

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4977 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0015719

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. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2020/0015866, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

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: 38 a 51, y actúan sobre la región diana 39562 a 39593 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 10 de noviembre de 2023, bajo el radicado N° NC2023/0009552.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”.

Oficio N° 4977 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0015719

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 17 no es patentable, toda vez que, se refiere a un método *in vivo* para modular la expresión de Tau en una célula diana que expresa Tau, donde dicho método comprende administrar a la célula un oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16 en una cantidad eficaz.

Adicionalmente, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 18 a 20 no es patentable, toda vez que, se refieren a un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a taupatías, donde el método comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 a un sujeto que tiene o es sensible a la enfermedad.

5. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia la reivindicación 24 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclaman el uso del oligonucleótido antisentido de las reivindicaciones 1 a 13, o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (AD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal (FTD) o FTDP-17.

Adicionalmente, las reivindicaciones 21 a 23 no se consideran patentables, dado que, aunque en un su preámbulo se refieran al oligonucleótido antisentido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, estas no incluyen características técnicas adicionales a las ya referidas en las reivindicaciones precedentes, y en su lugar, reclaman el uso de dicho oligonucleótido, conjugado, sal farmacéutica y/o composición para medicina, o para el tratamiento de una taupatía.

6. De la solicitud de patente

6.1. 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,

- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque, no definen las modificaciones particulares de los oligonucleótidos ni sus posiciones respecto a las SEQ ID NO: 38 a 51. Además, de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 5, los oligonucleótidos

Oficio N° 4977 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0015719

antisentido reclamados en la solicitud presentan un patrón de modificación específico que corresponde a una característica técnica esencial y debería estar incluido en las reivindicaciones señaladas. Se sugiere incluir dichas características técnicas.

- La reivindicación 9 no es clara porque, emplea los términos “CMP ID NO: 49_38, CMP ID NO: 49_51, CMP ID NO: 49_179 y CMP ID NO: 49_189”, para referirse a los compuestos de oligonucleótidos, lo cual corresponde a denominaciones arbitrarias establecidas por el solicitante durante el desarrollo de la invención y, hacen referencia a elementos de la descripción. Se sugiere eliminar estas referencias y definir los compuestos únicamente por sus características técnicas estructurales, es decir mediante su secuencia de nucleótidos, con sus respectivos SEQ ID NO.

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

7. 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]).

8. 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.

8.1. 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 (NC2023/0009552 del 10 de noviembre de 2023) se refiere a: “Un oligonucleótido antisentido que es capaz

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

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

Oficio N° 4977 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0015719

de reducir la expresión de Tau, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 38 a 51". 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, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 38 a 51	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 secuencia de nucleótidos específica que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 38 a 51.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, ya que, las secuencias de nucleótidos referidas para los oligonucleótidos antisentido de la solicitud, comprenden hasta 205 compuestos de oligonucleótidos específicos (CMP ID NO), en particular, la SEQ ID NO: 49 presenta un total de 192 compuestos de oligonucleótidos modificado, todos los cuales, presentan porcentajes de inhibición del ARNm de MAPT *in vitro* variable respecto a cada uno de los compuestos desarrollados (Págs. 115 a 118, Tabla 6, Ej. 2). Adicionalmente, en este punto es importante mencionar que, la solicitud proporciona evidencia mediante pruebas técnicas, de la reducción de la expresión del gen MAPT *in vitro* en células neuronales primarias por parte del compuesto CMP ID NO: 49_189 derivado de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 49, a una concentración inhibitoria media de 11,8 nM (Pág. 120, Tabla 7, Ej. 3). Asimismo, demuestra que los compuestos CMP ID NO: 49_189, 49_38, 49_179, 49_51, 49_124, 49_165, 49_91, 49_52, 49_140, 49_66, 49_142, 49_122, 49_77, 50_1, de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 49 y 50 presentan tolerabilidad sin efectos secundarios y reducción de ARNm de Tau en pruebas *in vivo* en ratones transgénicos que expresan Tau humanizada 3 días y 4 semanas (Pág. 122, Tabla 8, Ej. 4). De igual manera, los compuestos CMP ID NO: 49_38 y 49_189 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: 49_38 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: 49_38 y 49_189 reducen la diana *in vivo* en regiones específicas del cerebro de un ratón con Tau humanizada (ratón hTau) cuatro



Oficio N° 4977 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0015719

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 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 16 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.

9. Conclusión

Oficio N° 4977 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0015719

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016019063	1 a 16	Nivel inventivo
D2	WO2017109679	1 a 16	Nivel inventivo

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° 4977 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0015719

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad						
NC2023/0015719		1°	X	2°		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	21 a 24	Art. 15	-	Art. 20	17 a 20	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 16
Palabras clave utilizadas	Antisense oligonucleotide (oligomers), TAU, microtubule-associated protein Tau (MAPT), SEQ ID NO: 38 – 51, position 39562-39593 of SEQ ID NO: 1 (TAU).
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 16	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
PatBase	WO2017109679	29/06/2017	1 a 16	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
	WO2016019063	04/02/2016	-	-	A
	WO2018064593	05/04/2018	-	-	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			
⁽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 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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.					



Oficio N° 4977 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0015719

“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.	“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: (05/12/2023)	

