

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 de presentación No. NC2023/0011363.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 12 de febrero de 2024 y a mi solicitud de plazo del 17 de abril de 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **2398** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, y el título y el nivel inventivo de la solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

El examinador indica que el título de la solicitud no refleja la materia divulgada en la descripción y las reivindicaciones.

Siguiendo la sugerencia del Examinador, el título de la solicitud se modificó de la siguiente manera:

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

Teniendo en cuenta que este título refleja adecuadamente el objeto de la presente solicitud, la objeción al respecto puede considerarse superada.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

**4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio.**

Por otro lado, me permito indicar que es deseo del Solicitante presentar una **modificación al capítulo reivindicatorio** actualmente presentado, con el fin de superar

las objeciones planteadas por el Señor Examinador en su concepto técnico. Las modificaciones realizadas se resumen a continuación:

- Se incorporó en la **reivindicación 1** actualmente presentada la característica de la reivindicación 7, relacionada con la capacidad de reclutar RNasa H del oligonucleótido reclamada.
- Se eliminó la referencia a *CMP ID NO* de las **reivindicaciones 9 a 12** actualmente presentadas.
- Se ajustó la numeración y dependencia de las **reivindicaciones 8 a 16**, tal que ahora corresponden a las **reivindicaciones 7 a 15**.

En este sentido, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **15 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa al objeto de la invención y se encuentran plenamente suportadas por la descripción, dando cumplimiento a las disposiciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000.

## 4.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

A este respecto, el Señor Examinador realiza la siguiente observación:

- *La reivindicación 1 no es clara porque, no define las modificaciones particulares de los oligonucleótidos ni sus posiciones respecto a las SEQ ID NO: 52 a 65. 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 relación con esta objeción, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, toda vez que las secuencias proporcionadas proporcionan la caracterización estructural suficiente que se requiere para distinguir la materia reclamada de lo conocido en el estado del arte, así como su función de modulación de MAPT.

Específicamente, la reivindicación 1 actualmente presentada caracteriza los oligonucleótidos reclamados en términos de las secuencias de SEQ ID NO: 52 a 65, la cual sería entendida de manera clara por la persona versada en la materia, y que, a pesar del número amplio de modificaciones que dichas secuencias pueden presentar, este hecho no afecta la claridad de la reivindicación al ser suficiente con contar con las secuencias de las moléculas para asociarla con el efecto asociado a las mismas.

Aunado a esto, y contrario a lo afirmado por el examinador frente a la calidad de las modificaciones de las secuencias como características esenciales, me permito aclarar que ninguna modificación específica o posición de la misma es esencial para la invención. En este sentido, las modificaciones y sus posiciones pueden variar dentro de las secuencias reclamadas y producir oligonucleótidos antisentido funcionales; asimismo, las secuencias de oligonucleótidos reclamadas pueden tener una función moduladora de los niveles de ARNm de Tau sin necesidad de que la secuencia exhiba modificaciones. Las modificaciones presentadas en la solicitud solo denotan la posibilidad de que se encuentren presentes modificaciones en la secuencia, sin que esto implique que el efecto técnico de la invención se restrinja a dichas modificaciones específicas.

Así las cosas, solicitar una restricción a determinadas modificaciones limitaría de manera indebida el alcance de la solicitud y no sería consistente con la contribución técnica de la invención, la cual se centra en las secuencias de los oligonucleótidos reclamadas, las cuales se dirigen con un alto chance de éxito a regiones específicas de Tau.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito reiterar que la materia reclamada, tal como se describe en la reivindicación 1 actualmente presentada, es clara, por lo que solicito atentamente que se retire esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 9 a 12 no son claras porque, incluyen los términos: 'CMP ID NO: 53\_1', 'CMP ID NO: 56\_1' y 'CMP ID NO: 62\_1', los cuales corresponden a denominaciones arbitrarias establecidas por el solicitante durante el desarrollo de la invención y hacen referencia a elementos de la descripción. Se sugiere eliminar dichos términos y definir los oligonucleótidos antisentido únicamente por la secuencia de nucleótidos con sus respectivos SEQ ID NO."*

Al respecto, por favor note que las reivindicaciones objetadas fueron modificadas para retirar las denominaciones arbitrarias, por lo que esta objeción queda superada.

Teniendo en cuenta los argumentos expuestos anteriormente, el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones del Examinador y, por tanto, cumple plenamente con lo dispuesto en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

## 5. NIVEL INVENTIVO

El examinador afirma que la invención reclamada carece de nivel inventivo con base en el contenido de los documentos WO2016019063 (**D1**) y WO2017109679 (**D2**).

Al respecto, el examinador asegura que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga oligonucleótidos modificados que comprenden entre 10 y 30 nucleósidos unidos, cuya secuencia es complementaria a uniones intrón/exón, exón/intrón, o sitio de corte y empalme de un transcrito de Tau, difiriendo de la materia reclamada en las secuencias que la definen, sin que sea posible identificar un efecto técnico asociado a dicha diferencia al no encontrar un efecto reportado para toda la materia cubierta.

No obstante, el examinador señala que el documento D2 proporciona métodos para la síntesis, purificación y análisis de oligonucleótidos, por lo que la persona versada en la materia se vería inclinada a emplear dichos métodos para obtener oligonucleótidos con el mismo blanco de los divulgados en D1 y, por ende, obtener la materia reclamada de manera obvia.

En vista de las objeciones antes mencionadas, me permito presenta los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por el Examinador no enseñan, sugieren ni anticipan la invención reivindicada.

***Las moléculas de D1 no se dirigen a la misma región de los oligonucleótidos reclamados***

Con respecto al documento D1, me permito señalar en primer lugar que existen diferencias adicionales a las señaladas frente a la invención reclamada. Así, el examinador señala que los compuestos antisentido en dicho documento son complementarios con una unión intrón/exón o exón/intrón, o a un sitio de modulación de corte y empalme del transcrito de Tau; no obstante, los oligonucleótidos antisentido de la invención se unen a una región intrónica del preARNm de MAPT, lo cual implica una reducción efectiva de ARNm de MAPT.

La relevancia del sitio de unión de los oligonucleótidos antisentido de la invención radica en su capacidad de reducir eficazmente el ARNm de MAPT. En este sentido, el efecto técnico de la invención no reside únicamente en los compuestos específicos con actividades específicas, sino en su capacidad de unirse a la región de interés que fuesen capaces de reducir el ARNm de MAPT.

Así pues, **la secuencia de los oligonucleótidos es la característica técnica esencial que permite establecer el sitio de unión al blanco de interés**, por lo que es claro que el alcance de protección de la presente solicitud debe dirigirse a dicha característica, tal como lo consigna la reivindicación 1, sin que sea necesario realizar limitaciones adicionales, menos aún sobre modificaciones específicas que puedan presentar dichas secuencias.

Teniendo en cuenta lo anterior, al revisar D1, es evidente que este documento no enseña o sugiere moléculas complementarias a esta región específica del ARNm de Tau para la producción de oligonucleótidos antisentido que reducen la expresión de Tau, tal como los reclama la presente solicitud.

## ***D1 está dirigido a un objetivo diferente***

Adicional a lo anterior, me permito señalar que el objetivo de las moléculas de D1 es diferente al de la invención reivindicada. Al respecto, D1 indica que el objeto de la invención descrito se dirige a proporcionar oligonucleótidos que no recluten la ARNasa H para mediar en la degradación (D1, pág. 38, lín. 22-35). En contraste, los oligonucleótidos reclamados en la reivindicación 1 son capaces de reclutar ARNasa H, tal como se describe en el capítulo reivindicatorio modificado.

Particularmente, en la página 39, líneas 11 a 13 de D1 se describe el efecto de las modificaciones de 2'-MOE al prevenir la degradación por ARNasa H, y en los ejemplos 1 y 2 de dicho documento se presentan oligonucleótidos que están uniformemente modificados con 2'-MOE, los cuales muestran el efecto asociado a dichas modificaciones. Por lo tanto, D1 se dirige específicamente a oligonucleótidos uniformemente modificados con 2'-MOE que presentan modificaciones para no reclutar ARNasa H.

Así pues, al no dirigirse a un mismo objetivo, la persona versada en la materia no tiene ninguna motivación para eliminar las modificaciones de 2'-MOE descritas en este documento o generar oligonucleótidos que recluten la ARNasa H, tal como se reclaman en la presente solicitud. Para llegar a la invención tal como se reivindica, la persona versada en la materia tendría que realizar dos cambios sustanciales en los oligonucleótidos de D1:

1. Decidir apuntar a una región completamente diferente del ARN MAPT; y
2. Decidir eliminar las modificaciones uniformes del 2'-MOE.

La persona versada en la materia no haría ninguno de estos cambios basándose en las enseñanzas de D1, y mucho menos haría ambos cambios simultáneamente, al no estar sugeridos en ninguna parte de dicho documento, por lo que no resultaría obvio realizar dichos cambios, que lo alejan de lo divulgado en este documento, es decir, moléculas dirigidas a los límites exón/intrón o intrón/exón del ARN con modificaciones uniformes de 2'-MOE que previenen el reclutamiento de RNasa H.

## ***El documento D2 no proporciona las enseñanzas necesarias para que, en combinación con D1, se obtenga la presente invención***

Ya habiendo señalado las diferencias entre la invención y D1, me permito señalar que las enseñanzas de D2 no son suficientes para cubrir dichas diferencias. Al respecto, si bien

D2 enseña oligonucleótidos antisentido complementarios a una secuencia que codifica Tau, este no enseña la misma región blanco a la que se dirigen los oligonucleótidos reclamados, menos aún el efecto técnico o ventaja alcanzados con dicha característica particular de la invención.

Asimismo, el documento D2 tampoco menciona la capacidad de reclutar la RNasa para lograr su actividad. En su lugar, al igual que D1, menciona la presencia de un elemento adicional (en este caso, menciona bloqueadores estéricos) que dificultan la unión de la RNasa H (D2, párr. [0078]), por lo que también diferiría de la invención en el objetivo que persiguen.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es claro que a la persona versada en la materia no se le ocurriría diseñar oligonucleótidos antisentido contra la región del preARNm de MAPT que recluta RNasa H, tal como lo reclama la presente solicitud, por lo que la materia descrita en el capítulo reivindicatorio no sería obvia y, por ende, gozaría de nivel inventivo a la luz de los documentos del estado del arte previo citados.

En vista de lo anterior, se ha demostrado que la materia reclamada sí cumple con el artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000, por lo que solicito atentamente que se retiren todas las objeciones a este respecto.

## 6. **CONCLUSIÓN**

Para concluir, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado es completamente claro, conciso y debidamente sustentado en la descripción al definir los oligonucleótidos antisentido que inhiben la expresión de Tau, por lo que cumple plenamente con la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, y en vista de los argumentos presentados respecto de los documentos citados por el Examinador, se estableció de manera incontrovertible que los oligonucleótidos antisentido objeto de la solicitud en estudio cumplen con el requisito de nivel inventivo, demostrando así de manera irrefutable la patentabilidad de esta solicitud.

## 7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **2398** o considere necesario realizar un nuevo estudio de patentabilidad a la luz de las modificaciones y argumentos aquí presentados, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para la realización del pago por concepto del nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **130 a 132** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **15 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

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.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **[notificacionespatentes@lloredacamacho.com](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)**