

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. 3848. 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. 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° **3848** del **9 de marzo de 2023**, presento modificación a las reivindicaciones.

Dichas modificaciones están totalmente sustentadas en la memoria descriptiva originalmente presentada. En particular, se modificó la reivindicación 1 para eliminar la palabra "consiste".

En consecuencia, estas modificaciones no agregan ninguna materia nueva.

1.2. Reivindicaciones

El examinador afirma que la reivindicación 1 no es clara porque:

"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."

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 mediante la cual se elimina el enlazador "consiste". Por lo tanto, la reivindicación 1 ahora solo tiene el enlazador "comprende".

De esta manera se da por superada la objeción de claridad.

1.3. 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:

"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      -ATTCCTTTACACCACAC-- 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 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 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)-0-2' (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 oligonucleótido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Adicional a lo anterior, el examinador menciona lo siguiente con respecto a los argumentos anteriores del solicitante:

"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.

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."

1.3.1. 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:

Como se indicó en anteriores argumentos, el ASO actualmente reclamado (que está representado por ASO-005459 en la presente solicitud) fue diseñado específicamente para ser un gapmer beta D-oxi-LNA de flanco alterno, que tiene al menos una región de flanco (es decir, al menos un ala) que contiene ADN además de nucleósidos de LNA. El objetivo de 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. Véase el documento WO 2019/140236 (también presentado por los Solicitantes con la misma fecha de presentación;) 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*”, tal como menciona WO 2019/140231, en el 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 la SEQ ID NO: 11 de D1 (ISIS 387973), que es un gapmer **5-10-5 2'-O-metoxietilo (MOE)** con la secuencia de nucleótidos de AATTCctttacaccaCACTG. 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 flanco alterno **que tenga el mismo patrón de beta-D-oxi-LNA y ADN nucleótidos** como el ASO actualmente reivindicado y que se dirige al pre-ARNm de SNCA **de una manera potente y selectiva**. En consecuencia, sostenemos que un experto en la materia que leyera D1 no habría tenido ningún motivo para realizar las modificaciones necesarias para llegar de manera predecible a las reivindicaciones actuales.

En respuesta a nuestros argumentos anteriores, el Examinador alega que:

"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 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."

Respetuosamente no estamos de acuerdo con la caracterización del Examinador de los datos anteriores. Los datos descritos anteriormente de la presente solicitud (es decir, el párrafo [0138] y la Tabla 1) se relacionan con la inhibición de los niveles de **proteína** SNCA después de incubar **neuronas** A53T-PAC con 4 nM, 40 nM o 5 µM del ASO reivindicado. Mientras tanto, los datos descritos anteriormente de D1 solo demuestran niveles reducidos de **ARNm** en **células no neuronales** (es decir, células HUVEC) después de tratar con el ASO de SEQ ID NO: 11. De hecho, D1 no proporciona ningún dato de proteína para el ASO relevante. El Examinador no ha proporcionado ninguna base para concluir que los datos de inhibición de ARNm en células no neuronales son comparables a los datos de inhibición de proteínas en neuronas. Al momento en que se presentó la presente solicitud, creemos que un experto en la materia habría entendido que no siempre existe una correlación directa entre el ARNm y los niveles de proteína. Un experto en la materia habría entendido además que un efecto observado en células no neuronales necesariamente puede extrapolarse a las neuronas. Por lo tanto, no estamos de acuerdo con la afirmación del Examinador de que el compuesto D1 tiene una mayor inhibición del ARNm de SNCA que el compuesto de solicitud.

El examinador alega además que "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)." Sin embargo, el Examinador se basa únicamente en el Ejemplo 4 de D1 para hacer esta afirmación.

Más específicamente, el Ejemplo 4 de D1 cuantifica los niveles de dos marcadores metabólicos de la función hepática en ratones C57BL/6 tratados con ISIS 387973. Es importante destacar que, al momento en que se presentó la presente solicitud, un experto en la materia habría entendido que los ratones C57BL/6 no expresan *SNCA* humano y, por lo

tanto, tienen limitaciones como modelo animal en el que probar ASO dirigidos al ARNm de SNCA humano. El ejemplo 5 de D1 prueba los ASO en ratones transgénicos que expresan SNCA humana (es decir, ratones "SNCA PAC" [PAC-tg (SNCA^{WT}) Snc^{-/-}]), pero no hay datos que demuestren la tolerabilidad de los ASO en dicho modelo de ratón. Por el contrario, los Ejemplos de la presente solicitud demuestran que ASO-005459 se tolera bien en modelos animales más apropiados, incluidos modelos de ratón que expresan SNCA humana (es decir, ratones "PAC-A53T" (PAC-tg(SNCA^{A53T})^{+/+}Sncacynomolgous) que incluye una mutación clínicamente relevante y monos cynomolgous. El sitio objetivo ASO-005459 en SNCA está completamente conservado entre humanos y monos cynomolgous. Véase WO 2019/140231, en párr. [0147] y [0179-181].

Además, la selectividad de un ASO para unirse e inhibir la expresión de su objetivo previsto es otro aspecto importante al determinar la toxicidad de un ASO. D1 no divulga ningún dato que muestre la medición de la selectividad y los efectos fuera del objetivo de ISIS 387973, mientras que el Ejemplo 6 de la presente solicitud demuestra claramente en neuronas humanas que ASO-005459 no solo es **potente** para reducir el ARNm de SNCA, sino que también es **selectivo** sin efectos inhibitorios fuera del objetivo sobre *PROS1* e *IKZF3*. Véase WO 2019/140231 en las Tablas 3 y 4 y párrs. [0143]-[0145] y la FIG. 3. Por lo tanto, contrariamente a la afirmación del Examinador, dada la divulgación limitada de D1, un experto en la materia no habría concluido que ISIS 387973 no es tóxico.

Por último, como se señaló anteriormente, el Examinador alega en la presente Acción Oficial 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”*. Respetuosamente discrepamos. Como se argumentó en nuestra respuesta anterior, el documento WO 2019/140236 (mencionado anteriormente y en nuestra respuesta anterior) proporciona datos que demuestran que al menos la estructura específica de los ASO reclamados actualmente (es decir, el gapmer de flanco alterno) es directamente responsable de los efectos técnicos especiales de los ASO reclamados. En particular, el ejemplo 4 y la figura 6 de WO 2019/140236 proporcionan datos para ASO-005451, que también es un gapmer tradicional como ISIS 387973 divulgado en D1 y al que hace referencia el examinador (es decir, contiene flancos de LNA no alternos). WO 2019/140236 también proporciona datos para ASO-05455, que es un gapmer de flanco alterno que comparte una secuencia con ASO-

05451 (SEQ ID NO: 15). Véase WO 2019/140236 en la Fig. 2 (hoja 55). Como se muestra en la Figura 6 de WO 2019/140236, 28 días después de la administración de ASO, ASO-005455 fue tolerado en ratones de tipo salvaje (WT), con una puntuación de tolerabilidad de 4,00, mientras que ASO-005451 no fue tolerado en ratones en 28 días posteriores a la administración de ASO, con la puntuación máxima de tolerabilidad posible de 20,00. Es importante destacar que ASO-005459 (que cae dentro del alcance de las reivindicaciones actuales) fue tolerado en ratones de tipo salvaje (WT) a los 28 días posteriores a la administración de ASO, con una puntuación de tolerabilidad de 0,00.

Basado al menos en las razones anteriores, un experto en la materia no habría podido predecir razonablemente tales propiedades mejoradas de los ASO actualmente reclamados, ni habría estado motivado a alterar específicamente el diseño de ISIS 387973 para llegar al ASO actualmente reclamado.

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**.

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: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones
 - Recibo de pago por modificación voluntaria