

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11679 de 26 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

Señores

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO QUE ACTÚAN SOBRE ALFA-SINUCLÉINA, Y USOS DE ESTOS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/013249

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de enero de 2019.

PRIORIDAD: US 62/616,937 12 de enero de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 21 de abril de 2021 bajo el número NC2021/0005098, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar métodos y compuestos para el tratamiento de α -sinucleinopatías.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un oligonucleótido antisentido (ASO) que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de nucleótidos contiguos de AtTcctttacaccACAC (SEQ ID NO: 4), en donde la letra mayúscula es beta-D-oxi-LNA y la letra minúscula es ADN.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 21 de abril de 2021 bajo el radicado N° NC2021/0005098.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la

Oficio N° 11679 de 26 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO ASO-005459 QUE ACTÚA SOBRE LA ALFA-SINUCLEÍNA".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

La reivindicación 1 no es clara porque, se refiere a una molécula de oligonucleótido antisentido (ASO) cuyo preámbulo no menciona su gen blanco de inhibición que se considera una característica funcional esencial; además, incluye el enlazador "*consiste esencialmente*" el cual es ambiguo puesto que, impide establecer cuales características técnicas, en términos de la secuencia de nucleótidos suministrada son las que se encuentran de manera "esencial" en la molécula, por lo tanto, dificulta establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante incluir el gen blanco de inhibición y eliminar los términos no limitativos e imprecisos que impidan establecer con precisión el objeto reclamado.

La reivindicación 1 no es clara porque, presenta errores de redacción ya que, se refiere a un oligonucleótido antisentido (ASO) en el cual se menciona que: "*la letra mayúscula es*" y "*la letra minúscula es*" pero, la secuencia suministrada tiene seis letras mayúsculas y diez letras minúsculas por lo que, dichas expresiones deberían referirse en plural; Además, señala que, la letra minúscula de la secuencia es "ADN" lo cual es redundante puesto que, un oligonucleótido es un ácido deoxiribonucleico (ADN), con lo cual, no puede interpretarse que tipo de característica adicional es la que se está incorporando o definiendo en la reivindicación. Se sugiere al solicitante hacer las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

La reivindicación 5 no es clara porque, presenta errores tipográficos en la estructura del compuesto "*C171H214N56O90P16S16*" la cual no se encuentra escrita correctamente en términos de la nomenclatura química toda vez que, los números deben presentarse como subíndices; además, se refiere a la "*Figura 1B*" que corresponde a un elemento de los dibujos y cuya referencia debe ser sustituida por la estructura química precisa a la que hace mención. Se sugiere al solicitante corregir la escritura de la reivindicación e incorporar la Figura 1B en la reivindicación de manera que la misma sea autosuficiente.

Las reivindicaciones 8, 16 y 17 no son claras porque incluyen los términos "*al menos*" o "*alrededor de*" que son imprecisos e impiden establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 13 no es clara porque, se refiere a un kit de partes que refiere como componente "*instrucciones para su uso*" el cual, no puede considerarse como un



Oficio N° 11679 de 26 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

elemento relativo a dicho producto porque no presenta una interacción directa y verdadera con los demás elementos incluidos que permita llegar a un resultado particular. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a elementos que no corresponden con la caracterización de un kit de partes.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de enero de 2018, 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	WO2012068405	“Modulation of alpha synuclein expression”	24 de mayo de 2012

D1¹ divulga compuestos antisentido y métodos para disminuir la expresión del ARNm y la proteína la alfa-sinucleína (Pág. 1, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0005098 del 21 de abril de 2021) se refiere a: *“Un oligonucleótido antisentido (ASO) que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de nucleótidos contiguos de AtTcctttacaccACAC (SEQ ID NO: 4), en donde la letra mayúscula es beta-D-oxi-LNA y la letra minúscula es ADN”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un oligonucleótido antisentido (ASO) que comprende	Oligonucleótido antisentido para la inhibición del ARNm de SNCA que tiene como blanco la SEQ ID NO: 1 y se caracteriza por la secuencia (Pág. 52, líneas 24 y 25)
la secuencia de nucleótidos contiguos de AtTcctttacaccACAC (SEQ ID NO: 4)	(AATTCCTTTACACCACACTG) SEQ ID NO: 11 (Pág. 52, Tabla 1)
en donde la letra mayúscula es beta-D-oxi-LNA y la letra minúscula es ADN	que tiene el motivo 5-10-5 con cinco nucleótidos en los extremos 5' y 3' con una modificación de ala O-Metil/Etoxi (MOE) y un espaciador de 10 pares de bases 2'-deoxinucleotidos (Pág. 52, líneas 24 y 25)

¹<https://patents.google.com/patent/WO2012068405A2/en?q=WO2012068405>

Oficio N° 11679 de 26 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga, un oligonucleótido antisentido para la inhibición del ARNm de SNCA que tiene como blanco la SEQ ID NO: 1 y tiene el motivo 5-10-5 con cinco nucleótidos en los extremos 5' y 3' con una modificación de ala O-Metil/Etoxi (MOE) y un espaciador de 10 pares de bases 2'-deoxinucleotidos (Pág. 52, líneas 24 y 25), en donde el oligonucleótido se caracteriza por la secuencia (AATTCCTTTACACCACACTG) SEQ ID NO: 11 la cual genera un porcentaje del 92% de inhibición del ARNm de SCNA *in vitro* en células HuVEC transfectadas con dicho compuesto después de un tratamiento de 24h (Pág. 52, Tabla 1). La SEQ ID NO. 4 de la solicitud se encuentra comprendida con un 100% de identidad y cobertura entre los nucleótidos 2 a 18 de la SEQ ID NO. 11 del documento D1 como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_4          -ATTCTTTACACCACAC-- 17
WO2012068405_11      AATTCTTTACACCACACTG 20
                      *****
```

Alineamiento N° 1: Entre la SEQ ID NO: 4 de la solicitud y la SEQ ID NO: 11 (WO2012068405_11) del documento D1.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el oligonucleótido divulgado en D1, consiste en que, la primera adenina, tercera timina y las cuatro últimas adenina y citocina en el sentido 5'→ 3' de la SEQ ID NO. 4 contienen azúcares beta-D-oxi-LNA.

No se evidencia un efecto técnico asociado al incluir dichos nucleótidos beta-D-oxi-LNA en las posiciones señaladas porque, las pruebas técnicas de la solicitud no incluyen ningún ensayo comparativo con respecto al estado de la técnica o a las variantes sin modificar de la SEQ ID NO: 4 que permita establecer una mejora con respecto a los porcentajes de inhibición ya divulgados en el documento D1 para el oligonucleótido SEQ ID NO: 11 que comprende en su totalidad la SEQ ID NO. 4 de la solicitud de acuerdo con el Alineamiento N° 1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el oligonucleótido antisentido del documento D1 para obtener una molécula alternativa?

Sin embargo, el documento D1 ya señala que, los oligonucleótidos de la invención pueden contener nucleósidos en donde el grupo azúcar ha sido modificado para incrementar la estabilidad a las nucleasas, la afinidad de unión o cualquier otra propiedad benéfica en términos biológicos y, presenta como un ejemplo de modificación química en el azúcar, los ácidos nucleicos bicíclicos (BNA) que comprenden un enlace entre los átomos 4' y 2' del anillo ribosil, dentro de dichas modificaciones se incluyen los compuestos 4'-(CH₄)-O-2' (LNA) y análogos de estos (Pág. 33, líneas 21 a 32 y Pág. 34, líneas 1 a 15).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un residuo de azúcar bicíclico de acuerdo a lo sugerido en el documento D1, en un oligonucleótido antisentido como el allí divulgado, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que, el enlace fosfodiéster original entre los nucleótidos

Oficio N° 11679 de 26 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

puede modificarse mediante enlaces con propiedades deseables que permitan incrementar la absorción celular, la afinidad por el ácido nucleico objetivo e incremento en la estabilidad hacia las nucleasas, incluyendo enlaces fosfotriester, metilfosfonato, fosforamidoato y fosforotioato (Pág. 33, Líneas 3 a 13), se refiere a conjugados de los compuestos antisentido que incluyen motivos colesterol, motivos lipídicos, carbohidratos, fosfolípidos, biotina, fenazina, folato, fenantridina, antraquinona, acridina, fluoresceínas, rodaminas, coumarinas y tinciones (Pág. 44, líneas 13 a 17), composiciones farmacéuticas que comprenden como ingredientes oligonucleótidos modificados que consisten de 12 a 30 nucleósidos enlazados que incluyen la SEQ ID NO: 11 (Pág. 24, Líneas 6 a 9) y métodos *in vitro* para evaluar la expresión de los compuestos antisentido y el nivel de expresión e inhibición de la alfa-sinucleína en varios tipos células que comprenden introducir el oligonucleótido en las células cultivadas (Pág. 44, líneas 29 a 32 y Pág. 45, líneas 5 a 11).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al oligonucleótido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012068405	1 a 18	Nivel inventivo

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

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

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° **11679** de **26 de julio de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0008425



Oficio N° 11679 de 26 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0008425		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/013249		11 de enero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
12/01/2018				X					
Solicitante									
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 18
Palabras clave utilizadas	ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES, SNCA, APHA SYNUCLEIN, INHIBITOR
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/712, 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	CO NC2020/0004762	17/04/2020	-	-	A
ISA	WO2012068405	24/05/2012	1 a 18	(Pág. 52, líneas 24 y 25), (Pág. 52, Tabla 1), (Pág. 33, líneas 21 a 32 y Pág. 34, líneas 1 a 15), (Pág. 33, Líneas 3 a 13), (Pág. 44, líneas 13 a 17), (Pág. 44, líneas 29 a 32 y Pág. 45, líneas 5 a 11).	Y
EPO	Grünweller, A.	2007	-	-	A
	Alarcón-Arís, D	2018	-	-	
	Uehara, T.,	2017	-	-	
USPTO	US3687808	29/08/1972	-	-	A
	US4845205	04/07/1989	-	-	
STN	WO9202258	20/02/1992	-	-	A
	US5102785	07/04/1992	-	-	
⁽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.		Grünweller, A., & Hartmann, R. K. (2007). Locked nucleic acid oligonucleotides: the next generation of antisense agents? Bio Drugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy, 21(4), 235–243. https://doi.org/10.2165/00063030-200721040-00004 Alarcón-Arís, D., Recasens, A., Galofré, M., Carballo-Carbajal, I., Zacchi, N., Ruiz-Bronchal, E., Pavia-Collado, R., Chica, R., Ferrés-Coy, A., Santos, M., Revilla, R., Montefeltro, A., Fariñas, I., Artigas, F., Vila, M., & Bortolozzi, A. (2018). Selective α-Synuclein Knockdown in Monoamine Neurons by Intranasal Oligonucleotide Delivery: Potential Therapy for Parkinson's Disease. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, 26(2), 550–567. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.11.015			



Oficio N° 11679 de 26 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

	Uehara, T., Choong, C. J., Hayakawa, H., Kasahara, Y., Nagata, T., Yokota, T. Mochizuki, H. (2017). Antisense oligonucleotides containing amido-bridged nucleic acid reduce SNCA expression and improve motor function in Parkinson's disease animal models. Journal of the Neurological Sciences, 381, 1044–1045. doi:10.1016/j.jns.2017.08.2950
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.
Fecha del reporte de búsqueda: (25/07/2022)	

