

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

Por la cual se deniega 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 16 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0015866, por F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “OLIGONUCLEÓTIDOS PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DE TAU”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2019/067799 del 3 de julio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 914 el 31 de diciembre de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0015866 el 20 de febrero de 2024 respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó 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 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 el N° NC2020/0015866 el 20 de febrero de 2024 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

pre-ARNm de MAPT humana (SEQ ID NO: 1).

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras, porque no definen las modificaciones de nucleótidos 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.

Descripción

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

(...) e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y, (...)”

De acuerdo a lo anterior, esta Oficina informa que:

La descripción no divulga de manera suficientemente completa, mediante pruebas técnicas, que los oligonucleótidos antisentido (ASO) de las SEQ ID NO: 6 a 37, y todos sus posibles compuestos derivados, obtenidos a partir de la modificación aleatoria de nucleótidos, 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.

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:

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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]).

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.

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 (NC2020/0015866 del 20 de febrero de 2024) 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, 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”*. 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 complementario 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

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



Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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 es 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: 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 un 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: 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 00102]) ya habían sido divulgados en el documento D2 que, además, enseña oligonucleótidos antisentido que tienen entre 12 a

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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-dimetiloaminoetiloetoxietilo (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 antisentido comprenden 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 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.

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

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2020/0015866 de 20 de febrero de 2024, cumplen con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486 y no amplían la materia originalmente divulgada.

Ahora bien, en lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por Artículo 30 del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“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 (...)

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.

(...)

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.

(...) 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.”

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.

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, tal y como se mencionó en el Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023, la falta de claridad aún continúa siendo pertinente sobre el capítulo reivindicatorio modificado radicado el 20 de febrero de 2024 bajo el N° NC2020/0015866, en la medida que, la solicitud se refiere a un oligonucleótido antisentido (ASO) que comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 a 37; sin embargo, no define las modificaciones de nucleósidos particulares que presentan los ASO reclamados. Además, teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción, los oligonucleótidos de la invención presentan un patrón de modificación específico (Tabla 5), denominado diseño de oligonucleótido, que le confieren aumento a la resistencia a nucleasas, aumento de la afinidad de fijación al ácido nucleico diana y la capacidad de reclutar RNasa H (Pág. 65, Líneas 31 a 36, Págs. 66 a 67). Por lo tanto, definir el patrón de modificación de nucleósidos corresponde a una característica técnica esencial de la invención, y no como lo refiere el solicitante a una característica opcional.

Además, prueba de la importancia del patrón de modificación es el disclaimer incluido, relacionado con un oligonucleótido antisentido CTTTaatttaatcaCtCAT cuya secuencia es la SEQ ID NO: 9, 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, reforzando así la necesidad de definir claramente las modificaciones nucleotídicas presentes en los oligonucleótidos reclamados, destacando que estas características no son opcionales, sino cruciales para la identificación y funcionalidad de los oligonucleótidos antisentido en el contexto de la presente invención.

Finalmente, es importante resaltar que, una reivindicación independiente debe ser clara y autosuficiente, conteniendo todas las características técnicas esenciales tanto funcionales como estructurales de la materia reclamada, esto con el fin de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por Artículo 28 del capítulo descriptivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“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.

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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 (...)

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."

De lo anterior, esta oficina se permite reiterar que, tal y como se mencionó en el Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023, la descripción no divulga de manera suficientemente completa, mediante pruebas técnicas, que cualquier oligonucleótido seleccionado de la SEQ ID NO: 6 a 37 inhiba el ARNm de MAPT *in vitro*, y mucho menos que secuencias que comprendan cualquiera de las SEQ ID NO: 6 a 37 sin ningún tipo de modificación puedan reducir la expresión de Tau. Lo anterior, porque 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 un porcentaje de inhibición del ARNm de MAPT que varía entre bajo, medio y alto para compuestos derivados de la misma secuencia de

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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).

Aunado a lo anterior, al no definirse las modificaciones de nucleósidos puntuales para cada secuencia, se abarca 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. Adicionalmente, esta definición comprendería fragmentos de la hebra complementaria del gen Tau que no se consideran una invención porque la reivindicación no se restringe a oligonucleótidos que estén modificados.

Además, contrario a lo mencionado por el solicitante, no es deber de la persona con conocimientos técnicos en el arte proporcionar evidencia que respalde la funcionalidad de la materia reclamada, el deber de suministrar dichas pruebas es del solicitante, con el fin de describir de forma suficientemente clara y completa la invención.

En consecuencia, la materia reivindicada tiene un alcance amplio y las modalidades preferidas o realizaciones alternativas no son suficientes para cubrir la materia abarcada dentro del alcance de las reivindicaciones, por lo que, de acuerdo con lo dispuesto en el Artículo 28 de la Decisión 486 la descripción no es suficiente.

Ahora, con relación a que las objeciones a la descripción quedan superadas porque cumplen con lo dispuesto en el Artículo 34 de la Decisión 486, se aclara que, las objeciones planteadas a la descripción en los Oficios N° 6458 de 18 de abril de 2023 y N° 19336 de 22 de noviembre de 2023 corresponden al incumplimiento de lo dispuesto en el Artículo 28 literal e) de la Decisión 486, dado que, la descripción no cumple con el requisito de suficiencia, por lo tanto, dicha afirmación no es pertinente en este contexto.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de la solicitud en donde manifestó que: *“(...) 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

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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."

Al respecto, esta Oficina se permite indicar que las objeciones por falta de Nivel Inventivo planteadas en el Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023 se mantienen, dado que, las reivindicaciones radicadas bajo el N° NC2020/0015866 el 20 de febrero de 2024, incluyen en su alcance 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

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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 es 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-dimetiloaminoetilo (2'-O-DMAEOE) y 2'-O-N-metiloacetamido (2'-O-NMA) (Pág. 2, Párr. [006]). Además, tanto los oligonucleótidos divulgados en D1 como los divulgados en D2 reducen la expresión de Tau (Tablas 3 a 7 de D1 y Tablas 2 a 17 de D2), por lo que, dirigir oligonucleótidos a otras regiones del gen no le confiere nivel inventivo a la materia reclamada.

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.

Adicionalmente, es importante recalcar que, los efectos técnicos producidos por compuestos de oligonucleótidos puntuales, probados mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* y que demostraron su capacidad de reducir la expresión del gen MAPT y así reducir el ARNm de Tau, es dependiente de sus características técnicas esenciales estructurales con sus modificaciones de nucleótidos puntuales, y no de su método de producción o de la secuencia base sin modificar.

Finalmente, con relación a la petición del solicitante en donde menciona que: *“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”*.

Esta Oficina aclara que, ya se han realizado dos exámenes de patentabilidad, por tal razón, no considera necesario realizar un tercer examen de patentabilidad en vista de que, no se presentó una modificación sustancial al capítulo reivindicatorio, ni tampoco el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad; adicionalmente, los documentos citados en el Oficio N° 19336 de 22 de noviembre de 2023 continúan siendo el estado de la técnica más pertinente que desvirtúa el nivel inventivo del objeto de la presente solicitud y, el solicitante ya ha tenido la oportunidad de exponer sus argumentos con respecto a dichas anterioridades.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0015866 el 17 de julio de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: **“OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA TAU ASOCIADA A LOS MICROTÚBULOS (MAPT)”**.

Resolución N° 24944

Ref. Expediente N° NC2020/0015866

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la 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:

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

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG advirtiéndole 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 20 de mayo de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.05.20
23:03:24 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.