

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA TAU ASOCIADA A LOS MICROTÚBULOS (MAPT)"- Clase C12N 15/113 - Expediente número NC2020/0015866.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 19 de abril del 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **6458** en relación con el título, claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio, suficiencia de la descripción, unidad de invención y nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

En primer lugar, el Examinador asegura que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y el capítulo reivindicatorio. Por tal razón, y siguiendo su sugerencia, señalo que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

"OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA TAU ASOCIADA A LOS MICROTÚBULOS (MAPT)"

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada en la presente solicitud, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 27 de la Decisión 486.

4. CAPITULO REIVINDICATORIO

4.1. MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

Es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador en el Concepto Técnico. Los cambios realizados se resumen a continuación:

- Las **reivindicaciones 2, 4, 12, 14 y 16** actualmente presentadas fueron eliminadas y tanto la enumeración como la dependencia de las demás reivindicaciones se reajustaron debidamente.
- La **reivindicación 1** se reescribió para incorporar la materia reclamada en la anterior reivindicación 4, junto con la caracterización estructural y funcional del oligonucleótido reclamado y una excepción donde se excluye el oligonucleótido *CMP ID: 9_104* (descrito por su fórmula y SEQ ID NO). Dicha modificación se encuentra soportada en las líneas 7 a 10 de la página 65 de la descripción.
- La **reivindicación 2** (anterior reivindicación 3) se limitó para referirse únicamente a las secuencias seleccionadas de los *SEQ ID NO: 9 y 11*.
- En la **reivindicación 6** (anterior reivindicación 8) se reemplazó el término "*al menos 80%*" por "*80% o más*".
- La **reivindicación 9** (anterior reivindicación 11) se limitó para dirigirse únicamente a los compuestos identificados como *CMP ID NO: 9_102 y 11_1* y se eliminó la mención directa de estas identidades, describiendo únicamente las fórmulas y los SEQ ID NO correspondientes.
- La **reivindicación 10** (anterior reivindicación 13) se reescribió para reclamar el oligonucleótido de *CMP ID NO: 9_102* con su fórmula y SEQ ID NO, soportada en la reivindicación 11 anterior.
- En la **reivindicación 11** (anterior reivindicación 15) se reemplazó la referencia a la Figura 5 por la fórmula correspondiente.
- En la **reivindicación 12** (anterior reivindicación 17) se eliminó la expresión "*de acuerdo con*" y se reemplazó el término "*al menos una*" por "*una o más*".
- En la **reivindicación 13** (anterior reivindicación 18) se eliminaron las expresiones "*de acuerdo con*" y se reemplazó el término "*aceptable desde el punto de vista farmacéutico*" por "*farmacéuticamente aceptable*".
- En la **reivindicación 14** (anterior reivindicación 19) se eliminó la expresión "*de acuerdo con*", se reemplazó el término "*aceptable desde el punto de vista farmacéutico*" por "*farmacéuticamente aceptable*" y se incorporó la referencia a la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación anterior.

- En la **reivindicación 15** (anterior reivindicación 20) se eliminaron los términos “*in vivo*” y “*en una cantidad eficaz*”, se reemplazó la acción “*administrar*” por “*poner en contacto*” y se incorporó la referencia a la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 13.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **15 reivindicaciones**, que encuentran pleno sustento en la descripción y **no amplían** el alcance de la invención tal como fue presentada en un principio.

Lo anterior da cumplimiento a las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. OBJECIONES A LAS REIVINDICACIONES

Con respecto a la claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio estudiado, el Examinador realiza las siguientes observaciones:

- “La reivindicación 1 no es clara porque, no define el oligonucleótido antisentido en términos de sus características técnicas esenciales funcionales, es decir, indicando que este es capaz de modular la expresión de la proteína Tau asociada a los microtúbulos (MAPT). Se le sugiere al solicitante incluir dicha referencia en la reivindicación independiente.”

Respecto a esta objeción, llamo la atención del Examinador a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en el numeral anterior, donde a la **reivindicación 1** se incorporó la característica bajo discusión:

“Un oligonucleótido antisentido **que es capaz de reducir la expresión de Tau**, donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 a 37 (...)” (**Reivindicación 1**, énfasis añadido)

Así pues, solicito que se considere como superada esta objeción.

- “Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras y no presentan sustento en la descripción porque, no definen el oligonucleótido antisentido indicando sus características técnicas esenciales estructurales, es decir, mencionando la secuencia de nucleótidos completa, con su respectivo SEQ ID NO. Adicionalmente, definen el oligonucleótido en términos de que este tienen “10 a 30 nucleótidos de longitud” que además, comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de al menos 10 o al menos 16 nucleótidos, que son al menos 90% complementarios con los nucleótidos contiguos

en posiciones de referencia de la SEQ ID NO: 1. Sin embargo, dicha definición abarca un sinnúmero de moléculas de nucleótidos de longitudes variables, todas las cuales no han sido contempladas ni exploradas en la solicitud. Se le recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del oligonucleótido reclamado. Se sugiere limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los oligonucleótidos que han sido explorados en la solicitud, de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica."

En este caso, nuevamente llamo la atención del Examinador a la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, donde no solo se caracterizó debidamente el oligonucleótido antisentido de la **reivindicación 1**, sino que también se limitó la materia a las secuencias de las SEQ ID NO: 9 y 11 en la **reivindicación 2**.

Además, **los oligonucleótidos de las SEQ ID NOs ahora reclamados tienen total soporte en la descripción**, especialmente en las tablas divulgadas en los ejemplos, donde se mencionan los compuestos por su CMP ID NO para brindar una mayor claridad.

Con base en lo anterior, solicito que se dé por superada esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 7, 8, 10 y 20 no son claras, porque presentan errores tipográficos en la numeración de las reivindicaciones dependientes referidas, puesto que, menciona que estas son "0 a 0", "1-0" y "0". Se sugiere realizar las correcciones pertinentes."*

En este sentido, recalco que la modificación al capítulo reivindicatorio comprende la corrección de dicha enumeración, por lo que esta objeción queda completamente superada.

- *"Las reivindicaciones 1, 2, 8 y 17 no son claras porque, emplean el término "al menos", el cual es impreciso, no limitativo, e impide distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o concreto que permitan delimitar el alcance de las modalidades reclamadas."*

Respecto a esta objeción, indico que una de las modificaciones realizadas a las reivindicaciones es la eliminación del término mencionado y su reemplazo en algunos casos por otras expresiones que delimitan de manera precisa el rango reclamado. Por ejemplo, en la **reivindicación 6** la expresión "80% o más" se entiende claramente como un porcentaje comprendido entre 80% y 100%.

Con base en lo anterior, solicito que se considere como superada esta objeción.

- *“Las reivindicaciones 11 a 16 no son claras porque, emplean los términos “CMP ID NO: 9_102, CMP ID NO: 9_103, CMP ID NO: 9_104, CMP ID NO: 11_1, CMP ID NO: 49_38, CMP ID NO: 49_51, CMP ID NO: 49_179, CMP ID NO: 49_189, CMP ID NO: 53_1, CMP ID NO: 56_1 y CMP ID NO: 62_1”, para referirse a los compuestos de oligonucleótidos, lo cual corresponde a denominaciones arbitrarias establecidas por el solicitante durante el desarrollo de la invención y, hacen referencia a elementos de la descripción. Se sugiere eliminar estas referencias y definir los compuestos únicamente por sus características técnicas estructurales, es decir mediante su secuencia de nucleótidos, con sus respectivos SEQ ID NO.”*

En este caso, el capítulo reivindicatorio fue modificado para eliminar dichas referencias y reemplazarlas por las fórmulas y los SEQ ID NOs correspondientes, soportadas en reivindicaciones anteriores y las enseñanzas de la descripción. Así pues, se considera como superada esta objeción.

- *“Las reivindicaciones 12 a 16 hacen referencia a los dibujos, según las expresiones “como se muestra en la Figura 2”, “(...) Figura 3”, “(...) Figura 4”, “(...) Figura 5” y “(...) Figura 6”. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a los dibujos.”*

Así como en el caso anterior, la referencia a las figuras de la descripción fue eliminada de las reivindicaciones objetadas y, en el caso de la **reivindicación 11**, se reemplazó la referencia a la Figura 5 por la figura en sí. Por tal motivo, solicito que se dé por superada esta objeción.

- *“La reivindicación 20 no es clara porque, reclama un método in vivo o in vitro para modular la expresión de Tau en una célula diana, sin embargo, emplea las expresiones “in vivo”, “administrar” y “cantidad eficaz”, lo cual de manera implícita hacen referencia a materia no patentable, de acuerdo con el art. 20 literal d) de la Decisión 486. Se sugiere al solicitante eliminar de la reivindicación cualquier referencia a materia no susceptible de patentabilidad.”*

Por último, llamo la atención del Examinador a la modificación realizada a la reivindicación en cuestión, donde se eliminaron dichas expresiones, de manera que ahora la materia allí reclamada no hace ninguna referencia a materia no patentable. Así pues, considero que esta objeción queda superada.

En vista de lo anterior, señalo que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el Examinador, y cuenta con la suficiente claridad, cumpliendo a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. SUFICIENCIA DE LA DESCRIPCIÓN

El Examinador señala que la descripción no divulga la invención con la claridad y suficiencia necesarias, al no presentar de manera suficiente *“cualquier oligonucleótido antisentido de 10 a 30 nucleótidos de longitud, que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de al menos 10 nucleótidos o 16 nucleótidos de longitud con al menos 90% o 100% de complementariedad con regiones específicas de la SEQ ID NO: 1 y que, además, sean capaces de modular la expresión de Tau”*. En vez, el Examinador resalta que en la descripción hay evidencia técnica para oligonucleótidos antisentido capaces de modular la expresión de Tau y que consiste en secuencias de la SEQ ID NO: 6 a 67.

Frente a esta objeción, enfatizo las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, más específicamente a las **reivindicaciones 1 y 2**, donde ahora se reclaman:

*“Un oligonucleótido antisentido que es capaz de reducir la expresión de Tau, donde el oligonucleótido antisentido comprende **una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 a 37 (...)**” (Reivindicación 1, énfasis añadido)*

*“El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 0, en donde el oligonucleótido comprende **una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 11.**” (Reivindicación 2, énfasis añadido)*

Donde se evidencia claramente que **los oligonucleótidos reclamados se encuentran soportados plenamente por las enseñanzas de la de la descripción**, más específicamente, de la Tabla 5 que presenta los oligonucleótidos diseñados y trabajados en la solicitud.

En este sentido, se concluye que la presente objeción queda superada y la descripción cumple en su totalidad con los requisitos del Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

6. PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL

Conforme con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de diciembre de 2000, el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de enero de 2001, y los Artículos 3 y 4 de la Resolución No. 59669 de 2020, y con el propósito de superar la presente objeción sobre unidad de invención, tratada en el siguiente numeral, solicito la **división de la presente solicitud de patentes en dos (2) solicitudes**. Dicha división se realiza de la siguiente manera:

- ✓ Una **solicitud parental** que consta de un capítulo reivindicatorio de **15 reivindicaciones**, según lo descrito en la sección 4.1 del presente memorial, donde se reclaman oligonucleótidos antisentido reductores de la expresión de Tau, comprendidos entre las secuencias *SEQ ID NO: 6 a 37* (salvo el oligonucleótido CTTTaatttaatatcaCtCAT *SEQ ID NO: 9*), así como realizaciones más específicas y composiciones farmacéuticas que los comprenden. El soporte de este capítulo reivindicatorio se encuentra en la descripción presentada ante ese Despacho con la presente solicitud (Expediente NC2020/0015866);
- ✓ Una **solicitud divisional** que consta de un capítulo reivindicatorio de **27 reivindicaciones** y que corresponden a oligonucleótidos antisentido de 10 a 30 nucleótidos de longitud, con una secuencia de nucleótidos contiguos de al menos 10 nucleótidos de longitud y en alguna de las posiciones entre 12051 a 12111, 39562 a 39593 o 72837 a 72940 de *SEQ ID NO: 1*, así como realizaciones más específicas y composiciones farmacéuticas que los comprenden, útiles para la reducción de Tau. El soporte de este capítulo reivindicatorio se encuentra en la descripción presentada ante ese Despacho con la presente solicitud (Expediente NC2020/0015866).

A su vez, indico que el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional **no amplía el alcance de la invención** como fue originalmente presentada, toda vez que éste encuentra sustento en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado.

Es pertinente mencionar que la descripción de la solicitud divisional es la misma que se presentó en la solicitud parental, y que la información y documentación detalladas para la presentación de la solicitud divisional se describen debidamente en el memorial de presentación, enviado el día de hoy.

7. UNIDAD DE INVENCION

Respecto a este tema, el Examinador asegura que la presente solicitud carece de unidad de invención e identifica tres grupos inventivos que difieren entre sí en las regiones de complementariedad y la SEC ID NO de la cual se selecciona la secuencia del nucleótido.

Al respecto, nuevamente llamo la atención del Examinador a las modificaciones realizadas a las reivindicaciones y presentadas en el **numeral 4.1** del presente memorial, donde se evidencia que **la materia reclamada fue restringida a los oligonucleótidos con secuencias comprendidas entre SEQ ID NO: 6 y 37, particularmente de SEQ ID NO: 9 u 11**, por lo que se elimina la referencia a las *SEQ ID NO: 49, 53, 56 y 62* mencionadas anteriormente.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado cubre únicamente el primer grupo inventivo identificado por el Examinador, y se cumple así con lo establecido en el artículo 25 de la Decisión 486 del 2000.

8. NIVEL INVENTIVO

Por último, el Examinador afirma que la **reivindicación 1** carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**, donde el primero se considera el estado del arte más cercano al objeto de la reivindicación al divulgar un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado con 10 a 30 nucleósidos unidos y una secuencia de nucleobases complementaria a una unión exón/intrón o un sitio de modulación de corte y empalme de un transcrito de Tau. Por su parte, el documento **D2** divulga nucleótidos antisentido dirigidos contra MAPT, composiciones que los comprenden y métodos para regular a la baja la proteína Tau y la expresión de ARNm mediante los oligonucleótidos.

Con base en lo anterior, él asegura que la diferencia entre la presente invención y **D1** consiste la región de complementariedad con la secuencia Tau de referencia, sin embargo, también indica que no hay evidencia de un efecto técnico diferente asociado a lo anterior dado que la materia reclamada comprende un oligonucleótido con una cantidad indeterminada de variantes estructurales que no son exploradas en la descripción. Así pues, el Examinador argumenta que no es posible realizar una correlación entre las pruebas técnicas para el oligonucleótido antisentido con una secuencia de 19 o 18 nucleótidos de SEQ ID NO: 9 u 11, complementaria a una secuencia de ácido nucleico Tau (SEQ ID NO: 1), en las posiciones particulares 12060 a 12078, y las posibles alternativas del capítulo reivindicatorio.

Además, el Examinador indica que el documento **D2** anticipa los métodos de síntesis, purificación y análisis de los nucleótidos antisentido, y también divulga oligonucleótidos con 12 a 30 nucleótidos de longitud, complementarios a una secuencia que codifica MAPT.

En consecuencia, el Examinador argumenta que la persona normalmente versada en la materia podría seguir los métodos enseñados en **D2** para obtener oligonucleótidos con Tau como objetivo, así como se conoce de **D1**, llegando de forma obvia al objeto de la **reivindicación 1** y haciéndola obvia.

Sumado a lo anterior, el Examinador también indica que **D1** enseña que los compuestos antisentido pueden estar unidos a uno o más restos que potencian diferentes actividades de estos y, dependiendo del oligonucleótido utilizado, su unión a la secuencia de ácido nucleico objetivo puede o no activar la ARNasa H. Además de eso, este documento también proporciona composiciones farmacéuticas con el oligonucleótido antisentido. De

igual forma, él menciona que el documento **D2** enseña que los oligonucleótidos antisentido comprenden una brecha central con 2'-desoxirribonucleótidos contiguos capaces de activar la RNasa H, flanqueado por dos segmentos de ala en los extremos 5' y 3' donde cada uno tiene uno o más nucleótidos modificados que proporcionan una resistencia mejorada a la degradación nuclear. Además, **D2** divulga conjugados, composiciones farmacéuticas que contienen los oligonucleótidos antisentido y métodos para regular a la baja la expresión de Tau.

Por último, el Examinador asegura que las **reivindicaciones dependientes 2 a 20** no aportan nivel inventivo a partir de sus características, por lo que también carecen de este requerimiento.

Frente a estos señalamientos, manifiesto mi desacuerdo con la opinión del Examinador en vista de que la elección de una región objetivo no es arbitraria, y está realmente asociada a efectos técnicos inesperados, como se muestra a continuación.

En primer lugar, llamo la atención del Examinador a la Figura 1 de la descripción, donde se presenta la reducción en el ARNm de MAPT lograda para todos los 807 oligonucleótidos antisentido y, a su vez, se menciona lo siguiente para dicha figura:

*"En la figura se indican tres regiones, A, B y C, en el ácido nucleico diana de MAPT. Estas regiones **tienen una alta prevalencia de ASO que reducen la diana a 40 % o menos**, en comparación con el control (100 %)" (Pág. 104, énfasis añadido)*

De lo que se entiende que dirigir los estudios y análisis a las tres regiones mencionadas está relacionado con una mayor probabilidad de éxito en la producción de un oligonucleótido antisentido (ASO) que reduzca efectivamente el ARNm de MAPT, y así se evidencia en el Ejemplo 2 donde se designó una genoteca de oligonucleótidos para incidir sobre las regiones mencionadas.

Además, en las páginas 37 y 38 de la descripción se reconoce que la secuencia objetivo *SEQ ID NO: 3* corresponde precisamente a la **región A** y que dicha secuencia se selecciona de varias posiciones de *SEQ ID NO: 1*, de las cuales se destaca **la posición 12060 – 12078 que comprende precisamente los ASO de SEQ ID NO: 6 a 37, reclamados en la reivindicación 1 modificada**. Así pues, se infiere que el capítulo reivindicatorio está dirigido a la **región A** que, como ya se explicó, presenta una ventaja significativa.

El documento **D1** citado por el Examinador se refiere específicamente a un compuesto antisentido que tiene un oligonucleótido modificado, y que consiste en 10 a 30 nucleósidos unidos y un número definido de nucleobases, como se puede apreciar a lo largo del capítulo reivindicatorio:

"Un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consta de 10 a 30 nucleósidos unidos y que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una unión intrón/exón o una unión exón/intrón o un sitio de modulación de corte y empalme de un transcrito Tau." (**Reivindicación 1 (D1)**, énfasis añadido)

"Un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consta de 10 a 30 nucleósidos unidos y que tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 10 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobase de SEQ ID NO: 17-344." (**Reivindicación 6 (D1)**, énfasis añadido)

Si bien es cierto que estas características eran compartidas por la materia de la presente solicitud, le recalco al Examinador que **las mismas fue removidas del alcance de la materia a proteger**, de manera que ahora la **reivindicación 1** recita:

"Un oligonucleótido antisentido que es capaz de reducir la expresión de Tau, donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 a 37, y donde el oligonucleótido CTTTaatttaatcaCtCAT SEQ ID NO: 9 no está incluido, en donde las letras mayúsculas son nucleósidos de beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas son nucleósidos de ADN, todas las LNA C son 5-metil citosina, todos los enlaces internucleósido son enlaces internucleósido fosforotioato."

Por lo que puede asumirse que **D1** ya no se consideraría como el estado del arte más cercano a la reivindicación independiente y, de hecho, la reivindicación modificada ahora reclama un número particular de compuestos que se presentan en la Tabla 6 del Ejemplo 2 de la descripción. En ese orden de ideas, **el argumento del Examinador sobre la existencia de un número indeterminado de variantes estructurales para un oligonucleótido antisentido ya no tiene fundamento alguno.**

Ahora, el documento **D2** divulga un método para la síntesis, purificación y análisis de oligonucleótidos antisentido *"que tienen entre 12 a 30 nucleótidos de longitud"*; sin embargo, existen diferencias notables entre las etapas del proceso, que implican la obtención de oligonucleótidos con características diferentes. Por un lado, el documento citado enseña lo siguiente para la purificación y cuantificación de los oligonucleótidos:

*"Las soluciones crudas obtenidas se purificaron directamente por **HPLC (Akta Explorer)**. Las fracciones purificadas se analizaron por **espectrometría de masas** y **se cuantificaron por UV según su coeficiente de extinción a 260 nM**. Las*

fracciones extraídas se desalaron y liofilizaron hasta sequedad.” (Párr. [00132], énfasis añadido)

Pero en contraste, la descripción de la solicitud bajo estudio presenta las etapas correspondientes de la siguiente forma:

*“Los oligonucleótidos se purificaron mediante **HPLC de fase inversa (RP-HPLC) o mediante extracciones de fase sólida** y se caracterizaron mediante **UPLC, y la masa molecular se confirmó adicionalmente mediante ESI-MS.**” (Pág. 100, énfasis añadido)*

Donde se observa que se recurre a técnicas diferentes para la purificación y caracterización, lo que a su vez repercute en la precisión de los resultados obtenidos a partir de una matriz compleja, como lo es la de este caso. Además, también resalto el nivel de detalle con el que se presenta el método de purificación en la presente solicitud, lo que implica que el mismo se puede modificar y optimizar según el producto que se desee obtener:

“Los compuestos crudos se purificaron mediante RP-HPLC preparativa en una columna Phenomenex Jupiter C18 10 μ 150x10 mm. Se usaron acetato de amonio 0,1 M a pH 8 y acetonitrilo como amortiguadores a una velocidad de flujo de 5 ml/min. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el compuesto purificado normalmente como un sólido blanco.” (Pág. 101)

Dicha ventaja técnica no se presenta en D2, dado que la purificación allí mencionada la realiza un equipo analítico (*Akta Explorer*) el cual se entiende que permite variaciones únicamente acordes a su configuración. De igual forma, **el uso de UPLC en la presente solicitud representa otra ventaja técnica**, pues al trabajar con presiones más altas, permite obtener una mayor resolución a comparación de un HPCL tradicional, como el descrito en **D2**. Por último, el uso adicional de ESI-MS en la solicitud permitió confirmar con mayor certeza la **masa molecular de los oligonucleótidos a probar**, mientras que en el documento citado la espectrofotometría por UV permitió únicamente **cuantificar los compuestos en términos de su concentración.**

Así pues, las enseñanzas del documento **D2** respecto al procedimiento de síntesis, purificación y caracterización de los oligonucleótidos antisentido no permiten obtener los compuestos reclamados en la presente solicitud, pues a nivel técnico las condiciones bajo las cuales se desarrollan las etapas no son las mismas.

Por último, se concluye que los documentos **D1** y **D2 de ninguna manera mencionan ni sugieren el verdadero objeto inventivo de la solicitud, que es la**

ventaja de dirigirse a la región específica del ARNm de Tau para la producción de los oligonucleótidos antisentido deseados, como sí lo hacen las divulgaciones de la solicitud bajo estudio y como se demostró desde un principio.

Así pues, se corrobora que el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial posee nivel inventivo, cumpliendo a cabalidad con las provisiones del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

9. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es claro, conciso y está plenamente soportado en las enseñanzas de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

A su vez, se demostró de manera clara que la descripción divulga de manera clara y completa la invención a proteger y que el capítulo reivindicatorio está dirigido a un único grupo inventivo, referente a oligonucleótidos con secuencias comprendidas entre *SEQ ID NO: 6* y *37*, y particularmente de *SEQ ID NO: 9 u 11*.

Por último, se demostró que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo y se rectificó que el verdadero objeto inventivo es el efecto inesperado en la reducción de Tau al dirigir los oligonucleótidos antisentido precisamente a la región en particular del ARNm de dicha proteína, contrario a lo que manifestó el Examinador en su análisis.

Por lo tanto, amablemente me permito solicitar que se reconozca el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad y se proceda a conceder para el mismo la protección solicitada.

10. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **6458**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

11. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **130 a 133** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 4.1** del presente memorial, constituido por **15 reivindicaciones**.

12. Adicionalmente, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

13. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**