

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

Señores

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA TAU ASOCIADA A LOS MICROTÚBULOS (MAPT)”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/067799

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de julio de 2019.

PRIORIDADES: US 62/693,851 3 de julio de 2018.
US 62/726,005 31 de agosto de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 6 de octubre de 2023 bajo el número NC2023/0013353, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de agentes potentes y eficaces para el manejo terapéutico de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (AD), taupatías, trastornos convulsivos y trastornos motores.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un oligonucleótido antisentido que es capaz de reducir la expresión de Tau, donde el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 a 37, y actúan sobre la región diana 12051 a 12111 en el pre-ARNm de MAPT humana (SEQ ID NO: 1).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 6 de octubre de 2023, bajo el radicado N° NC2023/0013353.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0015866 el 17 de julio de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

- La reivindicación 1 no es clara porque, no define las modificaciones particulares de los oligonucleótidos ni sus posiciones respecto a las SEQ ID NO: 6 a 37. De acuerdo con lo divulgado en la Tabla 5, los oligonucleótidos antisentido reclamados en la solicitud presentan un patrón de modificación específico que corresponde a una característica técnica esencial y debería estar incluido en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir dichas características técnicas.
- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque, no es posible establecer si la expresión: *"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"* corresponde a las modificaciones puntuales del oligonucleótido incluido en el disclaimer (CTTTaatttaatcaCtCAT) o a las modificaciones de los oligonucleótidos que consisten en las SEQ ID NO: 6 a 37 o 9 y 11. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir los oligonucleótidos reclamados mediante todas sus características técnicas esenciales estructurales.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En este sentido, la descripción no divulga de manera suficientemente completa pruebas técnicas asociadas a que, los oligonucleótidos antisentido (ASO) de las SEQ ID NO: 6 a 37, y sus compuestos derivados presenten inhibición del ARNm de MAPT *in vitro* (Págs. 105 a 114, Tabla 6, Ej. 26). Por lo tanto, se refiere a una gran cantidad de moléculas que no han sido exploradas, que generan una carga excesiva a la persona normalmente versada en la materia, a través de prueba y error para reproducir la invención.

En contraste, la solicitud proporciona evidencia, mediante pruebas técnicas para la reducción de la expresión del gen MAPT *in vitro* en células neuronales primarias por parte de los compuestos CMP ID NO: 9_103, 11_1, 34_1 y 37_1 derivados de las secuencias de nucleótidos las SEQ ID NO: 9, 11, 34 y 37 a una concentración inhibitoria media de 12,2 nM, 9,4 nM, 32nM y 15,6 nM, respectivamente (Pág. 120, Tabla 7, Ej. 3). Asimismo, demuestra que los compuestos CMP ID NO: 9_103, 11_1, 9_102, 34_1, 9_91, 9_83, 9_17, 9_88, 9_96, 9_95, 9_93, 9_87, 9_55, 37_1, de las secuencias de nucleótidos de

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

SEQ ID NO: 9, 11, 34 y 37 presentan tolerabilidad sin efectos secundarios y reducción de ARNm de Tau en pruebas in vivo en ratones transgénicos que expresan Tau humanizada (Pág. 122, Tabla 8, Ej. 4). De igual manera, los compuestos CMP ID NO: 9_103, 11_1 y 9_102 reducen MAPT y la proteína Tau in vitro en neuronas derivadas de células madre embrionarias humanas (hESC) a tres concentraciones diferentes (200nM, 8nM y 0,32 nM) (Pág. 125, Tabla 9, Ej. 5). Además, el compuesto CMP ID NO: 9_103 presenta eficacia de inactivación máxima de MAPT mejorada en comparación con el compuesto control a una IC50 similar en un ensayo de eficacia in vitro en neuronas derivadas de células madre embrionarias humanas (hESC) (Pág. 125, Tabla 10, Ej. 6). Finalmente, los compuestos CMP ID NO: 9_103 y 11_1 reducen la diana in vivo en regiones específicas del cerebro de un ratón con Tau humanizada (ratón hTau) cuatro semanas después de una sola administración ICV en dosis baja (Pag. 127, Tabla 11, Ej. 7). Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 3 de julio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016019063	“Compositions and methods for modulating Tau expression”	4 de febrero de 2016
D2	WO2017109679	“Compositions and methods for decreasing tau expression”	29 de junio de 2017

D1¹ divulga 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 de Tau; donde el compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-344 (Pág. 68, Reivs. 1 y 3).

D2² divulga oligonucleótidos antisentido que se dirigen a la proteína tau asociada a microtúbulo humana (MAPT), composiciones que comprenden los oligonucleótidos antisentido, y métodos para disminuir la expresión de proteína y ARNm de tau mediante los oligonucleótidos antisentido (Pág. 2, Párr. [005]).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2023/0013353

¹<https://patents.google.com/patent/WO2016019063A1/en?q=WO2016019063>
²<https://patents.google.com/patent/WO2017109679A1/en?q=WO2017109679>



Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

del 6 de octubre de 2023) se refiere a: “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, siempre que el oligonucleótido CTTTaatttaatcaCtCAT, cuya secuencia es la SEQ ID NO: 9, no esté incluido (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un oligonucleótido antisentido que reduce la expresión de Tau, donde este comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 a 37, siempre que el oligonucleótido de la SEQ ID NO: 9 CTTTaatttaatcaCtCAT no esté incluido.	Un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-344 (Pág. 68, Reivs. 1 y 3).	Un oligonucleótido antisentido que tiene entre 12 a 30 nucleótidos de longitud, que es complementaria a una secuencia que codifica la proteína Tau asociada a microtúbulos (MAPT) (Pág. 3, Párr. [007]).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga 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 de Tau (Pág. 68, Reiv. 1), donde el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-344 (Pág. 68, Reiv. 3). Además, el oligonucleótido antisentido comprende modificaciones de al menos un azúcar que se selecciona entre un azúcar bicíclico, un azúcar no bicíclico modificado en 2' y un sustituto de azúcar; y, de igual manera, el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleósido modificado, que un enlace fosforotioato (Pág. 69, Reiv. 15 a 25).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el oligonucleótido antisentido divulgado en D1, consiste en que el oligonucleótido de la solicitud comprende una secuencias de nucleótidos específica que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6 a 37, con excepción del oligonucleótido modificado CTTTaatttaatcaCtCAT de la SEQ ID NO: 9.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, ya que no se observa la inhibición del ARNm de MAPT *in vitro* por parte de todos los oligonucleótidos antisentido (ASO) reclamados en la solicitud (SEQ ID NO: 6 a 37). Específicamente, las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 9, 10, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33 y 35 presentan 100, 89, 62, 43, 31, 33, 14, 25, 3, 51, 33 y 3 compuestos de oligonucleótidos específicos (CMP ID NO), respectivamente, donde se observa porcentaje de inhibición del ARNm de MAPT que varía entre bajo, medio y alto para compuestos derivados de la misma secuencia de nucleótidos; además, para los ASO de las SEQ ID NO: 13 a 18 no se presenta inhibición del ARNm de MAPT (Págs. 105 a 114, Tabla 6, Ej. 2).

Ahora bien, la solicitud proporciona evidencia mediante pruebas técnicas, de la reducción de la expresión del gen MAPT *in vitro* en células neuronales primarias por parte de los compuestos CMP ID NO: 9_103, 11_1, 34_1 y 37_1 derivados de las secuencias de nucleótidos las SEQ ID NO: 9, 11, 34 y 37 a una concentración inhibitoria media de 12,2 nM, 9,4 nM, 32nM y 15,6 nM, respectivamente (Pág. 120, Tabla 7, Ej. 3). Asimismo, demuestra que los compuestos CMP ID NO: 9_103, 11_1, 9_102, 34_1, 9_91, 9_83, 9_17, 9_88, 9_96, 9_95, 9_93, 9_87, 9_55, 37_1, de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 9, 11, 34 y 37 presentan tolerabilidad sin efectos secundarios y reducción de ARNm de Tau en pruebas *in vivo* en ratones transgénicos que expresan Tau humanizada (Pág. 122, Tabla 8, Ej. 4). De igual manera, los compuestos CMP ID NO:



Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

9_103, 11_1 y 9_102 reducen MAPT y la proteína Tau *in vitro* en neuronas derivadas de células madre embrionarias humanas (hESC) a tres concentraciones diferentes (200nM, 8nM y 0,32 nM) (Pág. 125, Tabla 9, Ej. 5). Además, el compuesto CMP ID NO: 9_103 presenta eficacia de inactivación máxima de MAPT mejorada en comparación con el compuesto control a una IC₅₀ similar en un ensayo de eficacia *in vitro* en neuronas derivadas de células madre embrionarias humanas (hESC) (Pág. 125, Tabla 10, Ej. 6). Finalmente, los compuestos CMP ID NO: 9_103 y 11_1 reducen la diana *in vivo* en regiones específicas del cerebro de un ratón con Tau humanizada (ratón hTau) cuatro semanas después de una sola administración ICV en dosis baja (Pag. 127, Tabla 11, Ej. 7). Por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la descripción con el alcance de la reivindicación independiente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el oligonucleótido antisentido conocido en D1 con el fin de obtener un oligonucleótido alternativo?

Sin embargo, métodos para la síntesis, purificación y análisis de oligonucleótidos antisentido (Págs. 32 y 33, Párrs. [00100 a 00201]) ya habían sido divulgados en el documento D2 que, además, enseña oligonucleótidos antisentido que tienen entre 12 a 30 nucleótidos de longitud, que son complementarios a una secuencia que codifica la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) (Pág. 3, Párr. [007]), en donde, cualquiera de las secuencias de nucleobases C es citosina o 5-metilcitosina, y por lo menos presenta un nucleótido del oligonucleótido con una modificación 2'; además, dicha modificación 2' puede seleccionarse del grupo que consiste en 2'-fluoro, 2'-deoxi-2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), 2'-O-dimetilaminoetilo (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetilaminopropilo (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetilaminoetiloxietilo (2'-O-DMAEOE) y 2'-O-N-metiloacetamido (2'-O-NMA) (Pág. 2, Párr. [006]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia seguiría las metodologías divulgadas en el documento D2, para obtener oligonucleótidos antisentido que tengan como blanco a Tau como los divulgados en D1, y llegaría así al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los compuestos antisentido pueden unirse covalentemente a uno o más restos o conjugados que mejoran la actividad, la distribución o la captación celular de los oligonucleótidos antisentido resultantes (Pág. 42, Líneas 5 y 6). Además, menciona que dependiendo del oligonucleótido antisentido empleado, la unión del oligonucleótido a su secuencia de ácido nucleico diana puede activar o no la ARNasa H (Pág. 26, Líneas 12 a 16). Asimismo, D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden los oligonucleótidos antisentido (Pág. 39, Líneas 20 a 35).

De igual manera, D1 proporciona un método para reducir la cantidad o actividad de un transcrito de Tau en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto antisentido, en donde el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido completamente modificado, en donde cada nucleósido del oligonucleótido completamente modificado comprende la misma modificación de azúcar (Pág. 72, Reiv. 70).

Finalmente, D2 también divulga que los oligonucleótidos antisentidos comprende un segmento de brecha gap central que consiste en 2'-desoxirribonucleótidos contiguos, que es capaz de activar ARNasa H, flanqueado por dos segmentos de ala en los extremos 5' y 3', donde cada uno comprende uno o más nucleótidos modificados, que confieren una mayor resistencia a la degradación de la nucleasa (Pág. 10, Párr. [0036]). Por último, D2 también proporciona conjugados, composiciones farmacéuticas que comprenden los

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

oligonucleótidos antisentido y métodos para disminuir la expresión de Tau (Pág. 30, Párr. [0088]; Págs. 72 y 73, Reivs. 33, 35 y 36).

Las reivindicaciones 2 a 8 y 12 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016019063	1 a 8 y 12 a 15	Nivel inventivo
D2	WO2017109679	1 a 8 y 12 a 15	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“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 (...)”*

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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2023/0013353 de 6 de octubre de 2023, cumplen con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486 y no amplían la materia originalmente divulgada. Sin embargo, pese a las modificaciones realizadas por el solicitante, se objetan las reivindicaciones 1 y 2 por Artículo 30 de la Decisión 486. En primer lugar, la reivindicación 1 no define las modificaciones particulares de los oligonucleótidos ni sus posiciones respecto a las SEQ ID NO: 6 a 37, dado que, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo en la Tabla 5, los oligonucleótidos antisentido reclamados en la solicitud presentan un patrón de modificación específico que corresponde a una característica técnica esencial y es necesario que se incluya en la reivindicación independiente.

finalmente, las reivindicaciones 1 y 2 no permiten establecer si la expresión: *“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”* corresponde a las modificaciones puntuales del oligonucleótido incluido en el disclaimer (CTTTaatttaatcaCtCAT) o a las modificaciones de los oligonucleótidos que consisten en las SEQ ID NO: 6 a 37 o 9 y 11.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(...) enfatizo las*

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, más específicamente a las reivindicaciones 1 y 2

(...)

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”.

Al respecto, esta Oficina aclara que, pese a las a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2023/0013353 de 6 de octubre de 2023, las objeciones por Artículo 28 de la Decisión 486 se mantienen, dado que, la descripción no divulga de manera suficiente completa, mediante pruebas técnicas que, los oligonucleótidos antisentido (ASO) de las SEQ ID NO: 6 a 37, y sus compuestos derivados presenten inhibición del ARNm de MAPT *in vitro* (Págs. 105 a 114, Tabla 6, Ej. 26). Por lo tanto, no es posible determinar un efecto técnico sin ambigüedad, generando una carga excesiva mediante prueba y error a la persona versada en la materia para reproducir la invención.

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

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:

(...)

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 [sic]

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

(...)

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.

(...)

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:

(...)

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.

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, las objeciones por falta de nivel inventivo se mantienen, dado que, como se encuentra definida la materia reclamada en las actuales reivindicaciones 1 a 8 y 12 a 15 presentadas bajo el radicado N° NC2023/0013253 de 6 de octubre de 2023, el alcance de dichas reivindicaciones incluye secuencias de oligonucleótidos antisentido de los cuales no es posible establecer un efecto técnico, ya que, no se observa la inhibición del ARNm de MAPT *in vitro* por parte de todos los oligonucleótidos antisentido (ASO) reclamados en la solicitud (SEQ ID NO: 6 a 37). Esto, debido a que, de acuerdo con las pruebas técnicas presentes en la descripción (Págs. 105 a 114, Tabla 6, Ej. 2), las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 9, 10, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33 y 35 presentan 100, 89, 62, 43, 31, 33, 14, 25, 3, 51, 33 y 3 compuestos de oligonucleótidos específicos (CMP ID NO), respectivamente, que presentan porcentaje de inhibición del ARNm de MAPT que varía entre bajo, medio y alto para compuestos derivados de la misma secuencia de nucleótidos; además, para los ASO de las SEQ ID NO: 13 a 18 no se presenta inhibición del ARNm de MAPT.

Por lo tanto, los documentos D1 y D2 continúan siendo anterioridades válidas para que la persona normalmente versada en la materia llegue al objeto de la invención, dado que el documento D1 divulga 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 de Tau (Pág. 68, Reiv. 1), donde el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-344 (Pág. 68, Reiv. 3). Además, el oligonucleótido antisentido comprende modificaciones de al menos un azúcar que se selecciona entre un azúcar bicíclico, un azúcar no bicíclico modificado en 2' y un sustituto de azúcar; y, de igual manera, el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleósido modificado, que un enlace fosforotioato (Pág. 69, Reiv. 15 a 25). Por su parte, el documento D2 divulga métodos para la síntesis, purificación y análisis de oligonucleótidos antisentido (Págs. 32 y 33, Párrs. [00100 a 00201]) y, además, enseña oligonucleótidos antisentido que tienen entre 12 a 30 nucleótidos de longitud, que son complementarios a una secuencia que codifica la proteína Tau asociada a microtúbulos (MAPT) (Pág. 3, Párr. [007]), en donde, cualquiera de las secuencias de nucleobases C es citosina o 5-metilcitosina, y por lo menos presenta un nucleótido del oligonucleótido con una modificación 2'; además, dicha modificación 2' puede seleccionarse del grupo que consiste en 2'-fluoro, 2'-deoxi-2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), 2'-O-dimetiloaminoetilo (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetiloaminopropilo (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetiloaminoetiloxietilo (2'-O-DMAEOE) y 2'-O-N-metiloacetamido (2'-O-NMA) (Pág. 2, Párr. [006]).

Ahora bien, dado que no es posible reconocer un efecto técnico a la totalidad de las secuencias de nucleótidos expuestas para el oligonucleótido (SEQ ID NO: 6 a 37), así como para la totalidad de compuestos de oligonucleótidos originados a partir de dichas secuencias, la persona normalmente versada en la materia seguiría las metodologías divulgadas en el documento D2, para obtener oligonucleótidos antisentido que tengan como blanco a Tau como los divulgados en D1 para llegar así al objeto de las solicitud.

En este punto, es importante recalcar que, como se mencionó en el numeral 6.1 del presente oficio, se evidencia mediante pruebas técnicas los efectos producidos por compuestos de oligonucleótidos puntuales, que fueron probados mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* que demostraron su capacidad de reducir la expresión del gen MAPT y así

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

reducir el ARNm de Tau, lo cual es dependiente de sus características técnicas esenciales estructurales con sus modificaciones de nucleótidos puntuales, y no de su método de producción.

Es consecuencia, en vista de la combinación de los documentos D1 y D2 la materia reivindicada en el actual capítulo reivindicatorio se considera obvia. Además, esta Oficina advierte que, mientras no se defina apropiadamente la materia reclamada, y se restrinja a aquellas moléculas que cuentan con soporte en la descripción, no es posible reconocer los efectos técnicos de los oligonucleótidos antisentido reclamados y, por consiguiente, evaluar la altura inventiva del objeto allí reclamado.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0015866		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2019/067799		3 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
3 de julio de 2018				X					
Solicitante									
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 15
Palabras clave utilizadas	Antisense oligonucleotide (oligomers), TAU, microtubule-associated protein Tau (MAPT), SEQ ID NO: 7 – 37, position 12051-12111 of SEQ ID NO: 1 (TAU), Alzheimer's disease (AD), progressive supranuclear palsy (PSP), fronto- temporal dementia (FTD) or FTDP-17.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/113

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO NC2017/0009008	01/09/2017	-	-	A
	CO NC2018/0006297	18/06/2018	-	-	A
	CO NC2019/0001385	15/02/2019	-	-	A
ISA	WO2015002971	08/01/2015	-	-	A
	WO2016019063	04/02/2016	1 a 8 y 12 a 15	Pág. 68, Reiv. 1; Pág. 68, Reiv. 3, Pág. 69, Reiv. 15 a 25; Pág. 42, Líneas 5 y 6; Pág. 26, Líneas 12 a 16; Pág. 39, Líneas 20 a 35, Pág. 72, Reiv. 70.	Y
	WO2016126995	11/08/2016	-	-	A
	WO2017106370	22/06/2017	-	-	A
	Schoch, K. M. & Miller, T. M.	21/06/2017	-	-	A
USPTO	US2005026164	03/02/2005	-	-	A
	US2010197762	05/08/2010	-	-	A
	US2015191722	09/07/2015	-	-	A
	US2015275205	01/10/2015	-	-	A
JPO	JP2015516953	18/06/2015	-	-	A
	WO2016019063	04/02/2016	-	-	A
	WO2018064593	05/04/2018	-	-	A
THE LENS	US20050244851	03/11/2005	-	-	A
STN	WO2017109679	29/06/2017	1 a 8 y 12 a 15	Pág. 3, Párr. [007]; Págs. 32 y 33, Párrs. [00100 a 00201]; Pág. 2, Párr. [006]; Pág. 10, Párr. [0036]; Pág. 30, Párr. [0088]; Págs. 72 y 73, Reivs. 33, 35 y 36.	Y
	Kalbfuss, B., et al.	16/11/2001	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Schoch, K. M. & Miller, T. M. (2017). Antisense Oligonucleotides: Translation from Mouse Models to Human Neurodegenerative Diseases. <i>Neuron</i> . Vol. 94, No. 6, Págs. 1056 - 1070. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.04.010 Kalbfuss, B., et al. (2001). Correction of alternative splicing of tau in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. <i>Journal of Biological Chemistry</i> . Vol. 276, No. 46, Págs. 42986. Recuperado desde: https://doi.org/10.1074/jbc.M105113200			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o		



Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (15/11/2023)	

