

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 23 de noviembre del 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **19336** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, la suficiencia de la descripción y el nivel inventivo de la solicitud, dirijo 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. CAPITULO REIVINDICATORIO

3.1. 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, y en donde en **las reivindicaciones 1 y 2** se incorporó la expresión "*en dicho compuesto CTTTaatttaatcaCtCAT*" antes del fragmento donde se explican los significados de las letras mayúsculas y minúsculas.

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, dando cumplimiento a las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. OBJECIONES A LAS REIVINDICACIONES

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el examinador eleva las siguientes objeciones:

- *"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."*

En primer lugar, le indico al examinador que de la lectura consciente y detallada de la **reivindicación 1** se entiende fácilmente el alcance de la materia reclamada, por lo que un experto en el campo técnico comprendería exactamente lo que se entiende por *"una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 a 37"* como recita la reivindicación en cuestión. De igual forma, este fragmento proporciona un listado definido de secuencias del cual se puede escoger, el cual además es claro y se encuentra debidamente soportado por la descripción.

Ahora bien, sobre las modificaciones específicas que el examinador considera necesarias para brindar claridad al oligonucleótido reclamado, le indico que en este caso particular dicha información no se necesita ya un experto en la materia entendería perfectamente que el oligonucleótido allí definido puede estar o no modificado, e igualmente puede contener o no varias modificaciones en las secuencias SEQ ID NO: 6 a 37. En este sentido, pese a que el número de secuencias modificadas comprendidas en la reivindicación es amplio, esto **en ningún momento afecta el alcance de esta ni hace que sea confuso**.

Sumado a lo anterior, es importante mencionar que variaciones en las modificaciones a los nucleótidos reclamados, incluso en compuestos que comparten la misma SEQ ID NO, permiten obtener oligonucleótidos antisentido funcionales, como se evidencia en las divulgaciones de la descripción. Por tal motivo, realmente ninguna modificación o posición específica resulta ser esencial para la invención.

Así pues, le indico al examinador que la limitación de la **reivindicación 1** a compuestos específicos implicaría una restricción indebida de la materia reclamada y no sería coherente con el efecto técnico que posee la invención. Respecto a esto, en la descripción se demuestra que ciertas regiones de Tau, como las correspondientes a las regiones complementarias de SEQ ID NO: 6 a 37, son objetivos a los cuales se les atribuye una mayor probabilidad de éxito a comparación de otras regiones.

En resumen, un experto en la materia **no consideraría que la reivindicación objetada es confusa** pues puede determinar con exactitud cuáles secuencias están comprendidas dentro de las SEQ ID NO: 6 a 37 y cuáles no, sin importar las

modificaciones realizadas. Lo anterior se corrobora, por ejemplo, con las **reivindicaciones 3 a 8** así como las enseñanzas de la descripción, donde se resalta que de por sí la materia reivindicada abarca varias modificaciones.

Considerando lo anterior, le indico al examinador que la materia reclamada en la **reivindicación 1** es clara y comprende la totalidad de la información técnica necesaria para comprender la invención y el alcance de esta, por lo que solicito que se considere como superada esta objeción.

- *"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 este caso, llamo la atención del examinador a la modificación realizada a las reivindicaciones en cuestión, de manera que ahora recitan lo siguiente:

*"(...) y en **donde en dicho compuesto CTTTaatttaatcaCtCAT** 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."* (énfasis añadido)

Por lo que ahora se entiende claramente que las modificaciones explicadas corresponden al compuesto allí mencionado y, por ende, se considera como superada esta objeción.

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 cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. SUFICIENCIA DE LA DESCRIPCIÓN

El examinador mantiene que la descripción no divulga la invención con la claridad y suficiencia necesarias, esta vez debido a la divulgación incompleta de pruebas técnicas asociadas a la inhibición del ARNm de MAPT *in vitro* por parte de los oligonucleótidos antisentido de las SEQ ID NO: 6 a 37 y sus derivados. Lo anterior resulta en una amplia

cantidad de moléculas que no han sido exploradas, de manera que se hace difícil para una persona experta en la técnica el reproducir la invención mediante ensayo y error.

En vez, el examinador resalta que en las tablas 7 a 11 de la descripción se presenta evidencia de la actividad biológica de oligonucleótidos antisentido particulares sobre células neuronales primarias.

Frente a esta objeción, le recuerdo al examinador que la suficiencia de la descripción debe analizarse con base en si la información proporcionada es suficiente para que un experto en la materia pueda reproducir la invención, y si contiene un número razonable de ejemplos que permitan poner en práctica la invención, dentro del alcance reivindicado. En vista de ello, **no es necesario proporcionar ejemplos para cada especie o alternativa, siempre que éstas se encuentren divulgadas en la descripción de la solicitud.**

Con base en lo anterior, la solicitud proporciona ejemplos extensos donde se ponen a prueba compuestos distribuidos a lo largo del alcance de las reivindicaciones presentadas junto con este memorial, con el fin de demostrar su capacidad de reducir el ARNm de MAPT.

En primer lugar, el ejemplo 1 proporciona un cribado in vitro de 807 oligonucleótidos antisentido y, además, de la tabla 5 se corrobora **el diseño y la síntesis de al menos un oligonucleótido de cada uno de los SEQ ID NO: 1 a 37,** particularmente aquellos compuestos de las SEQ ID NO: 13 a 18.

Ahora bien, en la figura 1 presentada se observa que todos los oligonucleótidos antisentido probados y dirigidos a la región "A", correspondiente a las SEQ ID NO: 6 a 37, logran reducir el ARNm de MAPT como se observa en los porcentajes correspondientes presentados en la tabla 6. Allí se aprecia precisamente que dichos porcentajes en todos los casos **son inferiores al 100% e incluso inferiores al 80%.**

Por otro lado, en el ejemplo 2 se presentan las pruebas realizadas con 496 oligonucleótidos antisentido de las SEQ ID NO: 6 a 37 (comprendidos dentro del alcance de la **reivindicación 1** modificada), siguiendo el protocolo del ejemplo 1 y donde se buscaba determinar la capacidad de reducción de ARNm de MAPT en neuronas primarias de ratones Tau humanizados. De los resultados observados, particularmente del porcentaje de ARNm de MAPT control exhibido en la tabla 6, se corrobora que los compuestos puestos a prueba lograron inhibir/reducir el ARNm, en línea además con lo siguiente:

*"El porcentaje de inhibición para la muestra tratada se calculó con relación a la muestra sin tratar (es decir, **a menor valor, mayor inhibición**) (...)" (Pág. 104, énfasis añadido)*

Así pues, se corrobora que los 496 compuestos **comprendidos dentro del alcance de la reivindicación 1** presentaron valores inferiores al 100%, lo que indica que **lograron reducir el ARNm de MAPT**, satisfaciendo así el efecto técnico de la invención.

De lo anterior se concluye que, a pesar de que hay compuestos dentro del alcance del capítulo reivindicatorio que no cuentan con pruebas biológicas, realmente no existe ningún requisito para que se deba comprobar la totalidad de los compuestos dentro del alcance de la materia reclamada. Por consiguiente, la solicitud proporciona una cantidad de ejemplos que abarca el alcance de las reivindicaciones presentadas junto con este memorial y que es suficiente para que una persona experta en la técnica logre trabajar la invención.

Por último, señalo que el examinador no proporciona ninguna evidencia que respalde su afirmación de que los otros compuestos que se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones no serían funcionales, necesitando entonces ensayos de prueba y error. En este sentido, reiteramos que una persona experta en la materia no tiene por qué recurrir a dicho método para reproducir la invención, ya que **los ejemplos proporcionados son lo suficientemente claros y extensos para obtener los oligonucleótidos antisentido reclamados**.

A pesar de que el examinador se refiere a ejemplos adicionales y listas más reducidas de compuestos, le aclaro que esta evidencia se suma al conjunto de pruebas técnicas realizadas para corroborar la eficacia de los compuestos demostrados en el ejemplo 2, con el propósito de recalcar su funcionalidad en la reducción de Tau *in vivo*. Así pues, le indico al examinador que no es necesario realizar experimentos *in vivo*.

Con base en lo anterior, 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.

5. NIVEL INVENTIVO

Por último, el Examinador reitera que la **reivindicación 1** y sus dependientes carecen 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 en vista de la composición del compuesto antisentido allí divulgado, así como las modificaciones de al menos un azúcar en el oligonucleótido y la presencia de un enlace internucleosídico.

En este sentido, él reconoce la secuencia de nucleótidos específica seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 6 a 37 (a excepción del oligonucleótido modificado excluido) como la diferencia entre el oligonucleótido antisentido de la reivindicación independiente y el de **D1**. Sin embargo, señala que no hay evidencia de un efecto técnico

asociado a esta diferencia, ya que no se observa inhibición del ARNm de MAPT para ninguno de los oligonucleótidos antisentido reivindicados, en cambio, las secuencias de SEQ ID NO: 9, 10, 24, 25, 26, 28, 28, 29, 30, 31, 32, 33 y 35 presentan compuestos oligonucleotídicos específicos con porcentajes de inhibición bajos, medios y altos.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta las tablas 7 a 11 de la descripción, el examinador concluye que no se puede hacer una correlación entre dicha evidencia y el alcance de la **reivindicación 1** actualmente presentada.

Por otro lado, el examinador reitera que el documento **D2** anticipa los métodos de síntesis, purificación y análisis de nucleótidos antisentido, y además enseña oligonucleótidos de entre 12 a 30 nucleótidos de longitud, complementarios a una secuencia que codifica MAPT. Así pues, concluye que un experto en la materia podría seguir los métodos descritos en **D2** para obtener oligonucleótidos dirigidos a Tau como los divulgados en **D1**, obteniendo el objeto de la **reivindicación 1** y haciéndolo evidente.

Además, el examinador sostiene que **D1** enseña que los compuestos antisentido pueden unirse covalentemente a uno o más restos que mejoran diferentes actividades de estos y, según el oligonucleótido utilizado, su unión a la secuencia de ácido nucleico objetivo puede activar o no la ARNasa H. Además, este documento también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el oligonucleótido antisentido y un método para reducir la actividad de un transcrito Tau en una célula con un compuesto antisentido, que comprende un oligonucleótido modificado y en el que cada nucleósido tiene la misma modificación de azúcar.

A su vez, él señala que **D2** enseña que los oligonucleótidos antisentido comprenden un segmento de brecha central con 2'-desoxirribonucleótidos contiguos capaces de activar la RNasa H, flanqueado por dos segmentos de ala en 5' y 3' donde cada uno tiene uno o más modificados. nucleótidos que proporcionan mayor resistencia a la degradación nuclear. Además, **D2** describe conjugados, composiciones farmacéuticas que contienen oligonucleótidos antisentido y métodos para regular negativamente la expresión de Tau.

Frente a estos señalamientos, manifiesto mi desacuerdo con la opinión del Examinador en vista de que en ningún momento se refiere a las enseñanzas del ejemplo 1, la tabla 5 o la figura 1 en la descripción, que precisamente aportan datos importantes sobre la invención como solución al problema técnico.

Como se explicó en el **numeral 4** del presente memorial, el ejemplo 1 proporciona información sobre el cribado in vitro de una gran cantidad de oligonucleótidos antisentido comprendidos entre las SEQ ID NO: 1 y 37. La figura 1, por su parte, indica que los oligonucleótidos puestos a prueba se dirigen a la región "A" cuyos SEQ ID NOs se reclaman

en la **reivindicación 1** y, en efecto, se observa la reducción del ARNm de MAPT. A su vez, en el ejemplo 2 se menciona la generación de una nueva biblioteca perfeccionada con base en los resultados del ejemplo 1 y la tabla 5:

*“En función del cribado del Ejemplo 1 se designó **una nueva genoteca de ASO para actuar sobre las regiones diana A, B y C**, como se ilustra en la Figura 1 (...)”* (énfasis añadido)

De lo anterior se entiende que la ausencia de compuestos relacionados con las SEQ ID NO: 13 a 18 en la tabla 6 no significa que estas secuencias no se hayan puesto a prueba, como precisamente se evidencia arriba. Así pues, se aclara que la ausencia de pruebas para corroborar la eficacia de cualquier oligonucleótido antisentido comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones **no implica que éste no sea funcional**.

De hecho, de las divulgaciones de la descripción se observa que hay pruebas suficientes sobre la funcionalidad de una gran cantidad de oligonucleótidos que precisamente están incluidos dentro del alcance del capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Por consiguiente, **el efecto técnico de reducción del ARNm de MAPT es creíble en todo el ámbito de las reivindicaciones**. Además, la elección de la región objetivo contra la que se diseñan y se sintetizan los oligonucleótidos de ninguna manera es aleatoria, pues como se evidencia en la solicitud, la elección de la región “A” con los oligonucleótidos antisentido de las SEQ ID NO: 6 a 37 aumenta la probabilidad de obtener compuestos que presenten una reducción notable del ARNm de MAPT.

En línea con lo anterior, la capacidad de reducir eficazmente el ARN mencionado se relaciona con la región a la que se dirige, por lo que **el efecto técnico de la invención no depende únicamente de compuestos específicos con actividades específicas**. En términos generales, del estudio de la invención se corrobora que enfocarse en la región señalada del ARNm de MAPT mejora significativamente la capacidad de sintetizar oligonucleótidos antisentido funcionales y perfectamente capaces de reducir dicho ARN.

Por lo tanto, se rectifica que el efecto sorprendente en la reducción de Tau al dirigirse a la región concreta del ARNm de MAPT **se comparte en todo el ámbito de las reivindicaciones modificadas**. Además, este efecto técnico está respaldado en todo el ámbito de las reivindicaciones, ya que todos los oligonucleótidos antisentido diseñados y probados contra esta región producen una reducción del ARNm de MAPT.

Con base en lo anterior, **realmente no hay enseñanzas por parte de los documentos D1 y D2 que sugieran alguna ventaja de dirigir la producción de oligonucleótidos antisentido específicamente a la región particular del ARNm de**

MAPT empleada en la solicitud, con el ánimo de que se logre reducir la expresión de Tau de la misma manera que se hay logrado en la presente solicitud.

De igual forma, le aclaro al examinador que **la combinación de dichos documentos de ninguna manera permitiría obtener “de manera obvia” los oligonucleótidos antisentido reclamados en la presente solicitud**, ni mucho menos permitiría esperar que dichos oligonucleótidos posean la actividad biológica eficaz que sí se observó, y se demostró de manera más que suficiente, en la presente solicitud.

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.

6. 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 suficiente y completa la invención a proteger junto con la totalidad del ámbito reclamado en las reivindicaciones modificadas.

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.

7. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **19336**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **130 a 133** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1** del presente memorial, constituido por **15 reivindicaciones**.

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

10. 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.

Señora Directora,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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