

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 20930

Ref. Expediente N° NC2020/0009715

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 5 de agosto de 2020 con el N° NC2020/0009715, por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO QUE ACTÚAN SOBRE ALFA-SINUCLEÍNA, Y USOS DE ESTOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/013255 del 11 de enero de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 901 el 21 de agosto de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 14022 de 22 de agosto de 2023, se requirió a los solicitantes en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0009715 el 16 de noviembre de 2023 respondieron oportunamente el requerimiento formulado y bajo el N° NC2023/0015489 el 16 de noviembre de 2023 presentaron las reivindicaciones 1 a 15 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que respecto a las objeciones realizadas mediante el Oficio N° 14022 de 22 de agosto de 2023, las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado N° NC2023/0015489 del 16 de noviembre de 2023 superan las objeciones por artículo 30 de la Decisión 486 por falta de claridad y sustento porque se ha restringido la materia reclamada la cual corresponde a 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) el cual se encuentra definido por su SEQ ID NO y por las modificaciones de nucleósidos así como por los enlaces internucleósido que presenta lo cual tiene sustento en la descripción, de esta forma se ha definido el oligonucleótido por todas las características técnicas esenciales y el método *in vitro* para inhibir o reducir la expresión de mRNA de SNCA por sus condiciones técnicas esenciales.

Resolución N° 20930

Ref. Expediente N° NC2020/0009715

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado bajo N° NC2023/0015489 del 16 de noviembre de 2023 cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a 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), que difiere de la información del estado de la técnica más cercano US20140005252A1 en que el oligonucleótido de la solicitud 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 β -D-oxi (β -D-LNA) y la letra minúscula es ADN, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende un enlace internucleósido entre cada nucleósido, y en donde el enlace internucleósido comprende un enlace fosforotioato.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que los oligonucleótidos con los diseños ASO-005578, ASO005584, ASO-005597 y ASO-005611 muestran inhibición de la expresión de la proteína SNCA en una línea celular de neuroblastoma humano SK-N-BE y en neuronas primarias aisladas de ratones transgénicos A53T-PAC luego de cultivo *in vitro* con dichos oligonucleótidos, particularmente las reducciones fueron de 56%, 90.23%, 74.43% y 81.02% respectivamente para cada uno de los oligonucleótidos, donde los mismos presentan una potencia IC50 de 0.02, 0.01, 0.02 y 0.10 μ M, respectivamente (Figuras 4 y 5, ejemplos 2A y 2E). Así mismo, los oligonucleótidos presentan tras su administración en ratones WT o transgénicos A53T-PAC, puntajes de tolerabilidad de 0.10, 0.00, 2.10 y 0.80 para los oligonucleótidos ASO-005578, ASO005584, ASO-005597 y ASO-005611, y porcentajes de reducción de la expresión SNCA de 87.45%, 83.95%, 85.21% y 94.82%, respectivamente (ejemplo 4, figura 6). Además, los oligonucleótidos ASO-005578 y ASO005584 tienen tolerancia en *Macaca fascicularis*, dado que, no presentan efectos adversos tras su administración (Pág. 98, ejemplo 5) y muestran una reducción significativa de los niveles de mRNA de SNCA en todos los tejidos cerebrales analizados 2 semanas después de la administración, particularmente ASO-005578 indujo reducciones de 75 %, 32 %, 65 %, 69 %, 98 % y 98% en el bulbo raquídeo, núcleo caudado y putamen, protuberancia, cerebelo, médula espinal lumbar y corteza frontal, respectivamente, en tanto que, ASO-005584 indujo reducciones de 59%, 45%, 61%, 57%, 97% y 88% en el bulbo raquídeo, núcleo caudado y putamen, protuberancia, cerebelo, médula espinal lumbar y corteza frontal, respectivamente (Figura 18A y Tabla 9).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 15 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0009715 el 3 de enero de 2023 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se

Resolución N° 20930

Ref. Expediente N° NC2020/0009715

modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera:
“OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO COMPLEMENTARIO A UNA SECUENCIA DE
ÁCIDO NUCLEICO DENTRO DE UN TRANSCRIPTO DE ALFA-SINUCLÉINA (SNCA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO COMPLEMENTARIO A UNA SECUENCIA DE
ÁCIDO NUCLEICO DENTRO DE UN TRANSCRIPTO DE ALFA-SINUCLÉINA (SNCA)”**

Clasificación IPC: C12N 15/113, C07K 14/47.

Reivindicaciones: 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el No NC2023/0015489 el 16 de noviembre de 2023, de acuerdo con el Anexo No. 1

Titulares: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S.

Direcciones: ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD, PRINCETON 08543 NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y FREMTIDSVEJ 3 2970 HORSHØLM, DINAMARCA.

Inventores: Annapurna PENDRI, Ivar M. MCDONALD, Richard E. OLSON, Peter HAGEDORN, Angela M. CACACE, Nino DEVIDZE, James K. LOY, Carl J. BALDICK, Marianne Lerbech JENSEN y Jere E. MEREDITH JR.

Prioridad N° 12/01/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/616,994

Solicitud internacional N°: PCT/US2019/013255

Fecha: 11 de enero de 2019.

Vigente desde: 11 de enero de 2019

Hasta: 11 de enero de 2039.

ARTÍCULO 2: Los titulares tendrán los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S advirtiéndolo

Resolución N° 20930

Ref. Expediente N° NC2020/0009715

que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 26 de abril de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.04.26
23:01:27 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 20930

Ref. Expediente N° NC2020/0009715

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

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

2. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos es:

i. OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNacs OxyAs OxyMCs DNAas OxyMCs OxyT (ASO-005578);

ii. OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs OxyAs DNacs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-005584);

iii. OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-005597); o

IV. OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas DNacs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-005611);

en donde OxyA, OxyT y Oxy MC son adenina beta D-oxi-LNA, timina beta D-oxi-LNA y metilcitosina beta D-oxi-LNA, respectivamente, en donde DNAt, DNac y DNAa son timina ADN, citosina ADN y adenina ADN, respectivamente, y en los que s es un enlace fosforotioato entre dos nucleótidos.

3. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el transcripto de SNCA comprende la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1.

4. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

(i) el oligonucleótido antisentido reduce la expresión de mRNA de SNCA en una célula en 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % en comparación con una célula no expuesta al oligonucleótido antisentido; y/o

(ii) el oligonucleótido antisentido reduce la expresión de la proteína SNCA en una célula en 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % en comparación con una célula no expuesta al oligonucleótido antisentido.

5. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el enlace internucleósido comprende un enlace de fosfato modificado estereodefinido.

6. Un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el oligonucleótido antisentido se une de manera covalente a una porción no nucleótido o no polinucleótido.

Resolución N° 20930

Ref. Expediente N° NC2020/0009715

7. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la porción no nucleótido o no polinucleótido comprende una proteína, una cadena de ácidos grasos, un residuo de azúcar, una glucoproteína, un polímero o cualquier combinación de estos.

8. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o el conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que también comprende un agente terapéutico.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente terapéutico es un antagonista de alfa-sinucleína.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el antagonista de alfa-sinucleína es un anticuerpo anti-alfa-sinucleína o un fragmento de este.

12. Un kit que comprende el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o el conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11.

13. Un método para inhibir o reducir la expresión de mARN de SNCA o la expresión de la proteína SNCA en una célula in vitro, en donde el método comprende contactar la célula que expresa mARN de SNCA o proteína SNCA in vitro con el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a una concentración entre 0,04 nM y 400 µM, y

en donde la expresión de mARN de SNCA o la expresión de la proteína SNCA en la célula se inhibe o se reduce después del contacto.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde:

(i) la expresión de mARN de SNCA se reduce en 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % después del contacto en comparación con una célula no expuesta al oligonucleótido antisentido; y/o

(ii) la expresión de la proteína SNCA se reduce en 60 %, 70 %, 80 % o 90 % después del contacto en comparación con una célula no expuesta al oligonucleótido antisentido.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, en donde la célula es una neurona.