

E. S. D.

En adición a las modificaciones mencionadas anteriormente, me permito señalar que en la nueva reivindicación 1 se especifican los nucleósidos modificados y no modificados en cada posición del patrón V, es decir que, se cambiaron los términos considerados generales como “*nucleósido bicíclico*”, “*nucleósido no bicíclico*” y “*nucleósido modificado*” por el nucleósido específico en cada posición, por lo tanto, la reivindicación 1 define de manera clara y precisa el compuesto y oligonucleótido de la presente invención, es decir, por medio de sus características técnicas esenciales.

Ahora bien, me permito indicar que las anteriores reivindicaciones 2 – 9 fueron canceladas del pliego reivindicatorio, de manera que se consideran superadas las objeciones sobre éstas.

Por otra parte, me permito señalar que el término “*al menos*” fue eliminado de la reivindicación 1, en donde se indica el número preciso de nucleósidos, mientras que el término “*opcionalmente*” fue eliminado de la anterior reivindicación 11 (ahora reivindicación 4). Sin embargo, de manera respetuosa me permito disentar de la objeción por el uso del término “*al menos*” en las reivindicaciones 11 y 12 (ahora reivindicaciones 4 y 5), puesto que éstas se encuentran antecediendo características técnicas como un enlace internucleósido modificado y una citosina, las cuales son posibilidades finitas en las reivindicaciones, por ejemplo, la citosina puede ser 5-metil citosina. Por lo tanto, un versado en la materia estaría en la capacidad de seleccionar las posibles opciones de enlaces y citocinas de acuerdo a su conocimiento técnico en el área y, en consecuencia, es evidente que estas reivindicaciones son totalmente precisas y claras.

En cuanto a la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 1 – 13, me permito señalar que tras la modificación sobre la reivindicación 1, mencionada previamente, se considera superada la objeción sobre la definición del compuesto que allí se reclama. Además, las nuevas reivindicaciones 2 y 4 – 6 dependen de la reivindicación 1 y, por lo tanto, también son claras debido a esta dependencia y, las nuevas reivindicaciones 3 y 7 mencionan estructuras específicas sin alternativas de cada posición nucleósida; en consecuencia, estas reivindicaciones también son claras.

Ahora bien, en relación con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 2 y 10, me permito indicar que la anterior reivindicación 2 fue cancelada del pliego reivindicatorio, mientras que la anterior reivindicación 10 (ahora reivindicación 2) fue modificada de manera que especifica el número de nucleósidos enlazados del patrón V, más precisamente que éste consiste en 17 – 19 nucleósidos. En este sentido, es importante resaltar que se restringió el número de nucleósidos presentados anteriormente, teniendo en cuenta que éste representa una generalización razonable de los compuestos que tienen sustento en la descripción, de hecho, un versado en la materia estaría en la capacidad de reconocer que los compuestos que poseen 17 y 18 nucleósidos tendrían una actividad similar que un compuesto con 19 nucleósidos, teniendo en cuenta que son similares en longitud y mantendrán la hibridación a miR-21. Adicionalmente, la descripción enseña que el 16% del compuesto 25220 en el riñón carece de un nucleósido y aún el compuesto 25220 exhibe una buena actividad en un modelo de fibrosis de riñón UUO, sugiriendo que los compuestos N-1 mantienen la actividad (ejemplo 7). Por lo tanto, es válido afirmar que la presente reivindicación 2 representa una generalización razonable de los compuestos ejemplificados en la descripción.

Finalmente, me permito señalar que la reivindicación 14 fue cancelada del pliego reivindicatorio, de manera que se considera superada cualquier objeción sobre esta.

Dibujos y secuencias

Adjunto a este memorial, se presenta una lista de secuencias bajo el título “Listado de secuencias”, el cual había sido previamente presentado en el correspondiente formato digital de acuerdo con el estándar ST25. Sin embargo, me permito señalar que en su plataforma SIPI no es posible subir archivos.txt, sino sólo en formato .pdf.

Nivel inventivo

De manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción por falta de nivel inventivo en la reivindicación 1 sobre la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D2, puesto que, como se mencionó anteriormente, la reivindicación 1 ha sido modificada de manera que define un conjunto de oligonucleótidos modificados precisos, los cuales comprenden 16, 17, 18 o 19 nucleósidos del patrón V y en donde cada nucleósido del patrón V está también definido por un tipo específico de nucleósidos o se selecciona de sólo dos tipos específicos de nucleósidos. De acuerdo a esto, el patrón V es una generalización razonable del compuesto 25220, el cual, como es notado por el examinador, tiene una actividad inhibitoria sobre miR-21 *in vitro* e *in vivo*, como se exhibe en la descripción:

*“Para identificar inhibidores potentes de miR-21, se diseñaron grandes cantidades de compuestos anti-miR-21. Los compuestos variaban en longitud, en la cantidad, disposición e identidad de los nucleósidos bicíclicos y los nucleósidos no bicíclicos. Una serie inicial de compuestos se sometió a prueba en un ensayo de luciferasa in vitro, que identificó un subconjunto de compuestos como compuestos activos in vitro. (...) Las correlaciones observadas experimentalmente entre la estructura y la actividad (in vitro e in vivo) se usaron para informar el diseño de estos compuestos adicionales, con variaciones adicionales en la longitud, selección y disposición de los nucleósidos bicíclicos y no bicíclicos. A continuación, se repitieron los ensayos de detección in vitro e in vivo para estos compuestos adicionales. (...). De 178 compuestos sometidos a detección in vitro durante este proceso, se identificaron 60 como activos en el ensayo de luciferasa. De estos 60 compuestos activos in vitro, se identificó un subconjunto como activo in vivo. **A lo largo de este proceso iterativo de diseño y detección de compuestos, se observó que los compuestos que tenían patrones específicos de modificaciones bicíclicas y no bicíclicas eran inhibidores potentes de miR-21 in vivo.**”* (énfasis añadido).

(Páginas 37 y 38).

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la reivindicación 1 menciona un patrón de nucleósido que representa inhibidores particularmente efectivos de la actividad de miR-21 que no ha sido divulgado previamente y que no podría haber sido producido con base en las enseñanzas de los documentos D2 y D1.

Además, teniendo en cuenta las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486/2000, *“se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para un versado en la materia, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*, de manera que no es necesaria la demostración de un efecto técnico en consideración a este artículo. Sin embargo, como indicio de nivel inventivo, se puede evaluar algún efecto técnico sorprendente de la invención, por lo cual, se debe tener en cuenta que, contrario a las afirmaciones del examinador, la presente invención sí presenta un efecto técnico, el cual corresponde al efecto inhibidor de miR-21 mencionado anteriormente.

Ahora bien, consideramos importante resaltar que, como se indicó previamente, no existe ninguna enseñanza en los documentos D1 y D2 que indiquen cómo llegar al patrón específico de nucleótidos que se define en la nueva reivindicación 1, por lo cual, una persona versada en la materia no tendría ninguna sugerencia de alguna manera de modificar el compuesto complementario o antisentido de miR-21 definido en la reivindicación 1 con el patrón de nucleósidos V en el sentido 5' a 3' como se enseña en la reivindicación 1 con la esperanza de encontrar actividad inhibitoria del miR-21 *in vivo* e *in vitro*, teniendo en cuenta que el documento D2 no registra ninguna variación en el patrón de nucleósidos y las modificaciones estructurales que resalta el examinador no corresponden a las modificaciones específicas que se incluyen en la presente invención, relacionadas con patrones específicos bicíclicos y no bicíclicos. En consecuencia, la reivindicación 1 y las demás reivindicaciones dependientes son inventivas sobre las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.
- Listado de secuencias.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

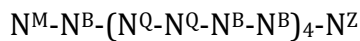
T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 19 nucleósidos ligados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es 100% complementaria a miR-21 (SEQ ID NO: 1) y en donde el oligonucleótido modificado comprende 16, 17, 18 o 19 nucleósidos contiguos del siguiente patrón de nucleósidos V en el sentido 5' a 3':



en donde N^M es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;

cada N^B es un nucleósido S-cEt;

cada N^Q es un nucleósido 2'-O-metoxietilo o un β -D-desoxirribonucleósido; y

N^Z es un nucleósido β -D-desoxirribonucleósido o un nucleósido S-cEt.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 17, 18, o 19 nucleósidos ligados del patrón de nucleósidos V.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido modificado tiene la estructura:



en donde los nucleósidos no seguidos de un subíndice indican β -D-desoxirribonucleósidos, los nucleósidos seguidos por un subíndice "E" indican los nucleósidos 2'-MOE, y los nucleósidos seguidos de un subíndice "S" indican los nucleósidos S-cEt.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace internucleósido modificado, o en donde cada enlace internucleósido es un enlace internucleósido modificado y en donde el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde al menos una citosina es una 5-metil citosina, o en donde cada citosina es una citosina 5-metilcitosina.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de SEQ ID NO: 3 o en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de SEQ ID NO: 4, y en donde cada T en la secuencia se selecciona independientemente de una T y un U.

7. Un oligonucleótido modificado que tiene la estructura:

$A_E C_s A T C_s A_s G T C_s U_s G A U_s A_s A G C_s U_s A_E$ (SEQ ID NO: 3);

en donde los nucleósidos no seguidos de un subíndice indican β -D-desoxirribonucleósidos, los nucleósidos seguidos por un subíndice "E" indican los nucleósidos 2'-MOE, y los nucleósidos seguidos de un subíndice "S" indican los nucleósidos S-cEt y en donde cada enlace internucleósido es un enlace internucleósido fosforotioato.