141	30/11/2015 31/03/2017	-	-	A P		
Patbase	US2015/01844156	02/07/2015	-	-	A		
	US2015/0167005	18/06/2015	-	-	A		
	US2015/0291958	15/10/2015	-	-	A		
	WO2014/179625	06/11/2014	-	-	A		
STNext	WO2014/179627	06/11/2014	-	-	A		
	WO2014/179626	06/11/2014	-	-	A		
	US2015/0164850	18/06/2015	-	-	A		
Espacenet	US2015/0126720	05/07/2015	1 a 16 y 22 17 a 21, 23, 37 y 39 a 41	(Pág. 2, párr. [0014-0015]), (Pág. 2, párr. [0013]), (Págs. 2, párr. [0052] y Págs. 26, párr. [0261]), (Págs. 249 y 250, ej. 89, párr. [1230-1232], tablas. 92-94) (Págs. 254-255, ej. 96, párrs. [1245-1247], tabla. 107), (Pág. 19, párr. [0188]), (Pág. 19, párr. [0188]), (Pág. 119, párr. [0886]), (Pág. 21, párr. [0219], pág. 2, párr. [0016]), (Pág. 250, ej. 89, párr. [1232], tabla. 93), (Pág. 119, párr. [0889]).	X		
	US2015/0126719	05/07/2015	-	-	A		
	WO2015/168589	05/11/2015	-	-	A		
Googlepatent	US2014/0206750	24/07/2014	-	-	A		
	US7407943	05/08/2008	-	-	A		
	CA2874480	28/11/2013	-	-	A		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.							
O							
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			

Oficio N° 1339 de 29 de enero de 2020

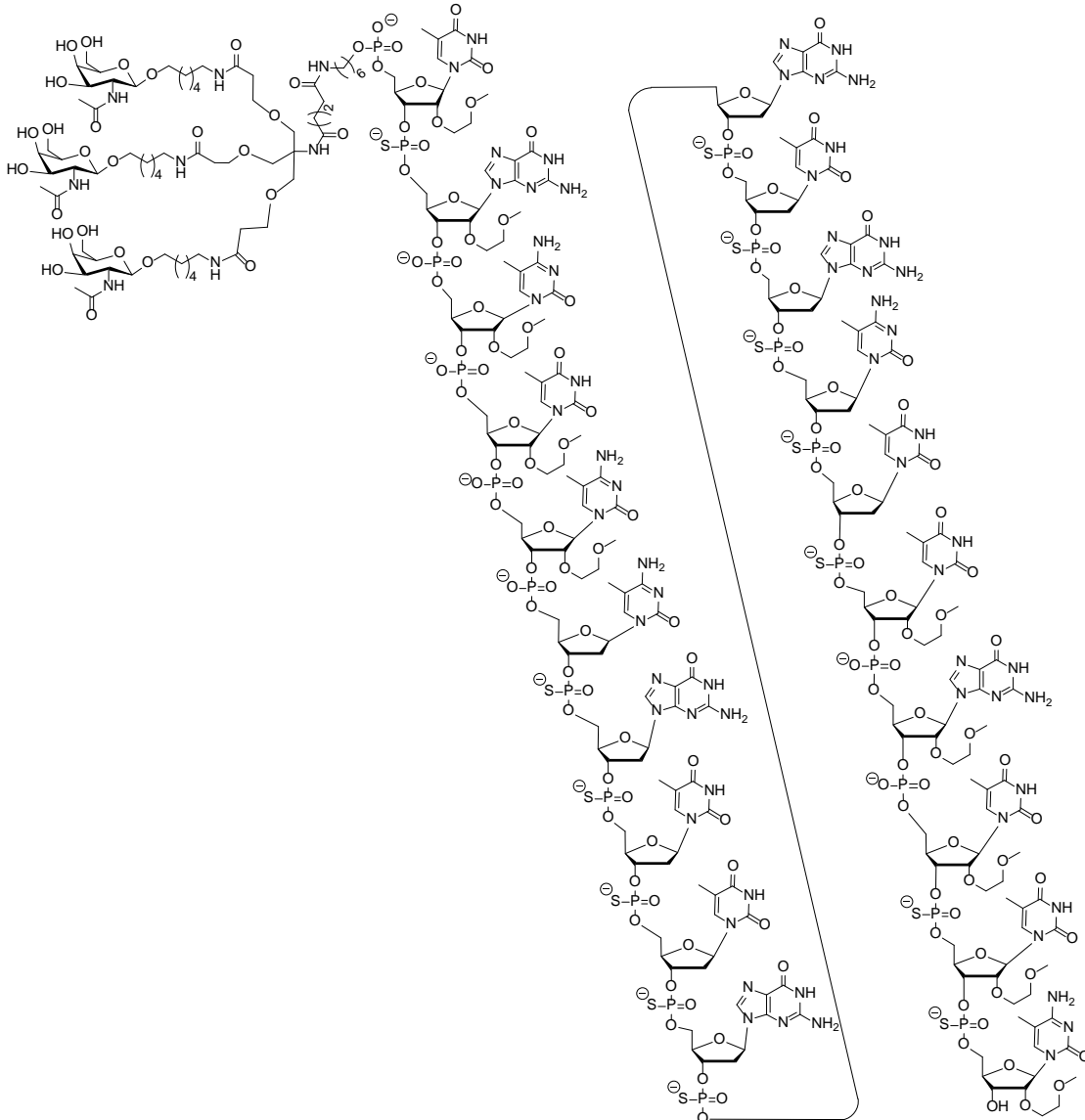
Ref. Expediente N° NC2018/0002198

<p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>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.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p>
Fecha del reporte de búsqueda: (21/01/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	



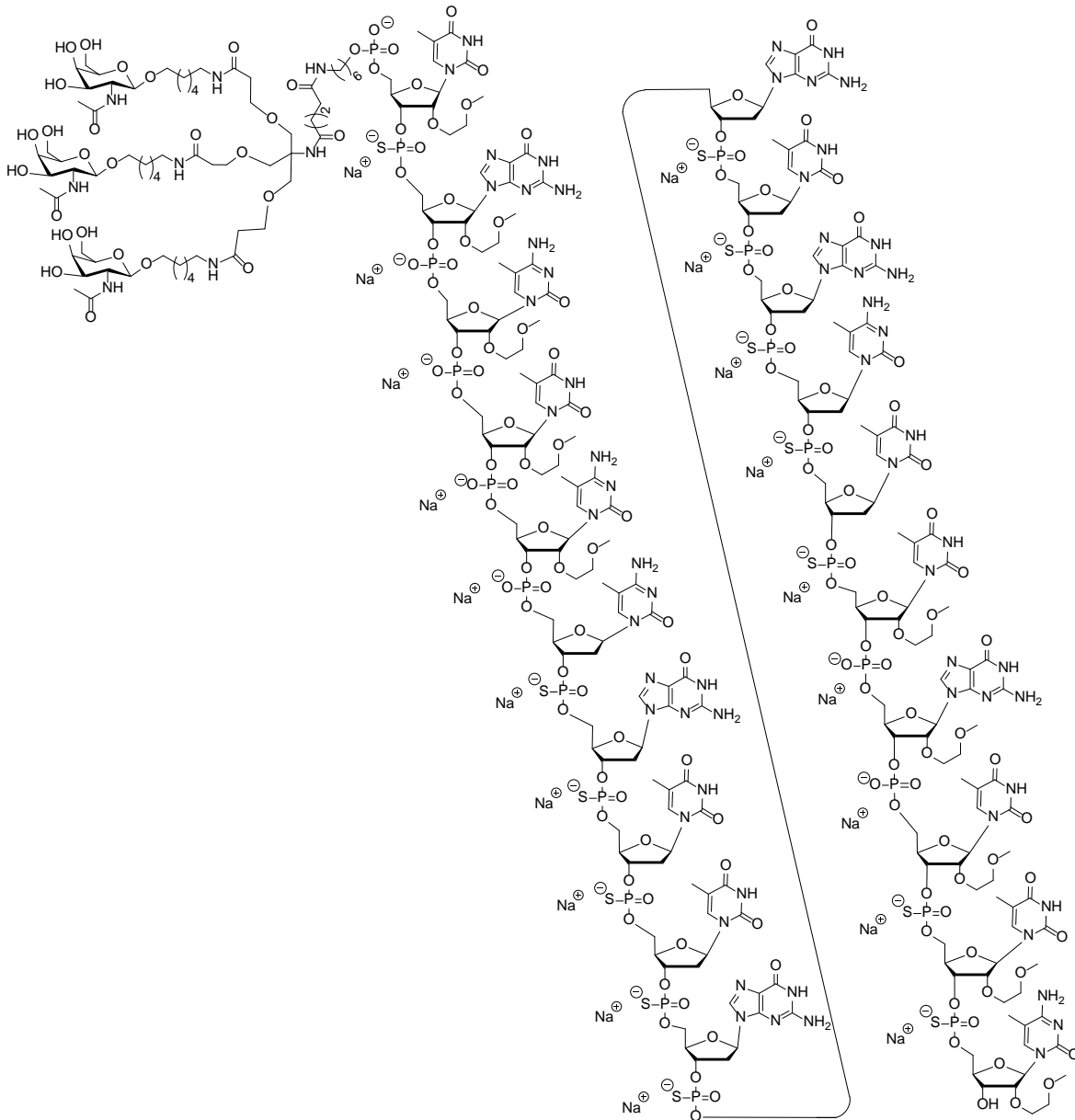
COLOMBIAN GRANTED CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents, wherein the oligomeric compound has the following structure:



wherein the pharmaceutical composition contains from 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound, and where the carriers or diluents is a sterile liquid.

2. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the pharmaceutical composition contains 80 mg of the oligomeric compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The pharmaceutical composition according to Claim 1 or 2, wherein the oligomeric compound is a sodium salt.
4. The pharmaceutical composition according to any of Claims 1 to 3, wherein the oligomeric compound has the following structure:



5. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 4, wherein the composition is formulated for administration by injection.
6. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 5, wherein the composition is formulated for subcutaneous administration.
7. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the composition comprises 80 mg of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and wherein the composition is formulated for subcutaneous administration.
8. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 7, wherein the composition is not more than 1 mL of the sterile liquid.
9. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.8 mL of the sterile liquid.

10. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.5 mL of the sterile liquid.

11. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.4 mL of the sterile liquid.

12. The pharmaceutical composition according to any of Claims 1 to 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.25 mL of the sterile liquid.

13. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.2 mL of the sterile liquid.

14. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 13, wherein the sterile liquid is water.

15. The pharmaceutical composition according to any of Claims 1 to 13, wherein the sterile liquid is a physiologically compatible buffer.

16. The pharmaceutical composition according to any of Claims 1 to 13, wherein the sterile liquid is water with a phosphate buffer solution.

17. The pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 13, wherein the sterile liquid is water with a buffer solution of phosphate and sodium chloride.

18. A method for producing the pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 17, wherein the method comprises combining from 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients, or carriers.



European Patent Office
Postbus 5818
2280 HV Rijswijk
NETHERLANDS
Tel: +31 70 340 2040
Fax: +31 70 340 3016



Bieri, Simona Roxana
Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
SUISSE

Formalities Officer
Name: Ostwinkel, Nathalie
Tel: +31 70 340 - 4437
or call
+31 (0)70 340 45 00

Substantive Examiner
Name: Romano, Alper
Tel: +31 70 340 - 2133

Application No. 16 863 162.0 - 1111	Ref.	Date 04.06.2021
Applicant Ionis Pharmaceuticals, Inc.		

Communication pursuant to Article 94(3) EPC

The examination of the above-identified application has revealed that it does not meet the requirements of the European Patent Convention for the reasons enclosed herewith. If the deficiencies indicated are not rectified the application may be refused pursuant to Article 97(2) EPC.

You are invited to file your observations and insofar as the deficiencies are such as to be rectifiable, to correct the indicated deficiencies within a period

of 2 months

from the notification of this communication, this period being computed in accordance with Rules 126(2) and 131(2) and (4) EPC. One set of amendments to the description, claims and drawings is to be filed within the said period on separate sheets (R. 50(1) EPC).

If filing amendments, you must identify them and indicate the basis for them in the application as filed. Failure to meet either requirement may lead to a communication from the Examining Division requesting that you correct this deficiency (R. 137(4) EPC).

Failure to comply with this invitation in due time will result in the application being deemed to be withdrawn (Art. 94(4) EPC).



Romano, Alper
Primary Examiner
For the Examining Division

Enclosure(s): 2 page/s reasons (Form 2906)

The examination is being carried out on the **following application documents**

Description, Pages

1-55 as published

Sequence listings, SEQ ID NO

1 as published

Claims, Numbers

1-16 filed in electronic form on 18-01-2021

Drawings, Sheets

1/15-15/15 as published

1 The newly filed claims are considered to be allowable. The applicant should adapt the description to the claims on file and amend or delete any statements or expressions which cast doubt on the scope of protection (Guidelines, F-IV, 4.3). Failure to do so could lead to refusal of the application under Article 97(2) EPC in combination with Article 84 EPC.

Care should be taken during revision, especially of the introductory portion including any statements of problem or advantage, not to add subject-matter which extends beyond the content of the application as originally filed (Article 123(2) EPC).

2 The description should be amended where appropriate to fulfil the following requirements:

The technical field of the invention (Rule 42(1)(a) EPC; Guidelines F-II.4.2) must correspond to the amended set of claims.

The summary of the invention (Rule 42(1)(c) EPC; Guidelines F-II.4.5) must correspond to the amended set of claims. Where appropriate, statements such as "The invention is set out in the appended set of claims" or "The invention is as defined in claim X" may be used instead of repeating the claims verbatim.

Embodiments which are no longer covered by the claims must be deleted, unless they can reasonably be considered to be useful for highlighting specific aspects of the amended subject-matter. If this is the case, they must be clearly marked as not being part of the present invention (T 1808/06 and Guidelines F-IV, 4.3)

For example, independent claim 1 has been amended by limiting it to the feature of " from 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound are administered to the human during a dosing period of one month" . Ways of carrying out the invention using features presented as alternatives to this feature must either be deleted or the fact that they are not encompassed by the claims must be prominently stated.

Ways of carrying out the invention using features presented as alternatives to this feature must either be deleted or the fact that they are not encompassed by the claims must be clearly stated.

Any combinations of features which do not fall under the scope of the amended independent claims must be clearly marked as not being part of the present invention.

Statements such as "The following examples/aspects/embodiments X, Y, Z are not according to the invention and are present for illustration purposes only" may be used at the start of the description or in the list of figures.

The technical features of the independent claims may not be presented as optional in the description. Where they precede a feature of an independent claim, terms such as "for example", "may", "can", "exemplary", "optionally", "preferably" and the like must be removed.

Claim-like clauses on pages 6-19 must be deleted prior to grant (GL F-IV, 4.4). These "claim-like clauses" also include examples, embodiments or aspects presented as claim-like clauses. A simple conversion of these clauses into separate optional features will not be admitted, either.

Statements including 'incorporated by reference' have to be deleted (GL F-III, 8).



European Patent Office
Postbus 5818
2280 HV Rijswijk
NETHERLANDS
Tel: +31 70 340 2040
Fax: +31 70 340 3016



Bieri, Simona Roxana
Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
SUISSE

Formalities Officer
Name: Ostwinkel, Nathalie
Tel: +31 70 340 - 4437
or call
+31 (0)70 340 45 00

Substantive Examiner
Name: Romano, Alper
Tel: +31 70 340 - 2133

Application No. 16 863 162.0 - 1111	Ref.	Date 08.09.2020
Applicant Ionis Pharmaceuticals, Inc.		

Communication pursuant to Article 94(3) EPC

The examination of the above-identified application has revealed that it does not meet the requirements of the European Patent Convention for the reasons enclosed herewith. If the deficiencies indicated are not rectified the application may be refused pursuant to Article 97(2) EPC.

You are invited to file your observations and insofar as the deficiencies are such as to be rectifiable, to correct the indicated deficiencies within a period

of 4 months

from the notification of this communication, this period being computed in accordance with Rules 126(2) and 131(2) and (4) EPC. One set of amendments to the description, claims and drawings is to be filed within the said period on separate sheets (R. 50(1) EPC).

If filing amendments, you must identify them and indicate the basis for them in the application as filed. Failure to meet either requirement may lead to a communication from the Examining Division requesting that you correct this deficiency (R. 137(4) EPC).

In case you withdraw the application within the above-mentioned period, the examination fee will be refunded at a rate of 50% (Art. 11 (b) RFees).

Failure to comply with this invitation in due time will result in the application being deemed to be withdrawn (Art. 94(4) EPC).



Romano, Alper
Primary Examiner
For the Examining Division

Enclosure(s): 2 page/s reasons (Form 2906)

The examination is being carried out on the **following application documents**

Description, Pages

1-55 as published

Sequence listings, SEQ ID NO

1 as published

Claims, Numbers

1-17 filed in electronic form on 03-04-2020

Drawings, Sheets

1/15-15/15 as published

- 1 The amended claims meet the requirements of Art. 123(2) EPC.
- 2 The amended claims having the chemical structure instead of the term ISIS 681257 also overcome the objection raised under clarity in the search phase.

- 3 Nevertheless present claims still lack clarity (Art. 84 EPC) in some other aspects:

Claim 1 comprises the dosage regimen of 'administering from 75 to 85 mg of the oligomeric compound to the human during a dosing period of one month. The simplest manner to interpret said claim is to assume that within a month period the total administration amounts to 75 to 85 mg. However claim 2 which is dependent on claim 1 states 'administering a unit does from 75 to 85 mg. It is clear from claim 3 that the dosing period (i.e. one month) can include multiple unit doses.

The description also teaches that *'As used herein, the term "unit dose" refers to the specific amount of the oligomeric compound administered to the human at a particular time point (e.g. the specific amount of the oligomeric compound administered to the human in a single subcutaneous injection). Each unit dose forms part of a multi-dose regimen, as described herein.'*

- 3.1 Therefore claim 1 (and also claim 5) not comprising the term 'unit dose' is not clear. Consequently it can be argued that the scope of claim 2 is considered broader than claim 1.
- 3.2 According to the description, '*"dosing period" means the period of time between when a human subject receives the first dose and when the human subject receives a final dose.*'
- It is also not clear how a dosing period can comprise only 1 unit dose according to claims 3 and 6, whereas the cited passage of the description above implies that a dosing period should have at least 2 unit doses (one at the beginning and one at the end).
- 4 The applicant is expected to submit arguments and amendments to overcome said objection under clarity. There are no other objections at this stage.

פ.ק 26

תאריך: י"ג תשרי תשפ"א
01/10/2020
מספרכם: 37417/18

לכבוד
לוצאטו את לוצאטו
גן תעשייה, עומר באר שבע ת.ד. 5352
ישראל 84152

א. ג. נ.,

הנדון: הודעה על ליקויים בבקשת פטנט מספר 257647
סימוכין: מכתבכם מיום 10/10/2019

לתשומת לבכם: מקום בו הנכם מופנים לחוק, הכוונה היא לחוק הפטנטים, התשכ"ז – 1967. מקום בו הנכם מופנים לתקנות, הכוונה היא לתקנות הפטנטים (נוהלי הרשות, סדרי דין, מסמכים ואגרות), התשכ"ח – 1968. עליכם להשיב על הודעה זו תוך ארבעה חודשים מתאריכה, אך הנכם רשאים לבקש את הארכת התקופה, עם בקשת הארכה שתוגש יש לשלם אגרה בסך 205.00 ש"ח בעד כל חודש או חלק ממנו. לא יינתנו יותר מארבעה חודשי ארכה בגין כל הודעה על ליקויים וסך כל תקופות הארכה במהלך הבחינה לא יעלה על 12 חודשים בהתאם לכללים שנקבעו בחוזר הרשם 035/2017-פטנטים.

הודעה זו מבוססת על המסמכים הבאים:

רצפים מתאריך: 21/02/2018
שרטוטים מתאריך: 21/02/2018
פרטי הבקשה מתאריך: 21/02/2018
תביעות מתאריך: 10/10/2019

ההפניות בהודעה זו מתייחסות לפרסומים הבאים:

D1: US2015126720 A1 [ISIS PHARMACEUTICALS INC [US]] - 07/05/2015

בהתאם למפורט בהמשך הודעה זו להלן סיכום עמדתי לעניין כשירות התביעות לפטנט:
בתביעה/ות מס' 1-15 נמצאו ליקויים.
ראה הנימוקים בהמשך הודעה זו.

בהתאם להוראות **תקנה 41** הנני להודיעכם כי נמצאו בבקשה הנ"ל הליקויים המפורטים להלן:

1. חידוש והתקדמות המצאתית

- 1.1 תביעות 6-8 אינן מגדירות אמצאה חדשה כהגדרתה **בסעיף 4 לחוק**, לאור פרסום D1.
פרסום D1 מתאר (ראו abstract, פרקים [0017], [0018], [0023], [0052], [0188], [0219]), טבלאות 93, 94, 119, 111b) בדיקת פעילותו של ISIS681257 בעכברים, כאשר משתמשים במנה 0.3-10 מג לקילוגרם של משקל. משקל ממוצע של עכבר 17 גרם, לכן מנה המיועדת לבן אדם נופלת בתוך ההגדרות הנתבעות בתביעות הנ"ל.
לפיכך תביעות 6-8 חסרות חידוש.



- 1.2 תביעות 1-15 אינן מגדירות אמצאה שיש בה התקדמות המצאתית כהגדרתה בסעיף 5 לחוק, לאור האמור בפרסום D1.
- תביעות 6-8 אינן חדשות ולכן אינן בעלות התקדמות המצאתית. גם במקרה ותגברו על חוסר חידוש של התביעות הנ"ל, לאור התכשירים המתוארים בפרסום, יהיה צורך גם בהוכחות על יתרונותיהם של התכשירים הנתבעים בתביעות דן ביחס לידע קודם כדי להתגבר גם על ההשגה לפי סעיף 5 לחוק.
- פרסום D1 אינו מתאר מיכל לתכשיר, אך הכנסת תכשיר למיכל הינו עבודה שיגרתית לבעל מקצוע ואינה דורשת צעד המצאתי. לכן גם תביעות 14, 15 אינן בעלות התקדמות המצאתית.
- פרסום גם מתייחס (ראו [0011], [0052], [0188], [0261], [0559], [0560], [0870], טבלה 92) לטיפול במחלות כמו aortic stenosis, לרמות פלסמה Lp(a), וגם למתן תרופה דרך הזרקה. ניסויים המתוארים ב D1 מתבצעים על עכברים, אך הפרסום מציין ([0017], [0175], [0221], [0562], [0888]) אפשרות לטיפול בבני אדם.
- לפיכך תביעות 1-15 נעדרות התקדמות המצאתית.

2. תיאור האמצאה

- 2.1 הנכם מתבקשים למחוק את ההפניה למסמכי הבכורה באמצעות הביטוי "incorporated by reference" בעמ' 1 וזאת בהתאם להוראות סעיף 20 לחוזר הרשם 034/2017. תוך 14 חודשים ממועד דין הקדימה באפשרותכם לתקן את הפירוט כך שיכלול את החלקים הרלוונטיים מתוך מסמכי הבכורה. תיקון מסוג זה לאחר המועד האמור עלול להיחשב תיקון בעל אופי מהותי כמשמעותו בסעיף 23 לחוק.
- 2.2 הנכם מתבקשים למחוק את ההפניה למסמכים קודמים באמצעות הביטוי "incorporated by reference", המופיע לצורך תיאור האמצאה או דרכי ביצועה בעמ' 3, 21, 22, 26, 36, 39, 46 וזאת בהתאם להוראות סעיף 18 לחוזר הרשם 034/2017, לצורך הבנת דרך ביצוע האמצאה עליכם לתקן את הפירוט כך שיכלול את החלקים הרלוונטיים של המסמכים הנ"ל.
- 2.3 בהתאם לתקנה 20(א)1 עליכם להזכיר במבוא הפירוט בתור ידע קודם את הפרסום D1, שצוטט כנגד הבקשה דן במהלך הבחינה תוך צירוף דברי הסבר מתאימים.

חובת המבקש לעדכן את הרשות

תשומת לבכם לסעיף 18 לחוק לעניין חובת המבקשת לעדכן את הרשות על כל שינוי שחל ברשימת האסמכתאות או הפרסומים כאמור בסעיף 18(א) לחוק ולסעיף 18ג לחוק בדבר אמצעי האכיפה.

הגשת תיקונים לפירוט במהלך בחינת הבקשה

באם יבוצעו תיקונים בבקשת הפטנט, תשומת לבכם מופנית לתקנה 22(א). יש לשלוח לרשות עותק מלא של חלק הבקשה שבו הוכנסו התיקונים תוך סימונם באופן ברור. יש לסמן תוספות בקו תחתי (כך: דוגמה) והשמטות בקו חוצה (כך: דוגמה). אין להגיש מחדש קבצים שלא תוקנו.

לתשומת לבכם:





א) בהתאם לתקנות 22(ב) ו-42 במידה שהנכם מתקנים את הפירוט כדי להתגבר על הליקויים בהודעה זו, עליכם לפרט את הליקויים שהתיקונים באים לסלקם, ולנמק כיצד תיקון הפירוט מתקן את הליקוי.

ב) בהתאם להוראות חוזר רשם 034/2017-פטנטים, במידה שבחינת הבקשה החלה לאחר 27.03.2017, תיקון פירוט בדרך של החלפת האמצאה שנבחנה ואשר לגביה הועלה ליקוי, באמצאה אחרת, בין אם היא הופיעה בתביעות מלכתחילה ובין אם תוארה בלבד, גם אם היא נובעת מהתיאור, אינו מהווה תיקון הליקוי ויביא לשליחת הודעה לפני סירוב.

ראיון עם בוחן

בהתאם לה.ע. 23.3, המפורסמת באתר הרשות, ניתן לקיים ראיון עם הבוחן באמצעות פגישה במשרדי הרשות או בשיחה טלפונית.

רשות הפטנטים מעודדת קיום של קשר ישיר בין הבוחן למבקש או בא-כוחו באמצעות שירות זה. קיום ראיון עם בוחן מאפשר לרוב את ייעול וקיצור זמן הבחינה ואף לחיסכון בעלויות בתהליך הבחינה והאישור של בקשה לפטנט.

במסגרת הראיון ניתן לדון עם הבוחן בנושאים הקשורים לתיאור האמצאה והגדרתה, בליקויים שהועלו במהלך הבחינה ואף בתיקונים אפשריים לליקויים אלה.

תיאום הראיון יתבצע ישירות מול הבוחן (פרטי הקשר מופיעים מטה) וילווה בהודעה כתובה של יוזם הראיון שתפרט את הנושאים לדיון ואת הטיעונים העיקריים לגביהם.

לתשומת לבכם, בקשה לקיום ראיון אינה מהווה תשובה להודעת הליקויים כמשמעה בתקנה 42.

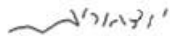
השגה בפני הרשם

על פי סעיף 161 לחוק, הנכם רשאים להשיג על החלטתי בפני רשם הפטנטים תוך ארבעה חודשים ממועד משלוח ההודעה.

ניתן לעיין בפרטי תיק הבקשה באתר הרשות בקישור:

<http://www.ilpatsearch.justice.gov.il/UI/RequestDetails.aspx?ReqId=257647>

בכבוד רב



יבגניה יודניסקי

בוחנת בכירה

טלפון: 073-3927265

דואר אלקטרוני: yivgeniy@justice.gov.il

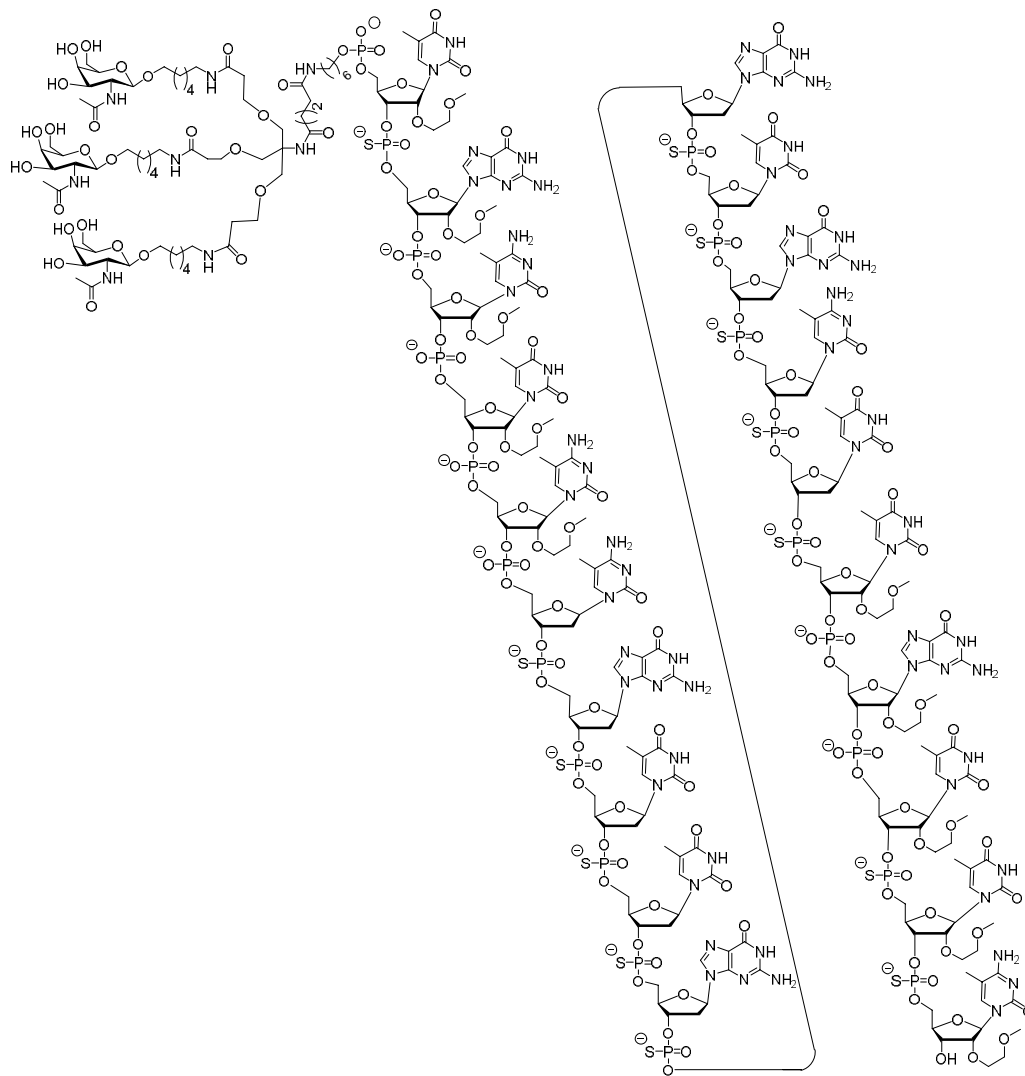
ראש צוות: ציפי ברקוביץ



CLAIMS:

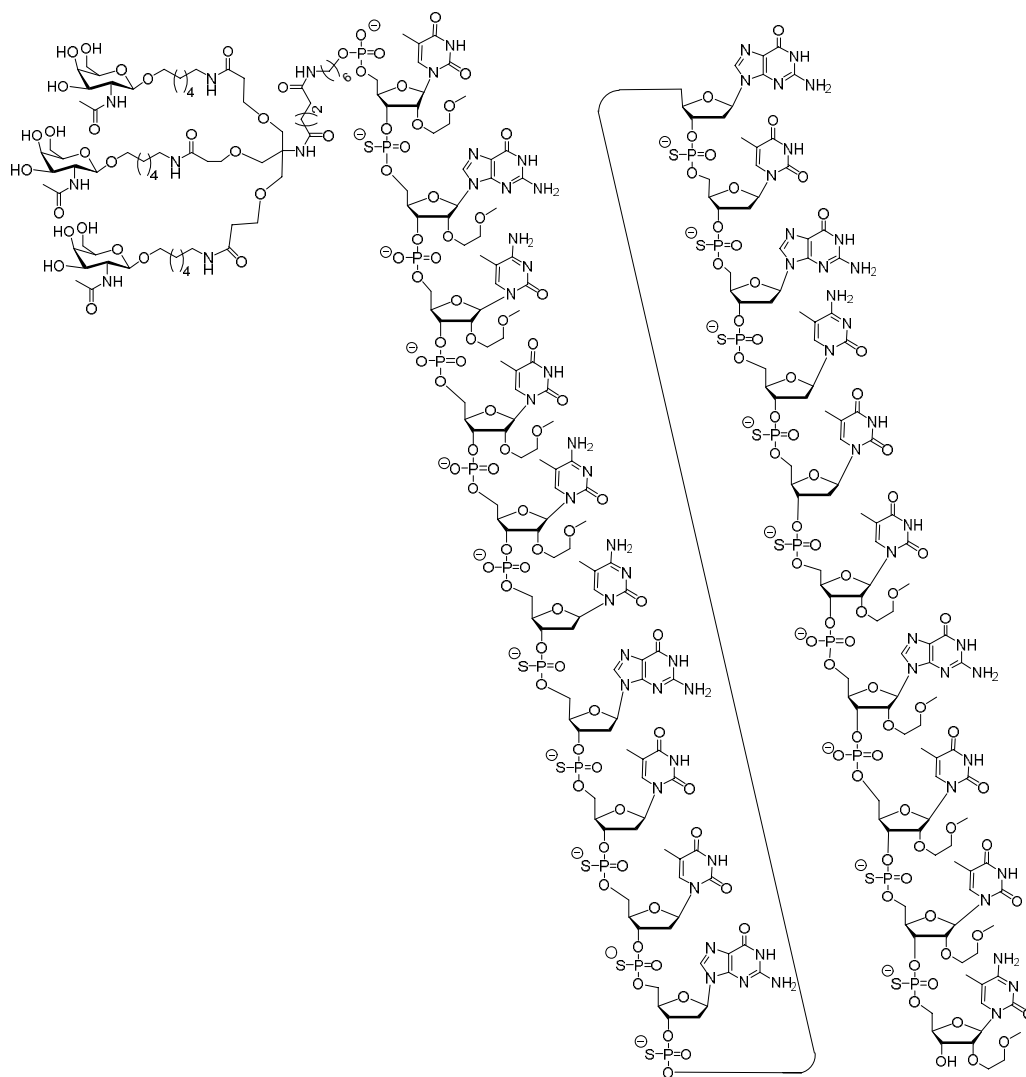
1. An oligomeric compound, wherein the oligomeric compound is ISIS 681257, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating or preventing a disease or condition in a human, wherein: (i) the treatment comprises administering from 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the human during the dosing period; and (ii) the dosing period is one month,

and wherein ISIS 681257 has the following structure:



2. The oligomeric compound for use according to claim 1, wherein (i) the treatment comprises administering from 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the human during the dosing period; (ii) the

- dosing period is one month; and (iii) the treatment comprises administering not more than one unit dose to the human during the dosing period.
3. The oligomeric compound for use according to claim 1 or claim 2, wherein the treatment comprises administering 80 mg, of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the human during the dosing period.
 4. The oligomeric compound for use according to any one of claims 1-3, wherein the oligomeric compound is a sodium salt.
 5. The oligomeric compound for use according to any one of claims 1-4, wherein:
 - (a) the human is at enhanced risk for cardiovascular events due to chronically elevated plasma Lp(a) levels, or
 - (b) the disease or condition is selected from calcific aortic valve stenosis with elevated Lp(a), elevated cardiovascular risk with elevated Lp(a), recurrent cardiovascular events with elevated Lp(a), or one or more symptoms of a cardiovascular disease or disorder associated with elevated Lp(a).
 6. The oligomeric compound for use according to any one of the preceding claims, wherein the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered to the human by injection, optionally by subcutaneous injection, optionally wherein the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is formulated in a sterile liquid and optionally wherein each unit dose of the oligomeric compound is not more than 1 mL, not more than 0.8 mL, not more than 0.5 mL, not more than 0.4 mL, not more than 0.25 mL, or not more than 0.2 mL of the sterile liquid.
 7. A pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents, wherein the oligomeric compound is ISIS 681257, wherein the pharmaceutical composition contains from 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and wherein ISIS 681257 has the following structure:



8. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the composition comprises 80 mg of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the oligomeric compound is a sodium salt.
10. The pharmaceutical composition according to any one of claims 7-9, wherein the composition is formulated for administration to a human by injection, optionally wherein the composition is formulated for subcutaneous administration to a human,

optionally wherein the oligomeric compound is formulated in a sterile liquid and optionally the composition is not more than 1 mL, not more than 0.8 mL, not more than 0.5 mL, not more than 0.4 mL, not more than 0.25 mL, or not more than 0.2 mL of the sterile liquid.

11. The oligomeric compound for use according to claim 6 or the pharmaceutical composition according to claim 10, wherein:
 - (a) the sterile liquid is water,
 - (b) the sterile liquid is a physiologically compatible buffer,
 - (c) the sterile liquid is water with a sodium phosphate buffer,
 - (d) the sterile liquid is water with a sodium phosphate buffer and sodium chloride, or
 - (e) the oligomeric compound is present at a concentration of 100 mg/mL in a 0.8 mL solution.
12. The oligomeric compound for use according to any one of claims 1-6 or 11, or the pharmaceutical composition according to any one of claims 7-11, wherein administering the compound or the composition to a human reduces the fasting plasma Lp(a) concentration in the human by at least 50%, by at least 75%, by at least 80%, or by at least 85%, when the fasting plasma Lp(a) concentration in the human is measured at the start and end of the dosing period.
13. A method for producing the pharmaceutical composition according to any one of claims 7-12, wherein the method comprises combining from 75 mg to 85 mg, and optionally 80 mg, of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients or carriers.
14. A packaged pharmaceutical product comprising: (a) multiple unit dosage forms each comprising a pharmaceutical composition according to any one of claims 7-12; and (b) printed instructions describing the administration of the unit dosage forms for a treatment as set forth in any one of claims 1-6, 11, or 12.
15. A sterile sealed container which contains a pharmaceutical composition according to any one of claims 7-12, optionally wherein the container is a vial or a syringe.

16. A packaged pharmaceutical product comprising: (a) multiple unit dosage forms each comprising a sealed sterile container according to claim 15; and (b) printed instructions describing the administration of the unit dosage forms for a treatment as set forth in any one of claims 1-6, 11, or 12.

Mailing Date: October 13, 2020

NOTICE OF REASONS FOR REJECTION

Patent Application No.: 2018-519962
Drafting Date: October 2, 2020
Patent Examiner: Zyuri Takahashi
Attorney for Applicant: Hiroshi Kobayashi (and five others)
Provisions Applied: Article 29, Paragraph 1; Article 29, Paragraph 2; and Article 36

This application should be rejected for the following reasons. If the applicant has any arguments, a response can be filed within three months from the mailing date of this notice.

REASONS

1. (Novelty) The invention defined by the following claims of this patent application is described in the following publications distributed or made available to the public through electric telecommunication lines prior to the filing of this patent application in Japan or abroad, and therefore is rejected under Article 29, Paragraph 1(3) of the Japanese Patent Law.
2. (Inventive step) The invention defined by the following claims of this patent application would have been easily made by those skilled in the art based on the inventions described in the following publications distributed or made available to the public through electric telecommunication lines prior to the filing of this patent application in Japan or abroad, and therefore is rejected under Article 29, Paragraph 2 of the Japanese Patent Law.
3. (Enablement requirement) The detailed description of the invention of this patent application does not meet the requirements as provided under Article 36, Paragraph 4(1) of the Japanese Patent Law in respect of the following points.
4. (Support requirement) The claims of this patent application do not meet the requirements as provided under Article 36, Paragraph 6(1) of the Japanese Patent Law in respect of the following points.

NOTES (Refer to “List of Cited References” for references cited)

- **With respect to Reason 1 (Novelty) and Reason 2 (Inventive step)**

- Claims 10-22
- Cited Reference 1
- Examiner’s Remarks:

Reference 1 discloses that ISIS681257 was subcutaneously administered to 8 week old female C57BL/6 mice at 0.3, 1, 3, or 10mg/kg; that treatment with the oligonucleotides lowered Apo(a) liver mRNA and plasma protein levels in a dose-dependent manner; and that the oligonucleotide comprising the GalNAc conjugate was significantly more potent with a longer duration of action than the parent oligonucleotide lacking a GalNAc conjugate (Example 89). Reference 1 further discloses a treatment of a disease related to elevated apo(a) and/or elevated Lp(a) by administering an oligomer compound comprising a conjugated group targeting apo(a) such as ISIS681257 (claim 193).

The average body weight of the 8 week old female C57BL/6 mice was about 20g, and thus the amount of ISIS681257 contained in the injection solution subcutaneously administered to the above mice was 10 mg or less.

Therefore, the invention of claims 10, 15, and 16-18 is identical or substantially identical to the invention described in Reference 1.

Further, it would have been obvious to the skilled person to optimize the amount, dose or concentration of an agent in a formulation, add a desired buffer, make a formulation suitable for a human subject, package an injection sealed in a sterile container with instructions. Further, no prominent effect would be provided thereby.

Therefore, the invention of claims 10-22 would readily have been made by the skilled person based on the invention described in Reference 1.

- **With respect to Reason 2 (Inventive step)**

- Claims 1-9
- Cited References 1 and 2
- Examiner’s Remarks:

The invention described in Reference 1 differs from the invention of claim 1 in that Reference 1 does not disclose that ISIS681257 is administered to a human subject at 100 mg or less for one month.

The above difference is considered. It is routine for the skilled person to find a desired administration method and/or dose by conducting a clinical test for a human subject in view of the result of animal experiment. Further, Reference 2 discloses that plasma Lp(a) concentration was decreased by subcutaneously administering the 2'-MOE modified version of the parent oligonucleotide lacking a GalNAc conjugate of

ISIS681257 to a human subject at 100 mg at day 1, 3, 5, 8, 15, and 22 (Abstract).

Therefore, it would have been obvious to the skilled person to administer ISIS681257, which has a more potent activity compared with the parent oligonucleotide lacking a GalNAc conjugate as shown in Reference 1, at a dose lower than that of Reference 2.

Further, no prominent effect is provided by the present invention.

Therefore, the invention of claims 1-9 would readily have been made by the skilled person based on the inventions described in References 1-2.

· With respect to Reasons 3 (Enablement Requirement) and Reason 4 (Support Requirement)

· Claims 1-22

Claim 1 is directed to "a pharmaceutical composition for treatment or prevention of a disease or condition of a human".

In this connection, Examples of the present specification of the present application shows that Lp(a) level, ApoB, and OxPL was decreased by administering the oligomer compound of the present invention. However, it is common general knowledge that not any disease and/or pathology can be treated by decreasing lipoprotein. Therefore, it cannot be recognized that the oligomer compound of the invention of the present application is useful for treating or preventing diseases or conditions other than those associated with Lp(a).

Therefore, the specification is not described in such a clear and sufficient manner as to enable those skilled in the art to practice the invention of claim 1.

Further, for the same reason above, the findings in Examples above cannot be extended or generalized to treatment or prevention of any "disease or condition of a human", and thus the invention of claim 1 is not fully supported by the specification.

The same also applies to the invention of claims 2-9 and 10-22 depending from claim 1.

<List of Cited References>

1. International Publication WO 2014/179625
2. Lancet, 2015 July, Vol. 386, pp. 1472-1483

Translation of "Decision of Rejection"

Patent Application Number: JP 2018-519962
Drafting Date: March 29, 2021
Mailing Date: April 6, 2021
Patent Examiner: Zyuri Takahashi
Title of the Invention: Modulating Apolipoprotein (A) Expression
Applicant: Ionis Pharmaceuticals, Inc.
Attorney for Applicant: Hiroshi Kobayashi (and five others)

The present application should be rejected for the reasons 2-4 described in the Notice of Reasons for Rejection dated October 2, 2020. The contents of the filed Argument were examined, but not sufficient to overcome the Reasons for Rejection.

The applicant may file a notice of appeal against this Decision of Rejection within four months from the date of delivery of this decision.

Remarks

- With respect to Reason 2 (Section 29(2) of the Patent Law)

(1)

- Claims 10-22
- Cited Reference 1

Reference 1 discloses that ISIS681257 was subcutaneously administered to 8 week old female C57BL/6 mice at 0.3, 1, 3, or 10mg/kg; that treatment with the oligonucleotides lowered Apo(a) liver mRNA and plasma protein levels in a dose-dependent manner; and that the oligonucleotide comprising the GalNAc conjugate was significantly more potent with a longer duration of action than the parent oligonucleotide lacking a GalNAc conjugate (Example 89). Reference 1 further discloses a treatment of a disease related to elevated apo(a) and/or elevated Lp(a) by administering an oligomer compound comprising a conjugated group targeting apo(a) such as ISIS681257 (claim 193).

The invention of claim 10 differs from the invention described in Reference 1 in that the former comprises an oligomeric compound from 75 mg to 85 mg in a composition, whereas the latter does not explicitly disclose it.

The above difference is considered. It would have been obvious to the skilled person to optimize the amount of an active ingredient in a composition.

Further, it would have been also obvious to the skilled person to add a desired buffer, make a formulation suitable for a human subject, package an injection sealed in a sterile container with instructions. Further, no prominent effect would be provided thereby.

Therefore, the invention of claims 10-22 would readily have been made by the skilled person based on the invention described in Reference 1.

(2)

- Claims 1-9
- Cited References 1-2

The invention described in Reference 1 differs from the invention of claim 1 in that Reference 1 does not disclose that ISIS681257 is administered to a human subject from 75 mg to 85 mg for one month.

The above difference is considered. It is routine for the skilled person to find a desired administration method and/or dose by conducting a clinical test for a human subject in view of the result of animal experiment. Further, Reference 2 discloses that plasma Lp(a) concentration was decreased by subcutaneously administering the 2'-MOE modified version of the parent oligonucleotide lacking a GalNAc conjugate of ISIS681257 to a human subject at 100 mg at day 1, 3, 5, 8, 15, and 22 (Abstract).

Therefore, it would have been obvious to the skilled person to administer ISIS681257, which has a more potent activity compared with the parent oligonucleotide lacking a GalNAc conjugate as shown in Reference 1, at a dose lower than that of Reference 2, such as from 75 mg to 85 mg.

Further, no prominent effect is provided by the present invention.

Therefore, the invention of claims 1-9 would readily have been made by the skilled person based on the inventions described in References 1-2.

In the written argument filed on March 10, 2021, the applicant argues that the claimed invention involves inventive step for the follows reasons:

(a) Neither Reference 1 nor Reference 2 teach or suggest a pharmaceutical composition comprising 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound ISIS 681257 and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents (e.g., a sterile solution) that allows for the dosing of human subjects at lower doses and with less frequency or the use of such a composition.

(b) As shown in Examples 1 and 2 of the present application, a ≥ 30 -fold improvement in potency in humans was observed for oligomeric compound ISIS 681257 in sterile saline solution. In the experiments disclosed in D1, ISIS 681257 was found to have around 13-fold improved potency (on baseline plasma Lp(a) levels) relative to ISIS 494372 in human transgenic Apo(a) mice. The fold improvement in potency between ISIS 494372 and ISIS 681257 observed in the human Phase I clinical trials was surprisingly over 2 times higher than the fold improvement observed for the same pair of compounds in mice. In light of these surprising results, when treating humans, the oligomeric conjugated compound (ISIS 681257 and its salts) can be administered at lower doses and/or less frequently than expected based on the earlier in vivo testing. Therefore, the presently claimed invention provides one or more very significant improvements in treating humans including reduced cost of treatment, improved patient compliance, reduced volume of administered medicinal product and/or potentially reduced risk of potential adverse events via lower dose administration regimens.

The above argument (a) is considered. It would have been obvious to the skilled person to optimize the amount of an active ingredient in a composition.

The above argument (b) is considered. Reference 2 discloses that plasma Lp(a) concentration was decreased by subcutaneously administering the 2'-MOE modified version of the parent oligonucleotide lacking a GalNAc conjugate of ISIS681257 to a human subject at 100 mg at day 1, 3, 5, 8, 15, and 22, as described above. Further, Reference 1 discloses that ISIS 681257 was significantly more potent with a longer duration of action than ISIS 494372. Therefore, the skilled person can readily expect that ISIS 681257 would have a similar therapeutic effect even at a lower dose compared with ISIS 494372. Further, even though the present inventors newly found that a ≥ 30 -fold improvement in potency in humans was observed for ISIS 681257, and over 2 times higher than the fold improvement observed in experimental tests described in Reference 1, the skilled person would readily expect that administration of the claimed compound (ISIS 681257) at 75 mg to 85 mg for one month would have a similar therapeutic effect as administration of the compound described in Reference 2 (ISIS 494372) at 100 mg for one month, and the claimed compound would achieve reduced cost of treatment, improved patient compliance, reduced volume of administered medicinal product and/or potentially reduced risk of potential adverse events via lower dose administration regimens.

Therefore, the above applicant's arguments are unpersuasive. The invention of claims 10-22 still does not involve inventive step over Reference 1, and the invention of claims 1-9 still does not involve inventive step over References 1-2.

- With respect to Reasons 3 (Enablement Requirement) and Reason 4 (Support Requirement)

- Claims 1-22

Claim 10 is directed to "a pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents".

In this connection, Examples of the present specification of the present application shows that Lp(a) level, ApoB, and OxPL was decreased by administering the oligomer compound of the present invention. However, it is common general knowledge that not any disease and/or pathology can be treated by decreasing lipoprotein. Therefore, it cannot be recognized that the oligomer compound of the invention of the present application is useful for treating or preventing diseases or conditions other than those associated with Lp(a).

Therefore, the specification is not described in such a clear and sufficient manner as to enable those skilled in the art to practice the invention of claim 10, in which medical use is not limited at all.

Further, for the same reason above, the findings in Examples above cannot be

extended or generalized to treatment or prevention of any "pharmaceutical composition", and thus the invention of claim 10 is not fully supported by the specification.

The same also applies to the invention of claims 11-22 depending from claim 10.

In the written argument, the applicant argues that these rejections will be rendered moot by limiting the disease or condition to that related to "apo(a) and/or Lp(a). However, use is still not limited in claims 10-22.

Therefore, the invention of claims 10-22 still does not meet support requirement and enablement requirement.

<List of Cited References>

1. International Publication WO 2014/179625
2. Lancet, 2015 July, Vol. 386, pp. 1472-1483

49

Weekly Dosing

FIGS. 6A-D. Predicted Weekly Dosing Regimens. Charts are shown modeling the effect on Lp(a) by weekly administration of ISIS 681257 at doses of 5 mg (FIG. 6A), 10 mg (FIG. 6B), 20 mg (FIG. 6C), and 30 mg (FIG. 6D). The dark middle line represents the predicted dose, while the uppermost and lowermost lines represent the 90% Confidence Interval.

Monthly Dosing

FIGS. 5A-D. Predicted Monthly Dosing Regimens. Charts are shown modeling the effect on Lp(a) by monthly administration of ISIS 681257 at doses of 20 mg (FIG. 5A), 40 mg (FIG. 5B), 60 mg (FIG. 5C), and 80 mg (FIG. 5D). The dark middle line represents the predicted dose, while the uppermost and lowermost lines represent the 90% Confidence Interval.

Example 4: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Phase 2 Study of ISIS 681257 Administered Subcutaneously to Patients with Hyperlipoproteinemia(a) and Established Cardiovascular Disease (CVD)

The study described herein is to evaluate the safety, including tolerability, of ISIS 681257 and to assess the

50

primary analysis time point is at Week 25 for patients who received every 4-week dosing and at Week 27 for patients who received weekly dosing. Secondary endpoints may comprise the effect of ISIS 681257 as compared to placebo at the primary analysis time point on any one of the following:

Percent change from baseline in LDL-C;

Proportion of patients who achieve plasma Lp(a) \leq 50 mg/dL;

Proportion of patients who achieve plasma Lp(a) \leq 30 mg/dL;

Percent change from baseline in apoB;

Percent change from baseline in OxPL-apo(a); and/or

Percent change from baseline in OxPL-apoB.

This study may reveal unexpectedly improved properties of ISIS 681257 when administered to human subjects with hyperlipoproteinemia(a) and established cardiovascular disease (CVD). Treatment with ISIS 681257 may produce reduction in Lp(a) in patients with hyperlipoproteinemia(a) and established cardiovascular disease (CVD). Treatment with ISIS 681257 may produce reduction in baseline LDL-C, baseline apoB, baseline OxPL-apo(a), and/or baseline OxPL-apoB.

SEQUENCE LISTING

```
<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 1
<210> SEQ ID NO 1
<211> LENGTH: 20
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Synthetic oligonucleotide
<400> SEQUENCE: 1
tgctccggtg gtgcttgg
```

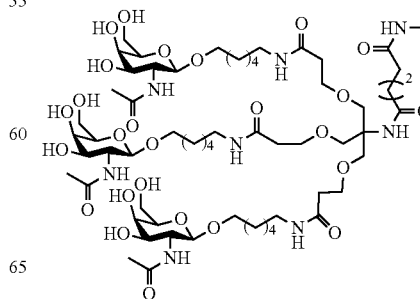
20

efficacy of different doses and dosing regimens of ISIS 681257 for reduction of plasma Lp(a) levels in patients with hyperlipoproteinemia(a) and established cardiovascular disease (CVD). CVD is defined as documented coronary artery disease, stroke, or peripheral artery disease. Patients must also have Lp(a) plasma level of \geq 60 mg/dL. ISIS 681257 may provide therapeutic benefits to patients that have hyperlipoproteinemia(a) and established CVD.

Patient doses may be either 10 mg or 20 mg of ISIS 681257 administered once per week via subcutaneous injection for up to 52 weeks. Additional patient doses may be either 20 mg, 40 mg, or 60 mg administered once every 4 weeks via subcutaneous injection for up to 13 administrations. The primary endpoint is the percent change in plasma Lp(a) from baseline at the primary analysis time point for ISIS 681257 treatment groups compared to placebo. The

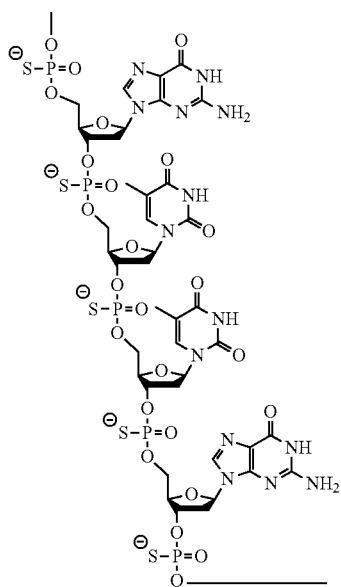
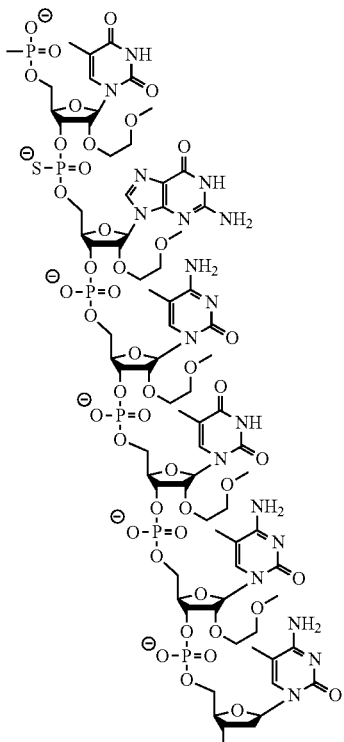
The invention claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising an oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents, wherein the oligomeric compound has the following structure:



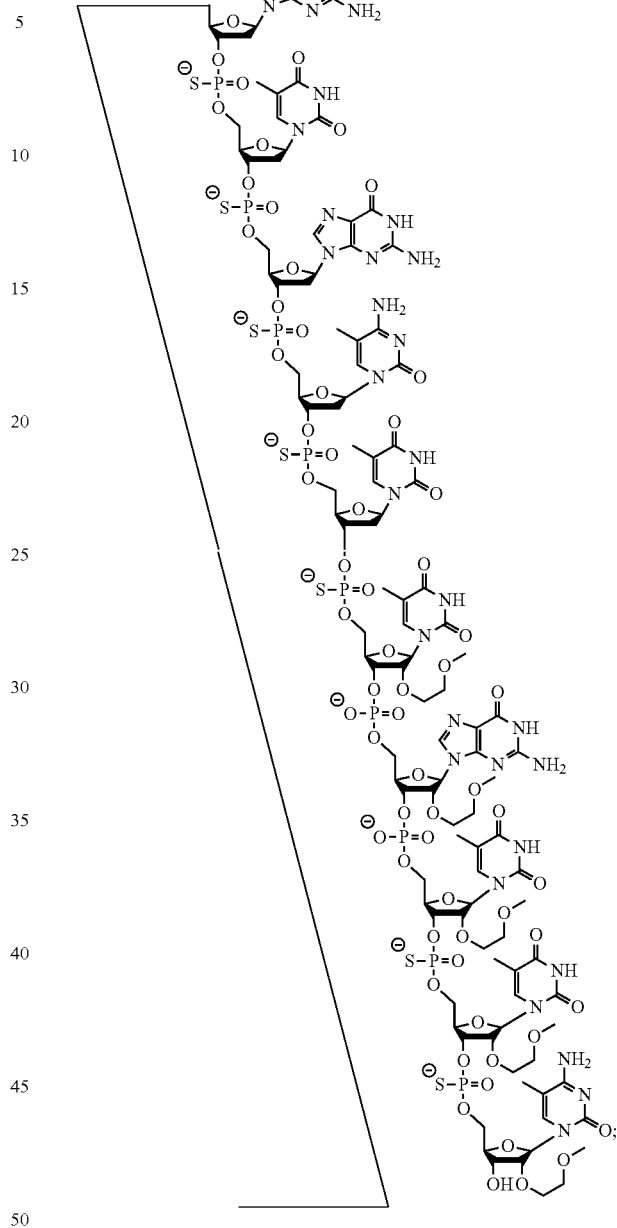
51

-continued



52

-continued



and wherein the pharmaceutical composition contains 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

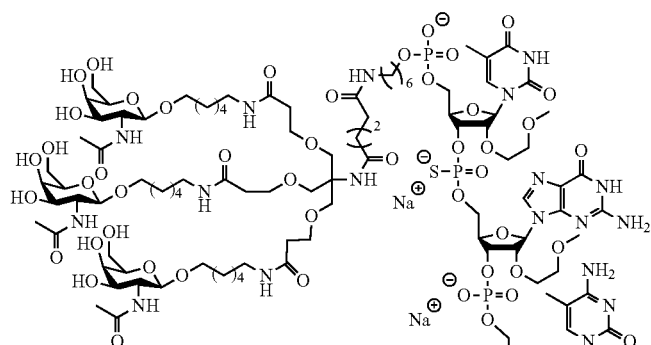
2. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical composition contains about 80 mg of the oligomeric compound.

3. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical composition contains 80 mg of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

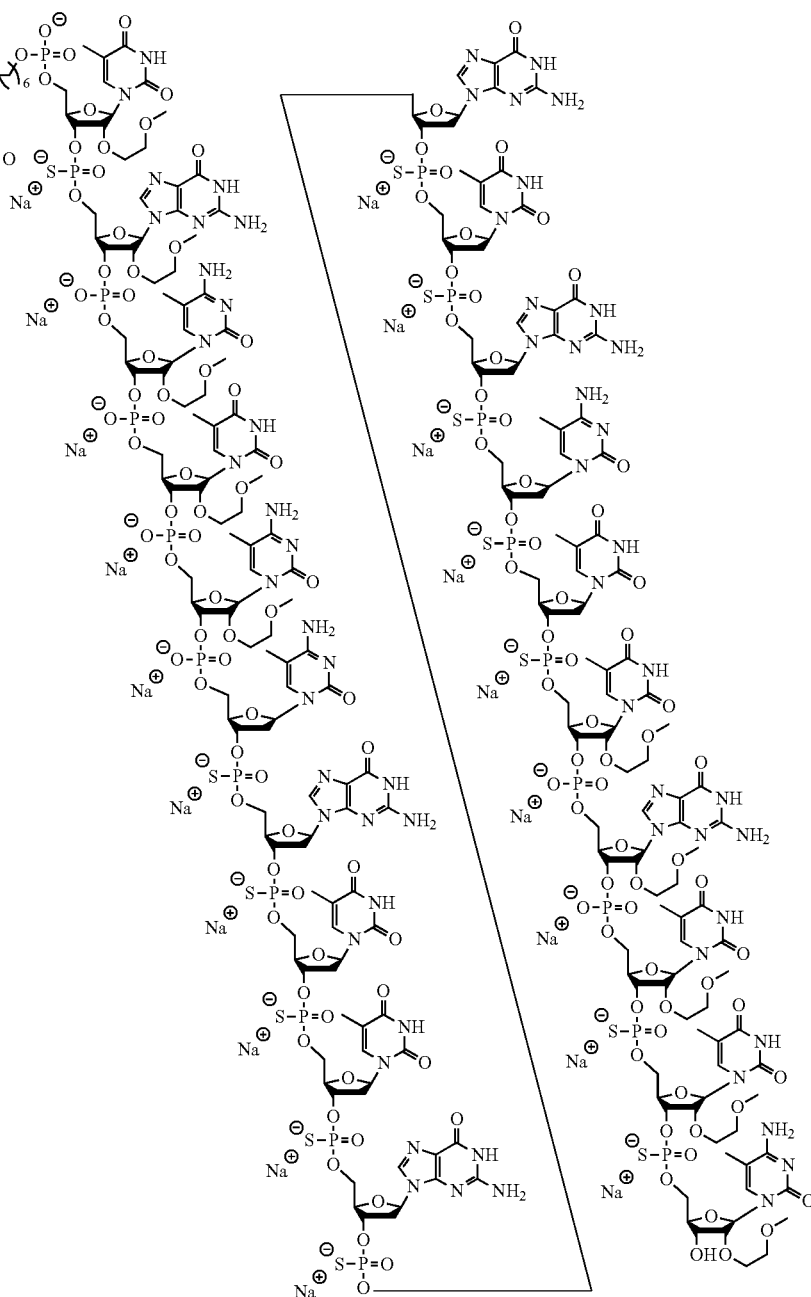
4. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the oligomeric compound is administered as a sodium salt.

5. The pharmaceutical composition according to claim 4, wherein the oligomeric compound has the following structure:

53



54



6. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical composition is formulated for administration to a human by injection.

7. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the oligomeric compound, or the pharmaceutically acceptable salt thereof, is formulated in a sterile liquid and optionally the composition is not more than 1 mL of the sterile liquid.

8. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.8 mL of the sterile liquid.

9. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.5 mL of the sterile liquid.

10. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.4 mL of the sterile liquid.

11. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.25 mL of the sterile liquid.

12. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the pharmaceutical composition is not more than 0.2 mL of the sterile liquid.

13. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the sterile liquid is water.

14. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the sterile liquid is water with a sodium phosphate buffer.

15. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the sterile liquid is water with a sodium phosphate buffer and sodium chloride.

16. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein administering the pharmaceutical composition to a human reduces the fasting plasma Lp(a) concentration in the human by at least 50%, when the fasting plasma Lp(a) concentration in the human is measured at the start and end of the dosing period.

17. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein administering the pharmaceutical composition to a human reduces the fasting plasma Lp(a) concentration in the human by at least 75%, when the fasting plasma Lp(a) concentration in the human is measured at the start and end of the dosing period.

18. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein administering the pharmaceutical composition to a human reduces the fasting plasma Lp(a) concentration in the human by at least 80%, when the fasting plasma Lp(a) concentration in the human is measured at the start and end of the dosing period.

19. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein administering the pharmaceutical composition to a human reduces the fasting plasma Lp(a) concentration in the human by at least 85%, when the fasting plasma Lp(a) concentration in the human is measured at the start and end of the dosing period.

20. A method for producing the pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the method comprises combining 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers.

* * * * *



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
16/729,980	12/30/2019	Nicholas J. Viney	BIOL0283US.C1	2066
75074	7590	02/16/2021	EXAMINER	
NOVARTIS INSTITUTES FOR BIOMEDICAL RESEARCH, INC. 700 MAIN STREET CAMBRIDGE, MA 02139			MCGARRY, SEAN	
			ART UNIT	PAPER NUMBER
			1635	
			NOTIFICATION DATE	DELIVERY MODE
			02/16/2021	ELECTRONIC

Please find below and/or attached an Office communication concerning this application or proceeding.

The time period for reply, if any, is set in the attached communication.

Notice of the Office communication was sent electronically on above-indicated "Notification Date" to the following e-mail address(es):

PHIP.PATENTS@NOVARTIS.COM

DETAILED ACTION

Notice of Pre-AIA or AIA Status

The present application, filed on or after March 16, 2013, is being examined under the first inventor to file provisions of the AIA.

Double Patenting

The nonstatutory double patenting rejection is based on a judicially created doctrine grounded in public policy (a policy reflected in the statute) so as to prevent the unjustified or improper timewise extension of the “right to exclude” granted by a patent and to prevent possible harassment by multiple assignees. A nonstatutory double patenting rejection is appropriate where the conflicting claims are not identical, but at least one examined application claim is not patentably distinct from the reference claim(s) because the examined application claim is either anticipated by, or would have been obvious over, the reference claim(s). See, e.g., *In re Berg*, 140 F.3d 1428, 46 USPQ2d 1226 (Fed. Cir. 1998); *In re Goodman*, 11 F.3d 1046, 29 USPQ2d 2010 (Fed. Cir. 1993); *In re Longi*, 759 F.2d 887, 225 USPQ 645 (Fed. Cir. 1985); *In re Van Ornum*, 686 F.2d 937, 214 USPQ 761 (CCPA 1982); *In re Vogel*, 422 F.2d 438, 164 USPQ 619 (CCPA 1970); *In re Thorington*, 418 F.2d 528, 163 USPQ 644 (CCPA 1969).

A timely filed terminal disclaimer in compliance with 37 CFR 1.321(c) or 1.321(d) may be used to overcome an actual or provisional rejection based on nonstatutory double patenting

provided the reference application or patent either is shown to be commonly owned with the examined application, or claims an invention made as a result of activities undertaken within the scope of a joint research agreement. See MPEP § 717.02 for applications subject to examination under the first inventor to file provisions of the AIA as explained in MPEP § 2159. See MPEP § 2146 *et seq.* for applications not subject to examination under the first inventor to file provisions of the AIA. A terminal disclaimer must be signed in compliance with 37 CFR 1.321(b).

The USPTO Internet website contains terminal disclaimer forms which may be used. Please visit www.uspto.gov/patent/patents-forms. The filing date of the application in which the form is filed determines what form (e.g., PTO/SB/25, PTO/SB/26, PTO/AIA/25, or PTO/AIA/26) should be used. A web-based eTerminal Disclaimer may be filled out completely online using web-screens. An eTerminal Disclaimer that meets all requirements is auto-processed and approved immediately upon submission. For more information about eTerminal Disclaimers, refer to www.uspto.gov/patents/process/file/efs/guidance/eTD-info-I.jsp.

Claims 113, 129, and 158-175 are rejected on the ground of nonstatutory double patenting as being unpatentable over claims 1-10 of U.S. Patent No. 10557137. Although the claims at issue are not identical, they are not patentably distinct from each other because both the application and the patent are drawn to the same oligonucleotide and methods of use.

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to SEAN MCGARRY whose telephone number is (571)272-0761. The examiner can normally be reached on M-Th/F 9:00-7:30.

Examiner interviews are available via telephone, in-person, and video conferencing using a USPTO supplied web-based collaboration tool. To schedule an interview, applicant is encouraged to use the USPTO Automated Interview Request (AIR) at <http://www.uspto.gov/interviewpractice>.

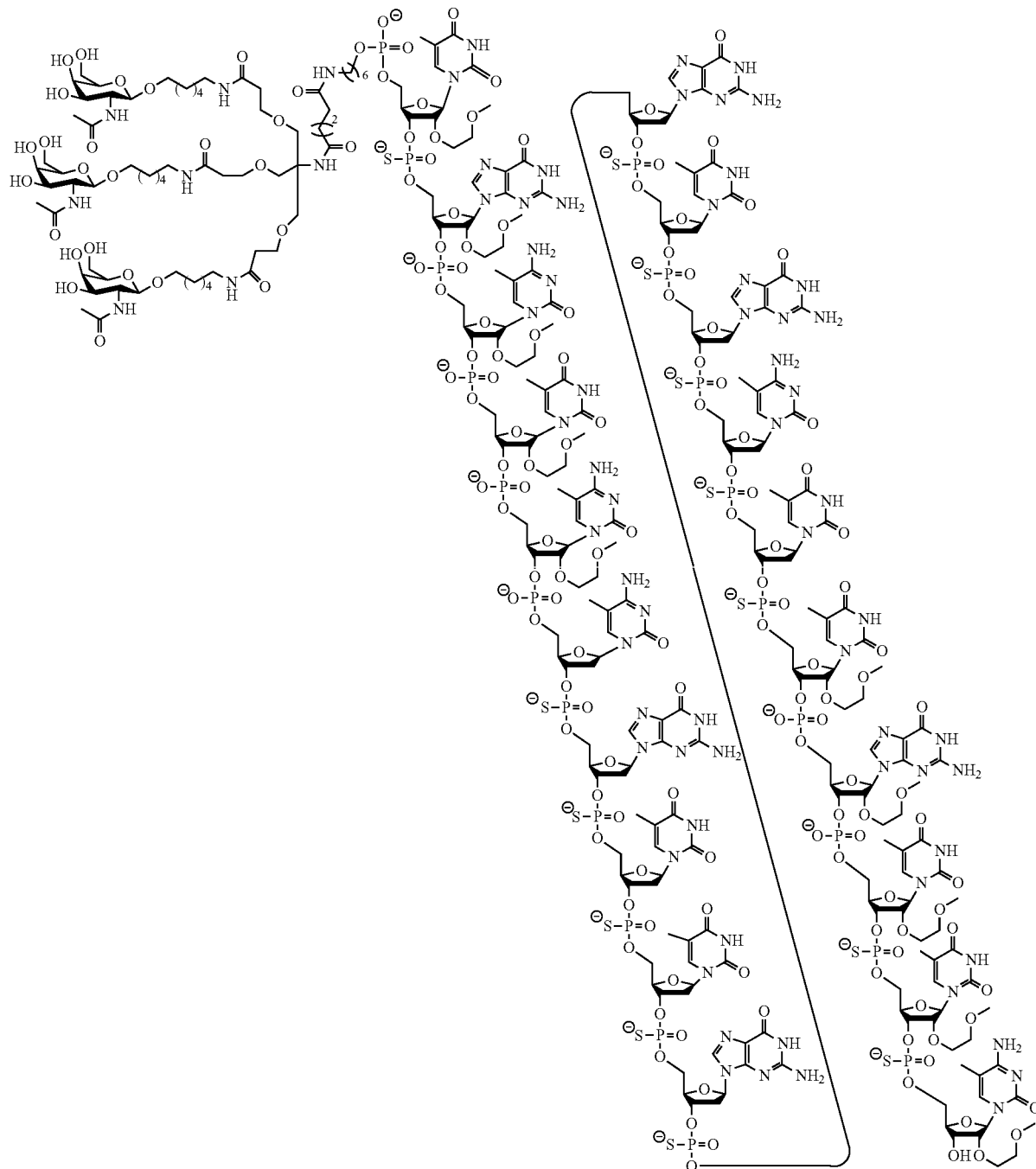
If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Ram Shukla can be reached on 571 272 1600. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <https://ppair-my.uspto.gov/pair/PrivatePair>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

/SEAN MCGARRY/
Primary Examiner, Art Unit 1635

The invention claimed is:

1. A method of treating a disease or condition in a human comprising administering to the human 75 mg to 85 mg of an oligomeric compound having the following structure:



and thereby treating the disease or condition in the human. 60

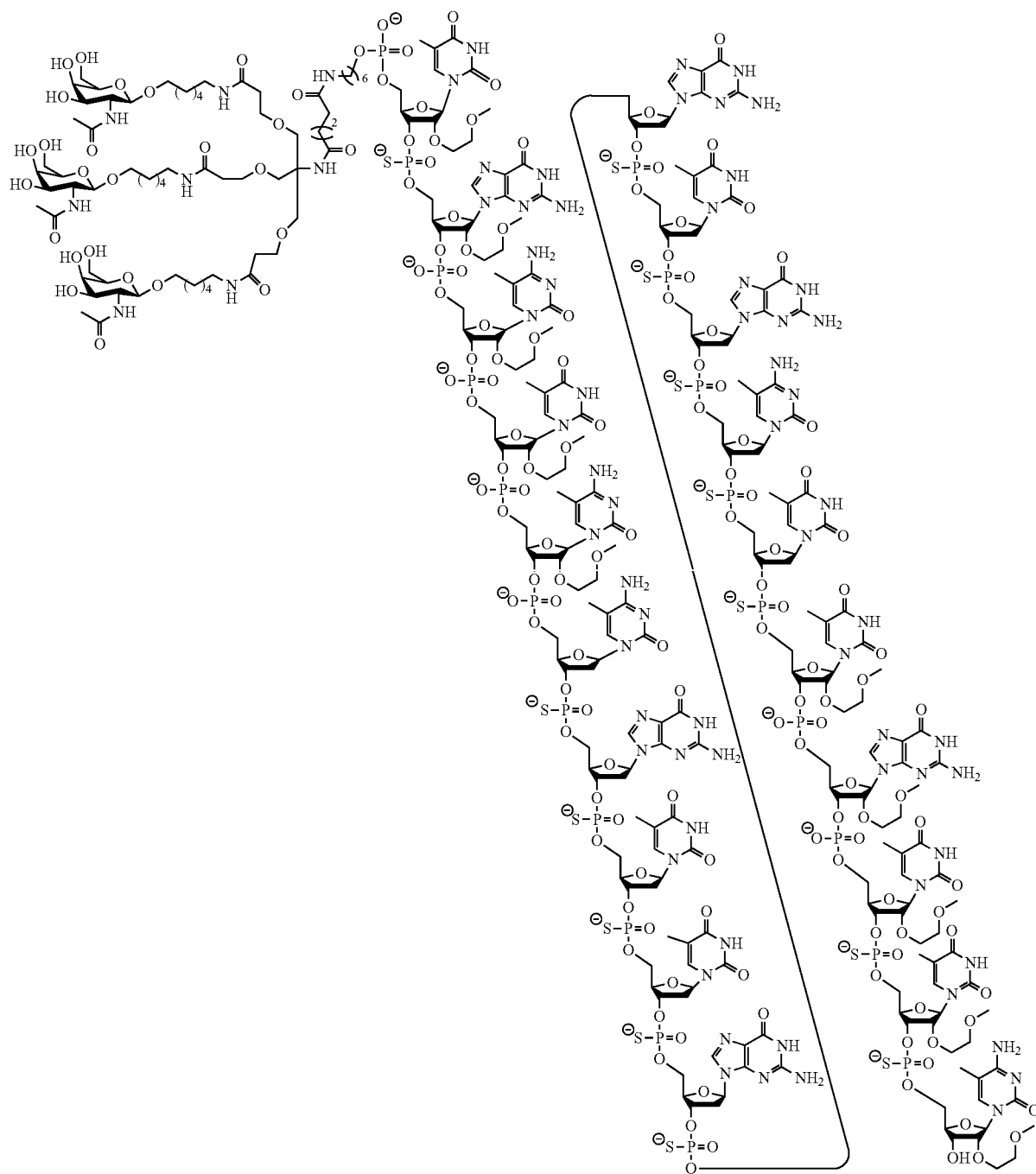
2. The method of claim 1, wherein about 80 mg of the oligomeric compound is administered.

3. The compound of claim 1, wherein 80 mg of the oligomeric compound is administered.

4. The method of any of claims 1-3, wherein the disease or condition is cardiovascular disease. 65

5. The method of claim 1, wherein the oligomeric compound is administered as a sodium salt.

6. A method of treating a disease or condition in a human comprising administering to the human at least two separate doses of an oligomeric compound having the following structure:



wherein each separate dose comprises 75 mg to 85 mg of the oligomeric compound; and
 wherein at least two doses are administered four weeks apart; and thereby treating the disease or condition in the human.
 7. The method of claim 6, wherein each dose is about 80 mg of the oligomeric compound.

8. The method of claim 6, wherein each dose is 80 mg of the oligomeric compound.
 9. The method of any of claims 6-8, wherein the disease or condition is cardiovascular disease.
 10. The method of claim 6, wherein the oligomeric compound is administered as a sodium salt.

* * * * *