

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. 3850. 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 6 de junio de 2023:

1. Respuesta a las observaciones del Examinador

1.1. 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 2, 4-9, 12, 13 y 15 se eliminaron, sin perjuicio ni renuncia al objeto de las mismas y las reivindicaciones 1,3, 10, 11, 14, y 16-27 se modificaron (con la nueva numeración quedan como reivindicaciones 1-15, 17, y 18). Se agregó la nueva reivindicación 16. El sustento de estas modificaciones a las reivindicaciones y de la nueva reivindicación 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 8 y 13 y en las figuras 2 y 3 de la descripción. El sustento para la nueva reivindicación 16 puede encontrarse, entre otras en los ejemplos trabajados y en el párrafo 0126 de la descripción. 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 18 reivindicaciones

1.2. Reivindicaciones

- Reivindicación 1:

Su Despacho afirma que la reivindicación 1 no es clara porque menciona “*donde el oligonucleótido antisentido es un gapmer de flanqueo alterno*”.

De acuerdo al examinador, no se mencionan todas las características técnicas esenciales del oligonucleótido reclamado, dado que, este debería tener nucleósidos modificados con azúcar en ambos extremos y el ADN estar en la región central gap como se indica en el capítulo descriptivo. El examinador afirma que estas características están distribuidas en las reivindicaciones dependientes.

Al respecto, mi representada está en desacuerdo. Sin embargo, solo con el propósito de avanzar en el trámite de la presente invención, y sin estar de acuerdo con los argumentos de su Despacho, la reivindicación 1 se modificó de tal forma que establece: “*Un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es complementario a una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcripto de alfa-sinucleína (SNCA), en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende la secuencia establecida en SEQ ID NO: 7 con el diseño de AttCctttacaccACaCT (ASO-005578), AttCctttacaccAcACT (ASO-005584), AttCctttacaccaCACT (ASO-005597), o AttCctttacaccacACT (ASO-*

005611), en donde la letra mayúscula es un nucleósido de ácido nucleico bloqueado (LNA) y la letra minúscula es ADN".

La reivindicación 1 modificada incluye todas las características técnicas esenciales de los ASO reivindicados (por ejemplo, la secuencia específica y el diseño específico) y, por lo tanto, la reivindicación 1 modificada es clara.

- Reivindicación 4:

El examinador objetó la reivindicación 4 por falta de claridad. El examinador menciona que la característica *“en donde el oligonucleótido antisentido puede inhibir la expresión del transcripto de SNCA humano en una célula que expresa el transcripto de SNCA humano”*, no corresponden a características técnicas del oligonucleótido y podría reclamar de manera implícita un método de tratamiento.

Con relación a esta afirmación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, la reivindicación 4 se eliminó del pliego reivindicatorio.

- Reivindicación 5:

Su Despacho afirma que la reivindicación 5 no es clara porque menciona *“análogo de nucleótido”*, pero no menciona cual es dicho análogo ni las SEQ ID NO: del oligonucleótido.

Con relación a esta afirmación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, la reivindicación 5 se eliminó del pliego reivindicatorio.

- Reivindicación 6:

Su Despacho objeta la reivindicación 6 por falta de claridad. Específicamente, el examinador menciona *“El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la Fórmula de 5'-A-B-C-3'”*, es una característica técnica esencial del oligonucleótido antisentido y, por tanto, debería hacer parte de la reivindicación independiente. Se sugiere incluir en la reivindicación 1.

Con relación a esta afirmación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, la reivindicación 6 se eliminó del pliego reivindicatorio.

- Reivindicaciones 6,7 y 8

Su Despacho afirma que las reivindicaciones 6, 7 y 8 no son concisas porque reclaman la misma materia.

Con relación a esta afirmación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, las reivindicaciones 6, 7 y 8 se eliminaron del pliego reivindicatorio.

- Reivindicación 9

Su Despacho objetó la reivindicación 9 por falta de claridad. En particular, el examinador afirma que dicha reivindicación no es clara porque menciona los nucleósidos modificados con azúcar específicos, pero que "la naturaleza del nucleósido modificado con azúcar es una característica esencial del oligonucleótido reclamado en la reivindicación independiente.

El examinador también menciona que la reivindicación 9 carece de sustento porque menciona ".....cualquier combinación de los mismos" de los mencionados nucleósidos modificados con azúcar. De acuerdo con el examinador no hay

evidencia en la descripción que los nucleósidos modificados sean una combinación de estos, pues para mostrar un ejemplo el ASO-005459 que es usado en todos los ejemplos de la descripción muestra solo nucleósidos tipo LNA.

Con relación a esta afirmación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, la reivindicación 9 se eliminó del pliego reivindicatorio.

- Reivindicación 13

El examinador objetó la reivindicación 13 por falta de claridad, en particular, el examinador afirma 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.

Con relación a esta objeción, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, la reivindicación 13 se eliminó del pliego reivindicatorio.

- Reivindicación 15

Su Despacho objetó la reivindicación 15 por falta de claridad pues considera que la fórmula molecular $C_{182}H_{229}N_{58}O_{96}P_{17}S_{17}$, es una característica técnica esencial del oligonucleótido antisentido, por esta razón, se sugiere incluir dicha característica en la reivindicación independiente.

Con relación a esta afirmación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, la reivindicación 15 se eliminó del pliego reivindicatorio.

- Reivindicación 25

Su Despacho objeta la reivindicación 25 pues considera que 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.

Con relación a esta observación mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar la presente invención, la reivindicación 25 que con la nueva numeración corresponde a la reivindicación 15 se modificó de tal forma que se menciona además además que la célula se pone en contacto con el ASO, el conjugado o la composición farmacéutica "a una concentración suficiente para inhibir o reducir la expresión del ARNm de SNCA o la expresión de la proteína SNCA".

Consideramos que la persona versada en la materia técnica correspondiente que lea la presente solicitud (por ejemplo, los ejemplos trabajados y el párrafo [0126] podría entender el rango entero de la concentración que es relevante para lograr el método reivindicado. Como se demuestra al menos en los ejemplos trabajados, creemos que un experto en la materia reconocería además que la concentración a la que el ASO, el conjugado o la composición farmacéutica se pone en contacto con la célula es un aspecto importante en el método reivindicado.

Por lo tanto, la reivindicación 15 modificada enumera todas las condiciones técnicas esenciales y, en consecuencia, dicha reivindicación es clara y concisa.

- Reivindicaciones 14 y 16

Su Despacho objetó las reivindicaciones 14 y 26 por falta de claridad porque mencionan el término "alrededor de", el cual es considerado impreciso.

Con relación a esta afirmación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, las reivindicaciones 14 y 26 que con la nueva numeración corresponden a las reivindicaciones 5 y 17) se modificaron de tal forma que se eliminó el término "alrededor de".

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio se puede concluir que el conjunto de reivindicaciones que ahora se presentan cumplen a cabalidad con el artículo 30 de la Decisión 486. Es decir, son claras y concisas.

1.3. Novedad

El examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 27 carecen de novedad debido a la divulgación del documento **D1** US20140005252A1 "*Modulation of alpha synuclein expression*"

El examinador hace la siguiente comparación entre el objeto reivindicado y el documento encontrado 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),	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) (Reivs. 1 a 3).
en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 7592-7637 de SEQ ID NO: 1, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 4 a 14 y 16 a 21,	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).
y donde el oligonucleótido antisentido es un gapmer de flaqueo alterno.	Donde el oligonucleótido comprende nucleótidos modificados con azúcar en ambos extremos y ADN en la región central, este último siendo complementario a una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcripto de alfa-sinucleína (SNCA) (Reiv. 14).

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

1.4. Argumentos en favor de la novedad de la solicitud en estudio con respecto a D1

Su Despacho afirma que las reivindicaciones 1 a 27 carecen de novedad debido a la divulgación del documento **D1**.

El particular, el examinador sostiene que "SEQ ID NO: 2 de D1 tiene el 100% de identidad con la secuencia SEQ ID NO:1 de la solicitud en estudio y que la SEQ ID NO: 4,7 y 15 de la solicitud tienen un porcentaje de identidad del 100% con la SEQ ID NO:11 de D1.

Con relación a la característica que incluía la anterior reivindicación 1 " *donde el oligonucleótido antisentido es un gapmer de flanqueo alterno*". Su Despacho afirma que está incluida en el documento **D1**.

Con relación a esta afirmación, mi representada no está de acuerdo, sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, la reivindicación 1 se modificó de la siguiente forma:

*Un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es complementario a una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcripto de alfa-sinucleína (SNCA), en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende **la secuencia establecida en SEQ ID NO: 7 con el diseño de AttCctttacaccACaCT (ASO-005578), AttCctttacaccAcACT (ASO-005584), AttCctttacaccaCACT (ASO-005597), o AttCctttacaccacACT (ASO-005611)**, en donde la letra mayúscula es un nucleósido de ácido nucleico bloqueado (LNA) y la letra minúscula es ADN.*

El documento **D1** no divulga la combinación específica de secuencia y diseños de los oligonucleótidos antisentido de la reivindicación 1 modificada. Por ejemplo, la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 11 de D1 (en la que el examinador se basó como base para la presente objeción) difiere de la secuencia establecida en SEQ ID NO: 7 (como se menciona en la reivindicación 1 actual).

Adicionalmente, como se describe al menos en [0194] de la solicitud, cada uno de los diseños específicos indicados en la reivindicación 1 modificada es un gapmer de flanqueo alterno (es decir, comprende tanto ADN como análogos de nucleótidos, por ejemplo, LNA, en los flaqueos 5' y 3'). Contrario a lo que afirma su Despacho, **D1** no revela de manera clara e inequívoca tal diseño. Por ejemplo, el ASO de SEQ ID NO: 11 proporcionado en **D1** es un gapmer tradicional (es decir, solo comprende análogos de nucleótidos en los flancos 5' y 3').

Por lo tanto, al menos por las razones expuestas anteriormente, **D1** no revela todos los elementos/características técnicas de la reivindicación 1 modificada y por lo tanto, no afecta la novedad de la reivindicación 1. Las reivindicaciones restantes (es decir, las reivindicaciones actuales 2-17) 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 con respecto a **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:

- Pliego reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones
- Recibo de pago por modificación voluntaria
- Recibo de pago de examen de patentabilidad