

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. 14022. 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:

## **1. Respuesta a las observaciones del Examinador**

### **1.1. Modificación a una solicitud en trámite (Artículo 34 de la Decisión 486)**

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 3, 4, 6 y 16 se eliminaron, sin perjuicio ni renuncia al objeto de las mismas y las reivindicaciones 1, 2, 5, 7-15, 17 y 18 se modificaron (con la nueva numeración quedan como reivindicaciones 1 y 3-14 respectivamente). Se agregó la nueva reivindicación 2.

El sustento para las modificaciones a las reivindicaciones se puede encontrar en toda la descripción y en las reivindicaciones originales tal como se presentaron. Específicamente, el

sustento a las modificaciones de la reivindicación 1 se puede encontrar, entre otras cosas, en las reivindicaciones PCT 18-21 y 39, y en las Figuras 2 y 3 de la descripción.

El sustento para la nueva reivindicación 2 se puede encontrar, entre otras cosas, en las Figuras 2 y 3 de la descripción.

El sustento para las modificaciones a la reivindicación 15 se puede encontrar, entre otros, en los ejemplos de trabajo y en el párrafo 0126 de la descripción. Las reivindicaciones restantes se modifican para mayor claridad y/o para actualizar la numeración y dependencia de las reivindicaciones.

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 15 reivindicaciones.

## **1.2. Claridad de las reivindicaciones**

### **- Reivindicación 1:**

Su Despacho menciona que la reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque no menciona todas las características técnicas esenciales del oligonucleótido antisentido, es el caso del tipo de enlace que hay entre los nucleósidos, que de acuerdo con la Fig. 2 de la descripción corresponde a un enlace de fosforotioato y tampoco menciona el tipo de ácido nucleico bloqueado, que es específicamente beta D-oxi-LNA. Además, algunas de las citocinas corresponden a 5 metil citocinas, pero estas no están definidas en la reivindicación.

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 para especificar que el ácido nucleico bloqueado es un "nucleósido de ácido nucleico bloqueado con  $\beta$ -D-oxi ( $\beta$ -D-LNA)" y

recitar, entre otras cosas, "en el que la secuencia de nucleótidos contigua comprende un enlace internucleósido entre cada nucleósido, y en el que el enlace internucleósido comprende un enlace fosforotioato".

En cuanto al argumento del examinador relacionado con las nucleobases de 5-metilcitosina, respetuosamente mi representada argumenta que un experto en la técnica que lea la presente solicitud reconocería que tal característica no es una propiedad esencial de los ASO reivindicados.

Sin embargo, se añade la nueva reivindicación 2 que también especifica la posición de las nucleobases de 5'-metilcitosina. Como se explica más adelante (en el sustento del nivel inventivo), la reivindicación 1 modificada incluye todas las características técnicas esenciales (por ejemplo, la secuencia y el diseño específicos) y, por lo tanto, la reivindicación 1 modificada es clara.

- Reivindicación 4

Su Despacho afirma que la reivindicación 4 no es clara porque no define las posiciones de las 5 metil citocinas en las SEQ ID NO mencionadas. Además, esta es una característica técnica esencial que debería ser incluida en la reivindicación independiente.

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 4 se elimina del pliego reivindicatorio.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

- Reivindicación 6:

Su Despacho establece que la reivindicación 6 carece de sustento porque de acuerdo con la Fig. 2, las secuencias mencionadas comprenden solamente enlaces fosforotioato.

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 6 se elimina del pliego reivindicatorio.

Además, como se describió anteriormente, la reivindicación 1 se modifica para decir, entre otras cosas, "en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende un enlace internucleósido entre cada nucleósido, y en donde el enlace internucleósido comprende un enlace fosforotioato".

De esta forma se da por superada la anterior observación.

- Reivindicación 15:

Su Despacho afirma que la reivindicación 15 no es clara porque menciona un método el cual comprende una sola etapa, pero este no menciona las condiciones técnicas esenciales de la única etapa de dicho método. Se sugiere incluir las condiciones técnicas esenciales del método de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo como es el caso de las concentraciones de oligonucleótido que se deben proporcionar a la célula. Además, menciona "*a una concentración suficiente para inhibir o reducir la expresión de mRNA de SNCA o la expresión de proteína SNCA*", pero esta expresión no es clara, se sugiere reemplazar dicha expresión por la concentración que en la cual se proporciona el oligonucleótido. Adicionalmente, menciona "*para inhibir o reducir la expresión de mRNA de SNCA o la expresión de proteína SNCA, y en donde la expresión de mRNA de SNCA o la expresión de la proteína SNCA en la célula se inhibe o se reduce después del contacto*", pero esta expresión hace alusión únicamente a resultados a alcanzar.

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, hemos modificado la reivindicación 15 (renumerada como reivindicación 13) como se muestra en el conjunto de reivindicaciones modificadas adjunto. Específicamente, la actual reivindicación 13 enumera todas las condiciones técnicas esenciales para lograr el método reivindicado (es decir, oligonucleótidos antisentido en contacto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y a una concentración entre 0,04 nM y 400 µM).

De esta forma se da por superada la anterior observación.

- Reivindicación 16:

Su Despacho afirma que la reivindicación 16 menciona “*en donde la concentración suficiente está entre 0.04 nM a 400 μM*” la cual es una condición técnica esencial, por tanto, debería ser incluida en la reivindicación independiente de método.

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 16 se elimina del pliego reivindicatorio.

Además, como se explicó anteriormente, hemos incorporado la concentración citada en la presente reivindicación 13.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

### **1.3. Nivel Inventivo**

Su Despacho afirma que el documento **D1** (US20140005252A1) "*Modulation of alpha synuclein expression*", afecta las reivindicaciones 1 a 18 de la solicitud en estudio.

En forma resumida el examinador argumenta lo siguiente:

*"A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:*

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es complementario 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 nucleótidos contiguos comprende la secuencia establecida en SEQ ID NO: 7 con el diseño de AttCctttacaccACaCT (ASO-005578), AttCctttacaccAcACT (ASO005584), 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. | 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 la SEQ ID NO: 7 de la solicitud tiene una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 11 de D1 (alineamiento 2). En donde el oligonucleótido puede comprender nucleósidos de ácido nucleico bloqueados (LNA) (Párr. [0193]). |

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 y métodos para disminuir la expresión de proteína y ARNm de alfa-sinucleína (Abstract). Donde el oligonucleótido es monocatenario y modificado, en el que al menos un nucleósido comprende un azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH3)-O2, el nucleósido modificado puede contener tetrahidropirano donde el anillo de dicho compuesto reemplaza la furanosa, o donde el azúcar modificado comprende un grupo 2'-O-metoxietilo, o una nucleobase modificada como 5-metilcitosina y donde el oligonucleótido comprende un segmento hueco que consiste en deoxinucleósidos enlazados (10), un segmento de ala 5' que consta de cinco nucleósidos enlazados y el ala 3' consta de cinco nucleósidos enlazados, donde el enlace internucleósido es de tipo un enlace de fosforotioato (Reivs. 1 a 15). 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 la SEQ ID NO: 7 de la solicitud tiene una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 11 de D1 (alineamiento 2). ...(...)

También divulga composiciones farmacéuticas que comprenden dichos oligonucleótidos, donde el agente terapéutico puede ser un anticuerpo anti alfa sinucleína y un método para inhibir o reducir la expresión de mRNA de alfa-sinucleína en una célula in vitro, en donde el método comprende transfectar la célula con el oligonucleótido antisentido o el conjugado (Párrs. [0093], [0260] – [0268], [0277], y [0287], ejemplo 1, tablas 1, 2 y 3).

| Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1 |                                                                                                                                         |              |  |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--|
| 1: US_2014_0005252_A1_2 100.00 100.00           |                                                                                                                                         |              |  |
| 2: WO_2019_140236_1 100.00 100.00               |                                                                                                                                         |              |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | GCGGCTGGAGTTGATGGCTACCCCGCGCCCTGCCCATCCCCATCCGAGATAGGGAC<br>-----GAGATAGGGAC<br>*****                                                   | 1860<br>11   |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | GAGGAGCACGCTGCAGGGAAAGCAGCGAGCGCCGGGAGAGGGGCGGGCAGAAGCGCTGAC<br>GAGGAGCACGCTGCAGGGAAAGCAGCGAGCGCCGGGAGAGGGGCGGGCAGAAGCGCTGAC<br>*****   | 1920<br>71   |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | AAATCAGCGGTGGGGCGGAGAGCCGAGGAGAAGGAGAAGGAGGAGGACTAGGAGGAGGA<br>AAATCAGCGGTGGGGCGGAGAGCCGAGGAGAAGGAGAAGGAGGAGGACTAGGAGGAGGA<br>*****     | 1980<br>131  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | GGACGGCGACGACCAGAAGGGGCCAAGAGAGGGGGCGAGCGACCGAGCGCCGCGAGCGCG<br>GGACGGCGACGACCAGAAGGGGCCAAGAGAGGGGGCGAGCGACCGAGCGCCGCGAGCGCG<br>*****   | 2040<br>191  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | GAAGTGAGGTGCGTGCGGCTGCAGCGCAGACCCGGCCCGGCCCTCCGAGAGCGTCCT<br>GAAGTGAGGTGCGTGCGGCTGCAGCGCAGACCCGGCCCGGCCCTCCGAGAGCGTCCT<br>*****         | 2100<br>251  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | GGGCGCTCCCTCACGCCTTGCCCTCAAGCCTTCTGCCTTTCACCCCTCGTGAGCGAGAA<br>GGGCGCTCCCTCACGCCTTGCCCTCAAGCCTTCTGCCTTTCACCCCTCGTGAGCGAGAA<br>*****     | 2160<br>311  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | CTGGAGTGGCCATTGACGACAGGTTAGCGGGTTTGCTCCCACTCCCCAGCTCGCG<br>CTGGAGTGGCCATTGACGACAGGTTAGCGGGTTTGCTCCCACTCCCCAGCTCGCG<br>*****             | 2220<br>371  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | TCGCCGGCTCACAGCGGCTCCTCTGGGACAGTCCCCCGGGTGC CGCTCCGCCCTT<br>TCGCCGGCTCACAGCGGCTCCTCTGGGACAGTCCCCCGGGTGC CGCTCCGCCCTT<br>*****           | 2280<br>431  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | CCTGTGCGCTCCTTTTCCTTCTTCTTCTATTAATATTATTGGGAATTGTTAAATT<br>CCTGTGCGCTCCTTTTCCTTCTTCTTCTATTAATATTATTGGGAATTGTTAAATT<br>*****             | 2340<br>491  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | TTTTTTTTAAAAAAGAGAGAGCGGGGAGGAGTCGGAGTTGTGGGAAGCAGAGGGA<br>TTTTTTTTAAAAAAGAGAGAGCGGGGAGGAGTCGGAGTTGTGGGAAGCAGAGGGA<br>*****             | 2400<br>551  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | CAGGTAAGTACCTGTGGATCTAAACGGGCGCTTTGGAATTCCTGGAGAAGCCGGATGG<br>CAGGTAAGTACCTGTGGATCTAAACGGGCGCTTTGGAATTCCTGGAGAAGCCGGATGG<br>*****       | 2460<br>611  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | GAGACGAATGGTCGTGGGCACCGGAGGGGGTGGTGCTGCCATGAGGACCCGCTGGGCCA<br>GAGACGAATGGTCGTGGGCACCGGAGGGGGTGGTGCTGCCATGAGGACCCGCTGGGCCA<br>*****     | 2520<br>671  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | GGTCTCTGGGAGGTGAGTACTTGCCCTTTGGGGAGCCTAAGGAAAGAGACTTGACCTGG<br>GGTCTCTGGGAGGTGAGTACTTGCCCTTTGGGGAGCCTAAGGAAAGAGACTTGACCTGG<br>*****     | 2580<br>731  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | CTTTCGTCTGCTTCTGATATTCCTTCTCCACAAGGGCTGAGAGATTAGGCTGCTTCTC<br>CTTTCGTCTGCTTCTGATATTCCTTCTCCACAAGGGCTGAGAGATTAGGCTGCTTCTC<br>*****       | 2640<br>791  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | CGGGATCGCTTTTCCCGGGAACGCGAGGATGCTCCATGGAGCTGAGCATCCAATT<br>CGGGATCGCTTTTCCCGGGAACGCGAGGATGCTCCATGGAGCTGAGCATCCAATT<br>*****             | 2700<br>851  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | TTCTCTCACATAAAATCTGTCTGCCCGCTCTCTGGTTTTTCTCTGTAAAGTAAGCAAGC<br>TTCTCTCACATAAAATCTGTCTGCCCGCTCTCTGGTTTTTCTCTGTAAAGTAAGCAAGC<br>*****     | 2760<br>911  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | TGCGTTTGGCAAAATAAGAAATGGAAGTGCAAGGAGGCCAAGTCAACAGGTGGTAACGGG<br>TGCGTTTGGCAAAATAAGAAATGGAAGTGCAAGGAGGCCAAGTCAACAGGTGGTAACGGG<br>*****   | 2820<br>971  |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | TTAACAAGTGCTGGCGGGGTCCGCTAGGGTGGAGGCTGAGAACGCCCTTCGGGTGGC<br>TTAACAAGTGCTGGCGGGGTCCGCTAGGGTGGAGGCTGAGAACGCCCTTCGGGTGGC<br>*****         | 2880<br>1031 |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | TGGCGCGGGGTTGGAGACGGCCGCGAGTGTGAGCGGCGCTGCTCAGGGTAGATAGCTG<br>TGGCGCGGGGTTGGAGACGGCCGCGAGTGTGAGCGGCGCTGCTCAGGGTAGATAGCTG<br>*****       | 2940<br>1091 |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | AGGGCGGGGTGSGATGTTGGATGSGATTAGAACCATCACACTTGGGCTGCTGTTGCGCTG<br>AGGGCGGGGTGSGATGTTGGATGSGATTAGAACCATCACACTTGGGCTGCTGTTGCGCTG<br>*****   | 3000<br>1151 |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | AGTTTGAACCACACCCGAGTGAGCAGTTAGTTCTGTTGCTACGCTTTCCACCATCAA<br>AGTTTGAACCACACCCGAGTGAGCAGTTAGTTCTGTTGCTACGCTTTCCACCATCAA<br>*****         | 3060<br>1211 |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | CCTGTTAGCCTTCTTCTGGGATTCATGTTAAGGATACCCCTGACCTAAGCCTCCAGCTT<br>CCTGTTAGCCTTCTTCTGGGATTCATGTTAAGGATACCCCTGACCTAAGCCTCCAGCTT<br>*****     | 3120<br>1271 |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | CCATGCTTCTAACTCATCTGTTACCTTTTAGACCCCGGAATTTAAAAAGGGGTTAAT<br>CCATGCTTCTAACTCATCTGTTACCTTTTAGACCCCGGAATTTAAAAAGGGGTTAAT<br>*****         | 3180<br>1331 |  |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD      | CTTTTCATGCAACTCCACTTCTGAAATGCAGTAATAACAACCTCAGAGGATTCATCCTAAT<br>CTTTTCATGCAACTCCACTTCTGAAATGCAGTAATAACAACCTCAGAGGATTCATCCTAAT<br>***** | 3240<br>1391 |  |

|                                            |                                                                                                                                         |              |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | CCGTGGTTAGGTGGCTAGACTTTTACTAGCCAAGATGGATGGGAGATGCTAAATTTTTAA<br>CCGTGGTTAGGTGGCTAGACTTTTACTAGCCAAGATGGATGGGAGATGCTAAATTTTTAA<br>*****   | 3300<br>1451 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | TGCCAGAGCTAAAAATGCTGCTTTGTCCAATGGTTAAATGAGTGTACACTTAAAGAGT<br>TGCCAGAGCTAAAAATGCTGCTTTGTCCAATGGTTAAATGAGTGTACACTTAAAGAGT<br>*****       | 3360<br>1511 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | CTCACACTTTGGAGGGTTTCTCATGATTTTTCAGTGTTTTTTGTTATTTTCCCGAAA<br>CTCACACTTTGGAGGGTTTCTCATGATTTTTCAGTGTTTTTTGTTATTTTCCCGAAA<br>*****         | 3420<br>1571 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | GTTCTCATTCAAAGTGATTTTATGTTTTCAGTGTTGGTGTAAAGGAATTCATTAGCCAT<br>GTTCTCATTCAAAGTGATTTTATGTTTTCAGTGTTGGTGTAAAGGAATTCATTAGCCAT<br>*****     | 3480<br>1631 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | GGATGTATTTCATGAAAGGACTTTCAAAGGCCAAGGAGGGAGTTGTGGCTGCTGCTGAGAA<br>GGATGTATTTCATGAAAGGACTTTCAAAGGCCAAGGAGGGAGTTGTGGCTGCTGCTGAGAA<br>***** | 3540<br>1691 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | AACCAACAGGGTGTGGCAGAAGCAGCAGGAAAGACAAAAGAGGGTGTCTCTATGTAGG<br>AACCAACAGGGTGTGGCAGAAGCAGCAGGAAAGACAAAAGAGGGTGTCTCTATGTAGG<br>*****       | 3600<br>1751 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | TAGGTAACCCCAAATGTCAGTTTGGTGCTTGTTCATGAGTGATGGTTAGGATAATCAA<br>TAGGTAACCCCAAATGTCAGTTTGGTGCTTGTTCATGAGTGATGGTTAGGATAATCAA<br>*****       | 3660<br>1811 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | TACTCTAAATGCTGGTAGTTCTCTCTCTTGATTCATTTTGTCATCATTGCTTGTCAAAAA<br>TACTCTAAATGCTGGTAGTTCTCTCTCTTGATTCATTTTGTCATCATTGCTTGTCAAAAA<br>*****   | 3720<br>1871 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | GGTGGACTGAGTCAGAGGTATGTGTAGGTAGGTGAATGTGAACGTGTGATTTGAGCTAA<br>GGTGGACTGAGTCAGAGGTATGTGTAGGTAGGTGAATGTGAACGTGTGATTTGAGCTAA<br>*****     | 3780<br>1931 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | TAGTAAAAATGCGACTGTTTGCTTTCCAGATTTTAAATTTGCCCTAATATTATGAC<br>TAGTAAAAATGCGACTGTTTGCTTTCCAGATTTTAAATTTGCCCTAATATTATGAC<br>*****           | 3840<br>1991 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | TTTTTAAAAATGAATGTTTCTGTACCTACATAATTCTATTTTCAGAGAACAGTTTAAAAA<br>TTTTTAAAAATGAATGTTTCTGTACCTACATAATTCTATTTTCAGAGAACAGTTTAAAAA<br>*****   | 3900<br>2051 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | CTCATAGTCTTTTAAAAAATAATCAAGAATATTCTTAAGAATCAAAATCATTGATGGATC<br>CTCATAGTCTTTTAAAAAATAATCAAGAATATTCTTAAGAATCAAAATCATTGATGGATC<br>*****   | 3960<br>2111 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | TGTGATTCTTTTACCATCATGAAAAATGTTTGTCAATTTTAATCCATTCTGATTTTAA<br>TGTGATTCTTTTACCATCATGAAAAATGTTTGTCAATTTTAATCCATTCTGATTTTAA<br>*****       | 4020<br>2171 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | AATATGACTTTGATATGCCCTGTGATGTGTATAAAGAGACCTATTTGTGGCCCTAAAAT<br>AATATGACTTTGATATGCCCTGTGATGTGTATAAAGAGACCTATTTGTGGCCCTAAAAT<br>*****     | 4080<br>2231 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | GGAAAGAACAGATTAGTCTTTGATAGAGTTACTTCATGTGATCATTGGTCTCTGTGAAC<br>GGAAAGAACAGATTAGTCTTTGATAGAGTTACTTCATGTGATCATTGGTCTCTGTGAAC<br>*****     | 4140<br>2291 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | ACTGAGGACAGAGAAAAGTGCTTGAGGGCTGCTACTAATCTCTCAGAAACATTTGTATAG<br>ACTGAGGACAGAGAAAAGTGCTTGAGGGCTGCTACTAATCTCTCAGAAACATTTGTATAG<br>*****   | 4200<br>2351 |
| US_2014_0005252_A1_2<br>SEQIDNO1_SOLICITUD | TTCATCCATCAAATGACACACATACTAAAAGAATAAAGAAATTGATGCTTATTACCTACT<br>TTCATCCATCAAATGACACACATACTAAAAGAATAAAGAAATTGATGCT-----<br>*****         | 4260<br>2400 |

Alineamiento 1: Entre las SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la SEQ ID NO: 2 de D1.

|                                                 |                       |        |        |        |
|-------------------------------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|
| Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1 |                       |        |        |        |
| SEQIDNO7_Solicitud                              | 100.00                | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| US_2014_0005252_A1_11                           | 100.00                | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment    |                       |        |        |        |
| SEQIDNO7_Solicitud                              | -ATTCTCTTACACCACT- 18 |        |        |        |
| US_2014_0005252_A1_11                           | AATCTCTTACACCACTG 20  |        |        |        |
| *****                                           |                       |        |        |        |

Alineamiento 2: Entre la SEQ ID NO: 7 de la solicitud y la SEQ ID NO: 11 de D1

*La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el oligonucleótido divulgado en D1, consiste en las modificaciones realizadas sobre los nucleósidos con LAN.*

*No hay evidencia de que el incluir específicamente dichas modificaciones en el oligonucleótido proporcione un oligonucleótido con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un oligonucleótido dirigido a un ácido nucleico de alfa-sinucleína dando como resultado una reducción de la expresión de alfasinucleína en al menos 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99% ya había sido previsto en dicho documento (Párr. [0276], ejemplo 1, tablas 1, 2 y 3). Puesto que los oligonucleótidos de la solicitud de secuencia AttCctttacaccaCACT (ASO- 005597), o AttCctttacaccacACT (ASO-005611) no muestran ningún efecto técnico y no es posible extrapolar los efectos de otros oligonucleótidos cuya actividad sí ha sido probada....(...)... Sin embargo, el incluir modificaciones de nucleósido de ácido nucleico bloqueado (LNA) en un oligonucleótido dirigido a alfa sinucleína ya está divulgado en D1 que se refiere a un oligonucleótido anti alfa sinucleína monocatenario y modificado, en el que al menos un nucleósido comprende un azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH3)-O2, el nucleósido modificado puede contener tetrahidropirano donde el anillo de dicho compuesto reemplaza la furanosa, o donde el azúcar modificado comprende un grupo 2'- O-metoxietilo, o una nucleobase modificada como 5-metilcitosina y donde el oligonucleótido comprende un segmento hueco que consiste en deoxinucleósidos enlazados (10), un segmento de ala 5' que consta de cinco nucleósidos enlazados y el ala 3' consta de cinco nucleósidos enlazados, con enlace internucleósido de tipo fosforotioato (Reivs. 1 a 15). Donde los nucleósidos bicíclicos de 4' a 2' incluyen, alguna de las fórmulas: 4'-(CH2)-O-2' (LNA); 4'-(CH2)—S-2; 4'-(CH2)2-O-2' (ENA); 4'-CH(CH3)-O- 2' y 4'-CH(CH2OCH3)-O-2', y análogos de estos (Párr. [0193]).*

*En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir nucleósidos de ácido nucleico bloqueado (LNA) como lo sugiere D1 en el oligonucleótido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia ...(...)".*

#### 1.4. Argumentos en favor del nivel inventivo de la solicitud en estudio con relación al documento D1

Con relación a los argumentos de su Despacho, 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 como se describió anteriormente y se muestra en el conjunto de reivindicaciones modificadas que se presenta con este escrito.

Los ASO que representan la reivindicación 1 modificada (ASO-005578, ASO-005584, ASO-005597 y ASO-005611) se diseñaron para ser *gapmers* beta D-oxi-LNA de flanco alternativo. Los *gapmers* de LNA de flanco alternativo son *gapmers* de LNA en los que al menos una región del flanco (es decir, al menos un ala) contiene ADN además de nucleósidos de LNA. Como se analiza en la solicitud presentada, el objetivo del diseño de los *gapmers*/espaciadores de flanco alternativos es reducir la unión fuera del objetivo y mejorar la tolerabilidad a largo plazo en comparación con los espaciadores tradicionales. Véase 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 los ASO reivindicados no sólo son *potentes y selectivos* para reducir el ARNm de SNCA sino que también son *bien tolerados*. Específicamente, el párrafo [0362] de la descripción establece que “como se observó en ratones, los ASO fueron bien tolerados en cyno sin que se observaran efectos adversos (datos no mostrados). Y como se muestra en la FIG. 18A y Tabla 9 [], la administración de ASO-005578 o ASO-005584 a los animales dio como resultado una reducción significativa de los niveles de ARNm de SNCA en todos los tejidos cerebrales analizados”. Además, como se muestra en las Figuras 4, 5 y 6 de la descripción ASO-005597 y ASO-005611 exhiben efectos similares a ASO-005578 o ASO-005584 e inhibieron la expresión de SNCA en células SK, neuronas PAC e *in vivo* en ratones.

El examinador se refiere específicamente a la SEQ ID NO: 11 de **D1**, que es un gapmer **5-10-5 2'-O-metoxietilo (MOE)** con la secuencia de nucleótidos de AATTCctttacaccaCACTG.

El documento **D1** no describe ni sugiere un gapmer beta D-oxi-LNA *de flanco alternativo* que se dirija al pre-ARNm de *SNCA*, y mucho menos un gapmer beta D-oxi-LNA de flanco alternativo que tenga *los mismos patrones de beta-D-oxi-LNA y nucleótidos de ADN* como los ASO actualmente reivindicados y que se dirige al pre-ARNm de *SNCA* de una manera potente y selectiva. En consecuencia, un experto que lea **D1** no habría tenido ningún motivo para realizar las modificaciones necesarias para llegar de forma predecible a las reivindicaciones actuales.

Como se demostró, las propiedades mejoradas de los ASO reivindicados (por ejemplo, ASO-005578, ASO-005584, ASO-005597 y ASO-005611) (por ejemplo, no sólo alta potencia y selectividad sino también tolerabilidad mejorada a largo plazo) están relacionadas con el diseño de gapmer beta D-oxi-LNA de flanco alternativo. La solicitud tal como fue presentada muestra que alterar la estructura química de un ASO mediante la sustitución de flancos de LNA alternativos con flancos de LNA no alternativos puede tener efectos impredecibles sobre 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 *alternativo* en 5' por un flanco de 5' que contiene LNA no alternativos 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 alternativos en ambos flancos del ASO. Por favor ver WO 2019/140236 en la Fig. 2 (hoja 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 después de 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. Los ASO actualmente reclamados (ASO-005578, ASO-005584, ASO-005597 y ASO-005611) fueron bien tolerados y los cuatro ASO exhibieron una puntuación de tolerabilidad de 0,00 a los 28 días después de 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 alternativos en ambos flancos del ASO.

En vista de al menos lo anterior, ASO-005578, ASO-005584, ASO-005597 y ASO-005611 no sólo son potentes, sino también selectivos para la inhibición de los niveles de ARNm de SNCA. Además, ASO-005578, ASO-005584, ASO-005597 y ASO-005611, y otros *gapmers* de LNA alternativos demuestran una tolerabilidad mejorada a largo plazo en comparación con los *gapmers* de LNA no alternativos con diseños similares al del ASO de **D1** citado por el Examinador.

Respetuosamente mi representada afirma que, según las divulgaciones proporcionadas en **D1**, un experto en la materia no habría podido predecir razonablemente dichas propiedades mejoradas de los ASO actualmente reivindicados.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio así como los argumentos arriba expuestos, se puede concluir que las presentes reivindicaciones no solamente son novedosas como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también son inventivas 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 15 reivindicaciones  
                      - Recibo de pago por modificación voluntaria