

Doctora
Edna Marcela Ramirez Orozco
Directora de Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente Núm. **NC2020/0009715**
Solicitud de Patente de Invención titulada: “*OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO COMPLEMENTARIO A UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO DENTRO DE UN TRANSCRIPTO DE ALFA-SINUCLEÍNA (SNCA)*”

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

Roche Innovation Center Copenhagen A/S

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 13536. 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 de prórroga solicitado el 23 de noviembre de 2022:

1. Observaciones del Examinador

1.1. Título

Su Despacho establece que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones.

Con relación a esta observación, respetuosamente mi representada no está de acuerdo. Sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente, se modifica el título tal como lo sugiere el examinador:

“OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO COMPLEMENTARIO A UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO DENTRO DE UN TRANSCRIPTO DE ALFA-SINUCLEÍNA (SNCA)”.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

1.2. Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender a las observaciones de su Despacho y solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, las reivindicaciones anteriores 1,5, 6, 11, 12, 14-19, y 22 a 34 se modificaron (con la nueva numeración quedan como reivindicaciones 1-12 y 14-27), se agregó la nueva reivindicación 12 y se eliminaron las reivindicaciones 4, 7-10, 13, 20, y 21, sin perjuicio ni renuncia al objeto de las mismas

El sustento de estas modificaciones a las reivindicaciones se puede encontrar a lo largo de la descripción y en las reivindicaciones originales tal como se presentaron. Específicamente, el sustento para las enmiendas a la reivindicación 1 se puede encontrar, entre otras, en las reivindicaciones originales 7 y 12 y los párrafos [0192] a [0213] de la memoria descriptiva. Puede encontrarse sustento para la nueva reivindicación 13, entre otros, en la reivindicación original 8 y en las Figuras 2 y 3 de la memoria descriptiva. Las reivindicaciones restantes se modifican para mayor claridad y para actualizar la numeración y la dependencia de las reivindicaciones.

En consecuencia, estos cambios no añaden materia nueva, y cumplen a cabalidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486.

El nuevo pliego reivindicatorio está conformado por 27 reivindicaciones.

1.3. Claridad de las reivindicaciones (Artículo 30 Decisión 486)

a) Reivindicación 1

Su Despacho menciona que, La reivindicación 1 no es clara porque menciona “*Un oligonucleótido antisentido*” pero no menciona las características esenciales que permitan distinguir la invención de la solicitud del estado de la técnica. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales del oligonucleótido antisentido incluyendo las SEQ ID NO y las modificaciones realizadas a dicha SEQ ID NO, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Con relación a la anterior observación, mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, la reivindicación 1 se modificó de tal forma que cita las secuencias (es decir, SEQ ID NO: 4 a 14 y 16 a 21) y en donde el oligonucleótido antisentido (ASO) es un gapmer de flanqueo alterno como se describe en la presente solicitud (véanse, por ejemplo, los párrafos [0192] a [0213] de la memoria descriptiva y la figura 2). Un experto en la materia que lea la presente solicitud reconocería que las secuencias enumeradas y los diseños de gapmer de flanqueo alternativo son aspectos importantes de los ASO reivindicados que ayudan a distinguir la reivindicación 1 modificada de cualquier supuesta divulgación en la técnica.

En consecuencia, la reivindicación 1 es clara y concisa.

b) Reivindicación 4

Su Despacho menciona que la reivindicación 4 no es clara porque menciona “*1, 2, 3 o 4 errores de apareamiento*” pero no menciona cuales son dichos errores de apareamiento.

Al respecto, mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente para avanzar en el trámite de la presente invención, y no en conformidad con los argumentos del Examinador, se eliminó la reivindicación 4.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

c) Reivindicaciones 5, 8, 19 y 33

Su Despacho objeta las reivindicaciones 5, 8, 19 y 33 ya que considera que no son claras y se refieren a resultados a alcanzar.

Respetuosamente mi representada no está de acuerdo con la anterior observación.

Únicamente para avanzar con el trámite de la presente invención y sin aceptar la afirmación del Examinador, se eliminó la reivindicación 8.

En cuanto a las reivindicaciones 5, 19 y 33 (que con la nueva numeración quedan como reivindicaciones 4, 14 y 26, respectivamente), aclaramos a su Despacho que dichas reivindicaciones son reivindicaciones dependientes que incluyen todos los elementos esenciales de las reivindicaciones de las cuales dependen. Por lo tanto, dichas reivindicaciones son claras y concisas.

d) Reivindicaciones 6, 11, 14 y 33

Su Despacho afirma que en las reivindicaciones 6, 11, 14, 19, 25 y 33 el término: "al menos", es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, solamente con el fin de avanzar con el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con el Examinador, las reivindicaciones 6, 11, 14, 19, 25 y 33 (enumeradas nuevamente como 5, 6, 14, 18 y 26, respectivamente) se modifican de tal forma que se elimina dicho término.

e) Reivindicaciones 6

Su Despacho menciona que la reivindicación 6 no es clara porque menciona “*un análogo de nucleótido*” pero no menciona cuál es dicho análogo de nucleótido, siendo esta una característica técnica esencial del oligonucleótido.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con los argumentos del Examinador, la reivindicación 6 (renumerada como reivindicación 5) se modifica para mencionar específicamente que “el análogo de nucleótido comprende un nucleósido modificado con azúcar”.

En consecuencia, la nueva reivindicación 5, es clara y concisa.

f) **Reivindicación 8**

Su Despacho establece que la reivindicación 8 no es clara porque menciona un azúcar modificado el cual no está definido por sus características esenciales sino solamente por resultados a alcanzar de acuerdo con la expresión “*azúcar potenciador de la afinidad*”.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con la objeción del Examinador, la reivindicación 8 se eliminó del pliego reivindicatorio.

De esta forma se da por superada esta observación.

g) **Reivindicaciones 10**

Su Despacho establece que la reivindicación 10 no es clara porque menciona “*flanqueo alterno*” pero no es claro a qué se refiere dicha expresión.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con la objeción del Examinador, la reivindicación 10 se eliminó del pliego reivindicatorio.

De esta forma se da por superada esta observación.

h) **Reivindicaciones 11**

Su Despacho afirma que la reivindicación 11 no es clara porque menciona “*Fórmula de 5'-A-B-C-3'*” pero no menciona cuales son las unidades de ADN que “*pueden reclutar una RNasa*” y cuáles son los análogos de los nucleótidos. Su Despacho sugiere incluir las unidades de DNA que puede reclutar la RNasa y los análogos de los nucleótidos.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con los argumentos del Examinador, la reivindicación 11 (renumerada como reivindicación 6) se modifica para especificar que las unidades de ADN son nucleótidos y que los análogos de nucleótidos son nucleósidos modificados con azúcar. La solicitud tal como se presentó describe completamente oligonucleótidos capaces de reclutar RNasa. Por favor ver los párrafos [0187]-[0191] de la descripción.

En consecuencia, la nueva reivindicación 6, es clara y concisa.

i) **Reivindicaciones 1, 11 y 24**

Su Despacho menciona que en las reivindicaciones 1, 11 y 24 el término: “*uno o más*”, es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Al respecto mi representada no está de acuerdo con esta afirmación.

La reivindicación 1 no contiene tal expresión. En cuanto a las reivindicaciones 11 y 24 (renumerados como reivindicaciones 6 y 17, respectivamente), solo con el fin de agilizar el

trámite de esta solicitud de patente, y no en aquiescencia a la objeción del Examinador, hemos eliminado tal expresión. Si bien el Examinador no objetó las reivindicaciones 15 y 17 (renumeradas como reivindicaciones 9 y 11, respectivamente), hemos realizado enmiendas similares a estas reivindicaciones.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

j) **Reivindicación 12**

Su Despacho afirma que la reivindicación 12 no es clara porque menciona “*la región (...) comprende una combinación de análogos de nucleótidos y una unidad de ADN*” pero también menciona “*1-10 análogos de nucleótidos y 0 unidades de ADN*” así, no es claro que se mencione una unidad, pero después se menciona cero o más de una unidad de ADN. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes. Adicionalmente menciona, “*análogos de nucleótidos*” pero no menciona cuales son dichos análogos ni las SEQ ID NO: del oligonucleótido. Se sugiere menciona cuales son los análogos y la SEQ ID NO: del oligonucleótido.

Al respecto mi representada no está de acuerdo con esta afirmación.

Sin embargo, únicamente con el fin de avanzar con el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con los argumentos del examinador, la reivindicación 12 (renumerada como reivindicación 7) se modifica para especificar que las unidades de ADN son nucleótidos y que los análogos de nucleótidos son nucleósidos modificados con azúcar. Además, la reivindicación 12 depende de la reivindicación 1, que, como se indicó anteriormente se ha modificado para indicar que la secuencia de nucleótidos contigua comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4 a 14 y 16 a 21, y en la que el oligonucleótido antisentido es un gapmer de flanqueo alterno.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

k) **Reivindicaciones 13, 20, y 21**

Su Despacho menciona que las reivindicaciones 13 y 20 hacen referencia a los dibujos, según la expresión “*en las Figuras*”.

y que la reivindicación 21 no es clara porque menciona “*ASO-005578*” y “*ASO-005584*”, que son denominaciones arbitrarias asignadas por el solicitante durante el desarrollo de la invención y que no permiten su comparación con el estado de la técnica.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con la objeción del Examinador, las reivindicaciones 13, 20 y 21 se eliminaron del pliego reivindicatorio.

De esta forma se da por superada esta observación.

l) **Reivindicación 18**

Su Despacho afirma que en la numeración de la reivindicación 18 aparece la expresión “2183” cuando debería ser “18”.

En el nuevo pliego reivindicatorio se corrigió dicho error tipográfico.

m) **Reivindicación 20**

Su Despacho afirma que la reivindicación 20 no es clara porque menciona “comprende, consiste esencialmente en, o consiste” lo cual no es claro si comprende o consiste.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con la objeción del Examinador, se eliminó la reivindicación 20.

De esta forma se da por superada esta observación.

n) **Reivindicación 22**

Su Despacho afirma que la reivindicación 22 no es clara porque menciona “C182H229N58O96P17S17” cuando debería ser “C₁₈₂H₂₂₉N₅₈O₉₆P₁₇S₁₇”.

En el nuevo pliego reivindicatorio se corrigió dicho error tipográfico. De esta forma se da por superada la anterior observación.

o) **Reivindicación 31**

Su Despacho menciona que la reivindicación 31 no es clara porque las instrucciones de uso no corresponden a una característica técnica de un kit.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Sin embargo, únicamente con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con la objeción del Examinador, en la reivindicación 31 que con la nueva numeración corresponde a la reivindicación 24 se modificó de tal forma que eliminó dicha referencia

De esta forma se da por superada esta observación.

p) **Reivindicación 32**

Su Despacho afirma que la reivindicación 32 no es clara porque menciona un método el cual comprende una sola etapa, pero este no menciona las condiciones técnicas esenciales de la única etapa de dicho método. Se sugiere incluir las condiciones técnicas esenciales del método de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Al respecto mi representada no está de acuerdo.

Se aclara a su Despacho que la reivindicación 32 (renumerada como reivindicación 25) enumera todas las condiciones técnicas esenciales requeridas para "inhibir o reducir la expresión de ARNm de *SNCA* o la expresión de proteína *SNCA* en una célula *in vitro*", como se indica en la reivindicación. En particular, la presente reivindicación 25 depende de

cualquiera de las reivindicaciones modificadas 1-23 y, por lo tanto, incorpora todas las características de estas reivindicaciones, como las secuencias específicas y los ASO de gapmer de flanqueo alterno de la reivindicación 1 modificada. La presente solicitud proporciona datos (por ejemplo, Ejemplos 2A-3) que demuestran que poner en contacto una célula con uno o más de los ASO enumerados en la reivindicación 1 puede reducir la expresión de ARNm de SNCA o proteína SNCA en la célula. A partir de las descripciones proporcionadas en la presente solicitud, creemos que un experto en la materia reconocería que cualquier condición adicional (p. ej., que las células sean una neurona como se indica en la reivindicación 34 (renumerada como reivindicación 27) no es absolutamente necesaria para lograr la reivindicación 25 actual.

Al menos por la razón anterior, se considera que la presente reivindicación 25 es clara y concisa.

De esta forma se da por superada esta observación.

q) **Reivindicación 33**

Su Despacho afirma que la reivindicación 33 no es clara porque menciona *“El método de acuerdo con la reivindicación 30”*, pero la reivindicación 30 hace referencia a una composición y no a un método.

En el nuevo pliego reivindicatorio la dependencia de la reivindicación 26 es correcta ya que depende de la reivindicación 25 que se relaciona con un método.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

1.4. Novedad

Su Despacho establece que las reivindicaciones 1 a 34 de la presente solicitud de patente carecen de novedad debido a la divulgación del documento **D1** (US20140005252A1) *"Modulation of alpha synuclein expression"*.

En forma resumida su Despacho afirma lo siguiente:

"....(...)....la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2021/0005582 el 28 de abril de 2021) se refiere a: “Un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de 10 a 30 nucleótidos de longitud (...)”. 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 que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de 10 a 30 nucleótidos de longitud que son complementarios a una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcripto de alfa-sinucleína (SNCA), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 7592-7637 de SEQ ID NO: 1.	Un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de 10 a 30 nucleótidos de longitud que son complementarios a una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcripto de alfa-sinucleína (SNCA), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a las SEQ ID NO: 11 a 88 y 98 a 136 las cuales son complementarias a la SEQ ID NO: 1. (Reivs. 1 a 3, Párr. [0100]). Donde la SEQ ID NO: 2 de D1 tiene una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 1) y las SEQ ID NO: 4, 7 y 15 de la solicitud tienen una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 11 de D1 (alineamiento 2).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que el oligonucleótido es monocatenario y modificado, en el que al menos un nucleósido comprende un azúcar bicíclico que comprende un puente 4' CH(CH3)-O2, el nucleósido modificado puede contener tetrahidropirano donde el anillo de dicho compuesto reemplaza la furanosa, o donde el azúcar modificado comprende un grupo 2'-O-metoxietilo, o una nucleobase modificada como 5-metilcitosina y donde el oligonucleótido comprende un segmento hueco que consiste en deoxinucleósidos enlazados (10), un segmento de ala 5' que consta de cinco nucleósidos enlazados y el ala 3' consta de cinco nucleósidos enlazados, donde el enlace internucleósido es de tipo un enlace de fosforotioato (Reivs. 1 a 16). Además, menciona, que los nucleósidos bicíclicos de 4' a 2' incluyen, alguna de las fórmulas: 4'-(CH2)-O-2' (LNA); 4'-(CH2)—S-2; 4'-(CH2)2-O-2' (ENA); 4'-CH(CH3)-O-2' y 4'-CH(CH2OCH3)-O-2', y análogos de estos (Párr. [0193]). Así mismo, la administración del oligonucleótido está dirigido a un ácido nucleico de alfa sinucleína dando como resultado una reducción de la expresión de alfasinucleína en al menos 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99% (Párr. [0276], ejemplo 1, tablas. 1, 2 y 3). Además, menciona que los oligonucleótidos antisentido pueden

unirse covalentemente a uno o más restos o conjugados que mejoran la actividad, la distribución o la captación celular de los conjugados resultantes, dentro de los cuales se pueden incluir fracciones de colesterol, fracciones de lípidos, carbohidratos, fosfolípidos, biotina, fenazina, ácido fólico, fenantridina, antraquinona, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas y colorantes (Párr. [0257]). También, divulga composiciones farmacéuticas que comprenden dichos oligonucleótidos, donde el agente terapéutico puede ser un anticuerpo anti alfa sinucleína y un método para inhibir o reducir la expresión de mARN de alfa-sinucleína en una célula in vitro, en donde el método comprende transfectar la célula con el oligonucleótido antisentido o el conjugado (Párrs. [0093], [0260] – [0268], [0277], y [0287], ejemplo 1, tablas. 1, 2 y 3)

1.5. Argumentos en favor de la Novedad de la presente invención con respecto al documento D1.

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: “una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”

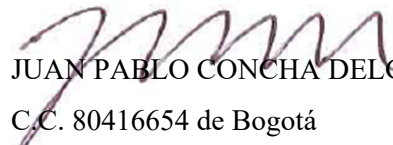
En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento **D1** no constituye documento del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud por las siguientes razones:

La reivindicación 1 se ha modificado para indicar, entre otras cosas, que "la secuencia de nucleótidos contiguos comprende una secuencia seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 4 a 14 y 16 a 21, y en la que el oligonucleótido antisentido es un gapmer de flanqueo alterno". **D1** no divulga, al menos, un oligonucleótido antisentido de gapmer de flanqueo alterno que comprende SEQ ID NO: 4 a 14 y 16 a 21 de la reivindicación 1 modificada. Por lo tanto, el documento **D1** no divulga todos los elementos de la reivindicación 1 modificada y en consecuencia no afecta la novedad de la reivindicación 1.

Las reivindicaciones restantes (es decir, las reivindicaciones actuales 2-27) dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1 modificada e incluyen todos los elementos de la reivindicación 1 modificada. Por lo tanto, estas reivindicaciones también son novedosas en vista de **D1**.

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: - Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 27 reivindicaciones
 - Recibo de pago por modificación voluntaria.