

Doctora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2020/0008425**

Solicitud de Patente de Invención titulada: "*Oligonucleótido antisentido aso-005459 que actúa sobre la alfa-sinucleína*"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

Roche Innovation Center Copenhagen A/S

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 11679. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Observaciones del Examinador

1.1. Título

El Examinador objetó el título de la solicitud por supuestamente no reflejar el objeto revelado en la descripción y las reivindicaciones. Al respecto no estamos de acuerdo.

Sin embargo, únicamente para avanzar en el trámite de la presente solicitud de patente, se cambió el título como lo sugirió el examinador a: "OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO ASO-005459 QUE ACTÚA SOBRE LA ALFA-SYNUCLEÍNA".

En consecuencia, se supera la anterior observación.

1.2. Modificación a una solicitud en trámite

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 y con el objeto de atender a las observaciones hechas en el Oficio N° **11679** del **26 de julio de 2022**, presento modificación a las reivindicaciones.

Dichas modificaciones están totalmente sustentadas en la memoria descriptiva originalmente presentada y en los dibujos. En particular, la modificación de la reivindicación 1 se encuentra sustentada en los párrafos [0036]-[0038] y [0091], y en las reivindicaciones originales de la solicitud PCT. El sustento para la modificación de la reivindicación 8 se encuentra entre otros en el párrafo [0070].

- Así mismo se presenta nuevamente la FIG. 1B pues la que se presentó contenía una porción química en la orientación incorrecta. Este error inadvertido es claro para un experto en la materia. Un experto en la materia sabría que la estructura química que se mostraba en la FIG. 1B no puede existir. Además, el error está en la estructura del LNA, que es muy conocida en la técnica.

En consecuencia, adjuntamos nuevamente la Fig. 1 B con la orientación correcta.

En consecuencia, estas modificaciones no agregan ninguna materia nueva.

1.3. Reivindicaciones

- Reivindicación 1:

El examinador afirma 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....(....)...

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 qué tipo de característica adicional es la que se está incorporando o definiendo en la reivindicación.

Con relación a esta observación, sin estar de acuerdo con su Despacho y solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, se presenta modificación a la reivindicación 1 de la siguiente forma:

"Un oligonucleótido antisentido (ASO) que se dirige específicamente a un transcripto de alfa-sinucleína (SNCA), en el que el ASO comprende o consiste de la secuencia de nucleótidos contigua de AtTcctttacaccACAC (SEQ ID NO: 4), en donde las letras mayúsculas son beta-D-oxi-LNA y las letras minúsculas son nucleótidos naturales del ADN".

- **Reivindicación 5**

El examinador afirma que 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.

- Con relación a esta observación, mi representada no está de acuerdo con esta observación, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención se modificó la reivindicación 5 en donde se incorporó la Figura 1 B en la reivindicación.

- **Las reivindicaciones 8, 16 y 17**

El examinador afirma que las reivindicaciones 8, 16, 17 no son claras porque incluyen los términos “*al menos*” o “*alrededor de*” que son imprecisos e impiden establecer el alcance de la reivindicación.

- Con relación a esta observación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención se modificó dichas reivindicaciones de tal forma que se eliminaron los términos “*al menos*” o “*alrededor de*”.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

- **La reivindicación 13**

El examinador afirma que 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 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.

Con relación a esta observación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención se modificó dicha reivindicación de tal forma que se eliminó el término “*instrucciones para su uso*”.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

1.4 Nivel Inventivo

El examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 18 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas del documento **D1** (WO2012068405) “*Modulation of alpha synuclein expression*”. En forma resumida el examinador afirma:

"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)

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      -ATTTCCTTTACACCACAC-- 17
WO2012068405_11  AATTCCTTTACACCACACTG 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 azucares beta-Doxi LNA.

No se evidencia un efecto técnico asociado al incluir dichos nucleótidos beta-D-oxi-LNA en las posiciones señaladas(....)....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.....(....)....

1.4.1 Argumentos en favor del nivel Inventivo de la presente invención con respecto al documento D1

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dicho documento por las siguientes razones:

El ASO actualmente reivindicado (que está representado por ASO-005459 en la presente solicitud) fue diseñado para ser un gapmer beta D-oxi-LNA de flanco alterno que se dirige a la unión entre el intrón 1 y el exón 2 del pre- ARNm de *SNCA* (es decir, nucleótidos 7.604 a 7620 de SEQ ID NO: 1). Por favor ver el documento WO 2019/140231 en el párr. [0117]. Gapmers de LNA de flanco alternante son gapmers de LNA en los que al menos una región de flanco (es decir, al menos un ala) contiene ADN además de nucleósidos de LNA. Como se analiza en el documento WO 2019/140236 (también presentado por los solicitantes con la misma fecha de presentación; el cual se adjunta), el objetivo del diseño de los gapmers de flancos alternos es reducir la unión fuera del objetivo y mejorar la tolerabilidad a largo plazo en comparación con los gapmers tradicionales. Por favor ver el documento WO 2019/140236 en el párr. [0193]. De acuerdo con este objetivo de diseño, los resultados presentados en los ejemplos de la presente descripción “demuestran que ASO-005459 es **potente y selectivo** para reducir el ARNm de *SNCA* y... es **bien tolerado** en neuronas y en especies preclínicas *in vivo*... [y] que las reducciones de ARNm mediadas por ASO-005459 dan como resultado reducciones de los niveles de proteína *SNCA in vitro e in vivo*”. WO 2019/140231, párr. [0184] (énfasis añadido). Además, "los resultados en ratones A53T-PAC

y monos cyano demuestran que ASO-005459 reduce el ARNm de *SNCA* y la proteína SNCA en el cerebro en dosis bien toleradas".

El Examinador se refiere específicamente a SEQ ID NO: 11 del documento **D1**, que es un gapmer **5-10-5 2'-O-metoxietilo (MOE)** con la secuencia de nucleótidos AATTCctttacaccaCACTG. El documento **D1** no revela ni sugiere un gapmer beta D-oxi-LNA de *flanco alterno* que se dirija al pre-ARNm de *SNCA*, y mucho menos un gapmer beta D-oxi-LNA de flancos alternos que tenga *el mismo patrón de beta-D-oxi-LNA y nucleótidos de ADN* como el ASO reivindicado actualmente y que se dirige al pre-ARNm de *SNCA* de una *manera potente y selectiva*. En consecuencia, respetuosamente consideramos que un experto en la materia que lea el documento **D1** no habría tenido motivos para realizar las modificaciones necesarias para llegar de manera previsible a las presentes reivindicaciones.

Además, el documento **D1** no divulga datos experimentales que demuestren los datos de selectividad para el ASO de **D1** citado por el Examinador. Por lo tanto, en base a las divulgaciones proporcionadas en **D1**, respetuosamente consideramos que un experto en la materia no habría predicho razonablemente la selectividad del ASO de **D1** citado por el Examinador. Además, **D1** no proporciona datos de proteínas para el ASO relevante. Sin embargo, la presente solicitud muestra que el nivel de proteína SNCA se reduce por el ASO reivindicado, como se muestra en la Tabla 1 y el párr. [138]. Además, el Ejemplo 6 de la presente solicitud demuestra claramente que ASO-005459 no solo es *potente* para reducir el ARNm de *SNCA*, sino que también es *selectivo* sin efectos inhibidores fuera del objetivo en PROS1 e IKZF3. Por favor ver el documento WO 2019/140231 en las Tablas 3 y 4 y párrafos. [0143]-[0145].

Como se demostró, las propiedades mejoradas del ASO reivindicado (p. ej., ASO-005459) (p. ej., no solo en alta selectividad sino también tolerabilidad a largo plazo mejorada) están relacionadas con el diseño del gapmer beta D-oxi-LNA de flancos alternos. El documento WO 2019/140236 muestra que la alteración de la estructura química de un ASO mediante la sustitución de flancos de LNA alternos por flancos de LNA no alternos puede tener efectos impredecibles en la tolerabilidad de los ASO. Por ejemplo, el ejemplo 4 y la figura 6 del documento WO 2019/140236 muestran que la sustitución de un flanco de LNA *alterno* en 5' por un flanco 5' que contiene LNA *no alternante* da como resultado una

tolerabilidad *in vivo* reducida del ASO. En particular, ASO-005451 difiere solo en diseño de ASO-005455 en que ASO-005451 contiene 4 LNA no alternos en ambos lados del ASO. Por favor ver WO 2019/140236 en la Fig. 2 (página 55). Como se muestra en la Figura 6 del documento WO 2019/140236, ASO-005455 fue tolerado en ratones de tipo salvaje (WT) a los 28 días posteriores a la administración de ASO, con una puntuación de tolerabilidad de 4,00, mientras que ASO-005451 no fue tolerado en ratones a los 28 días posteriores a la administración de ASO, con la puntuación máxima de tolerabilidad posible de 20,00. El ASO actualmente reivindicado (ASO-005459) fue bien tolerado con una puntuación de tolerabilidad de 0,00 a los 28 días posteriores a la administración de ASO. Por favor, ver el documento WO 2019/140236 en los párrafos [0320]-[0321], Tabla 5 y Figura 6. Es importante destacar que el ASO de **D1** citado por el Examinador tiene un diseño similar al ASO-005451 con LNA no alternos en ambos lados del ASO.

En vista de lo anterior, ASO-005459 no solo es potente, sino selectivo para la inhibición de los niveles de ARNm de *SNCA*. Además, ASO-005459 y otros gapmers de LNA alternos demuestran una tolerabilidad a largo plazo mejorada en comparación con los gapmers de LNA no alternos con diseños similares al ASO del documento **D1** citado por el examinador. Respetuosamente, afirmamos que en base a las divulgaciones proporcionadas en el documento **D1**, un experto en la materia no habría podido predecir razonablemente tales propiedades mejoradas de los ASO actualmente reclamados.

Teniendo en cuenta el pliego reivindicatorio modificado, así como los argumentos arriba expuestos, se puede concluir que las presentes reivindicaciones cumplen a cabalidad con el requisito de nivel inventivo con respecto al documento **D1**.

1.5 Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patentes US con número de solicitud No. 17/165,841 y la solicitud US No. 16/961,624 equivalentes a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas. Aun cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y, en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO

C.C. 80416654 de Bogotá

T.P. 80.677

Anexos:

- Figura 1 B modificada
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones
- Recibo de pago por modificación voluntaria
- Copia del documento WO 2019/140231
- Copia del documento WO 2019/140236