

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3848 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

Señores

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

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO ASO-005459 QUE ACTÚA SOBRE LA ALFA-SINUCLÉINA”

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 19 de octubre de 2022 bajo el número NC2020/0008425, 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 19 de octubre de 2022 bajo el radicado N° NC2020/0008425.

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

Oficio N° 3848 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0008425 el 19 de octubre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta 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 un oligonucleótido antisentido cuya estructura se caracteriza porque “*comprende o consiste*” una secuencia particular; sin embargo, esta definición se considera ambigua puesto que, el enlazador comprende es de tipo abierto y refiere que la invención puede contemplar estructuras de mayor tamaño que las contempladas en la reivindicación, mientras que, el enlazador consiste es de tipo cerrado y se limita a la estructura descrita. De acuerdo con lo anterior, no es posible para esta oficina precisar el alcance del objeto reclamado. Se sugiere al solicitante emplear un único enlazador ya sea de tipo abierto o cerrado, que permita precisar la invención y distinguirla adecuadamente de lo divulgado o sugerido en el estado de la técnica.

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

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



Oficio N° 3848 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

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 (NC2020/0008425 del 19 de octubre de 2022) se refiere a: *“Un oligonucleótido antisentido (ASO) que se dirige específicamente a un transcripto de alfasinucleína (SNCA), en que el ASO comprende o consiste en 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 de 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 se dirige específicamente a un transcripto de alfasinucleína (SNCA) 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      -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 señalan que, los porcentajes de inhibición medidos como la reducción del ARNm del gen SNCA generados por la adición del oligonucleótido SEQ ID NO: 4 (ASO-005449) a neuronas de ratón a una concentración de 40nM y 5mM están entre el 84% y el 86% (Pág. 33, Párr. [0138]) mientras que, el porcentaje de inhibición del ARNm de SCNA *in vitro* en células HuVEC transfectadas con 10mM del oligonucleótido SEQ ID NO: 11 de D1 después de un



Oficio N° 3848 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

tratamiento de 24h es del 92% (Pág. 52, Tabla 1). De lo anterior, puede concluirse que el compuesto de D1 tiene un 5% más de inhibición de la expresión del ARNm de SNCA que el compuesto de la solicitud.

Además, el documento D1 ya demuestra la tolerabilidad del oligonucleótido SEQ ID NO: 11 (ISIS 387973) en un ensayo de monitoreo de los niveles de los marcadores metabólicos en ratones C57BL/6 tratados dos veces a la semana con 50mg/Kg del compuesto durante 3 semanas, en donde se evidenció que, los niveles de las transaminasas estaban dentro de los parámetros normales (Pág. 58, Ej. 4 y Tabla 6).

Finalmente es importante mencionar que, la solicitud no presenta 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 el oligonucleótido SEQ ID NO. 4 de la solicitud como se reivindica (ver 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 generar gapmers de residuos de azúcar bicíclicos de acuerdo a lo sugerido en el documento D1 para los oligonucleótidos antisentidos allí divulgados, llegando así al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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

Oficio N° 3848 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

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

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“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 cyno 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

Oficio N° 3848 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

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."

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, si bien es claro que el diseño del oligonucleótido SEQ ID NO: 11 del documento D1 difiere en cuanto a las modificaciones de nucleótidos en el las regiones ala 5' y 3' y, por tal razón, se consideró que oligonucleótido SEQ ID NO: 4 es nuevo con respecto a dicha anterioridad, no es claro para esta oficina como la alternativa estructural reivindicada por el solicitante presenta mejor reducción fuera del objetivo y mejora la tolerabilidad a largo plazo en comparación con los gapmers tradicionales ya que, no se presentan datos cuantitativos o experimentales con relación a las alternativas ya conocidas en el estado de la técnica que permitan establecer que lo allí afirmado es verídico para el oligonucleótido SEQ ID NO: 4.

Oficio N° 3848 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

Lo anterior teniendo en cuenta que, la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 4 de la solicitud está completamente comprendida en la SEQ ID NO:11 del documento D1 y, dicha anterioridad, ya presenta resultados mejorados con respecto a los reportados para la SEQ ID NO: 4 de la solicitud en cuanto a la inhibición del ARNm de SNCA y resultados óptimos en cuanto a la tolerabilidad en los modelos experimentales analizados.

Así las cosas, hasta tanto no pueda establecerse de manera precisa el alcance del objeto reclamado por la solicitud y evidenciarse de manera cuantitativa los efectos técnicos alegados por el solicitante, no será posible determinar si el oligonucleótido de la solicitud es inventivo con respecto a otras alternativas conocidas en el estado de la técnica como la divulgada en el documento D1.

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° 3848 de 9 de marzo de 2023

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 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		



Oficio N° 3848 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008425

	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: (20/02/2023)	

