

Señora

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.-Número NC2023/0015719.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 11 de marzo, y a mi solicitud de plazo del 17 de abril de 2024.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el examinador en el concepto técnico correspondiente al Oficio N° **4977** en relación con materia no patentable, la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos 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. EL OBJETO DE LA INVENCION

En primer lugar, el objeto de la invención, como fue interpretado por el examinador, es *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 la cual se proporcionan los oligonucleótidos antisentido (ASO) reclamados. Me gustaría resaltar que esta interpretación es muy restringida, teniendo en cuenta que el problema técnico que pretende resolver la presente invención no abarca solamente una naturaleza terapéutica, sino que además se proporcionan ASOs capaces de inhibir o regular negativamente el ARNm de MAPT, y por tanto, la proteína Tau.

En este sentido, los ASO de la invención tienen, además de sus aplicaciones terapéuticas, múltiples aplicaciones in vitro, como es el caso del estudio de la función de MAPT/Tau, o la patología de tauopatías variadas.

4. MODIFICACIÓN AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

El capítulo reivindicatorio fue modificado como se explica a continuación:

- En la **reivindicación 1** actualmente presentada se incluyó la materia de la reivindicación 7 actualmente presentada, la cual fue eliminada.
- Se eliminaron las referencias CMP ID NO de la **reivindicación 8** modificada.
- Se eliminó la expresión "*in vivo* o" de la **reivindicación 16** modificada.

- Las **reivindicaciones 18 a 24** actualmente presentadas fueron eliminadas.
- La numeración y las dependencias de las reivindicaciones afectadas fueron debidamente ajustadas.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **16 reivindicaciones**, que son claras, concisas y tienen pleno sustento en las enseñanzas de la descripción, y no representan ampliación alguna de la materia, cumpliendo así con los requisitos del artículo 34 de la Decisión Andina 486.

5. OBJECIONES A LAS REIVINDICACIONES

5.1 Materia no patentable

Con respecto a materia exceptuada de patentabilidad, el examinador realiza las siguientes objeciones:

- El examinador señala que la reivindicación 17 no es patentable, puesto que se refiere a un método *in vivo* para modular la expresión de Tau en una célula diana que expresa Tau. Señala adicionalmente que las reivindicaciones 18 a 20 no son patentables porque se refieren a un método de tratamiento.

Atendiendo esta observación, la reivindicación 17 actualmente presentada (correspondiente a la reivindicación 16 modificada), ahora se refiere a un método *in vitro* para modular la expresión de Tau en una célula diana que expresa Tau. Por su parte, las reivindicaciones 18 a 20 actualmente presentadas fueron eliminadas.

- El examinador indica que las reivindicaciones 21 a 24 no son patentables, puesto que se refieren a un uso del oligonucleótido antisentido (ASO) o el conjugado reclamados.

Con respecto a esta observación, es de resaltar que las reivindicaciones 21 a 24 actualmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Teniendo en cuenta lo anterior, el capítulo reivindicatorio *no* contiene materia exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo dispuesto en los artículos 14 y 20 de la Decisión Andina 486.

5.2 Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Ahora bien, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, el examinador realiza las siguientes objeciones:

- *"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*

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”.

En este aspecto, manifiesto mi desacuerdo con la posición del examinador, resaltando que las reivindicaciones 1 y 2 son claras, considerando que las secuencias definidas en dichas reivindicaciones representan una caracterización estructural suficiente para diferenciar a la invención reivindicada del estado del arte.

En este sentido, es relevante mencionar que para la persona versada en la materia es claro el significado de la expresión “*el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 38 a 51*”, teniendo en cuenta que la solicitud proporciona una lista específica de secuencias de las cuales se puede elegir, y que son claras en vista de las enseñanzas de la descripción (ver, por ejemplo, la tabla 5, o el listado de secuencias proporcionado).

Adicionalmente, es importante recalcar que las modificaciones específicas de estas secuencias *no son esenciales para la invención*, puesto que un ASO como el reclamado en la reivindicación 1 puede no contener modificaciones en sus SEQ ID NO: 38 a 51, como también puede contener determinadas modificaciones en dichas secuencias. Además, las modificaciones pueden ser variadas dentro de estas secuencias para producir ASOs funcionales, como se muestra en los ejemplos de la solicitud, en los cuales se prueban diferentes compuestos que tienen como base la misma secuencia, variando en su patrón de modificación. De esta manera, destaco que proporcionar las secuencias base específicas en la reivindicación es suficiente para que una persona versada en la materia asocie el efecto técnico mostrado en la descripción con todas ellas.

Teniendo en cuenta lo anterior, definir compuestos específicos en la reivindicación 1, como lo sugiere el examinador, sería restringir de manera indebida el alcance reclamado, y no sería consistente con la contribución a la técnica, centrada en el hecho de las secuencias de ASO reclamadas se dirigen a ciertas regiones de Tau (correspondientes a regiones complementarias a las SEQ ID NO: 38 a 51), con una probabilidad de éxito mucho mayor que con respecto a otras regiones.

En conexión con lo anterior, se destaca que una persona versada en la técnica encontraría clara la reivindicación 1, y, por tanto, la reivindicación 2, pues sabría determinar si una secuencia es de las SEQ ID NO: 38 a 51, independientemente de las modificaciones, presentes o no, en estas secuencias. Esto es relevante teniendo en cuenta, por ejemplo, las reivindicaciones 3 a 7 actualmente presentadas, pues le indican a esta persona que en la reivindicación 1 se comprenden varias modificaciones.

- “*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 este aspecto, resalto que las denominaciones indicadas por el examinador fueron eliminadas de la reivindicación 9 actualmente presentada (correspondiente a la reivindicación 8 modificada), por lo que la presente objeción puede considerarse superada.

Teniendo en cuenta lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado cumple plenamente con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

6. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el examinador considera que la reivindicación **1**, y sus reivindicaciones dependientes **2 a 16** no son inventivas a la luz de **D1** "Compositions and methods for modulating Tau expression" (WO2016019063) y **D2** "Compositions and methods for decreasing Tau expression" (WO2017109679).

En este aspecto, el examinador declara que D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que divulga un compuesto antisentido que comprende oligonucleótidos modificados de 10 a 30 nucleósidos unidos, y que tienen una secuencia complementaria a una unión intrón/exón o exón/intrón, o un sitio de modulación de corte y empalme de un transcrito de Tau.

Señala además que la diferencia entre la invención y el ASO divulgado en D1 consiste en las secuencias que lo definen, sin encontrar un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que no observa un efecto reportado para todo el alcance reclamado.

En relación con lo anterior, el examinador afirma que D2 divulga métodos de síntesis, purificación y análisis de ASOs, por lo cual, el examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a emplear las técnicas de D2 para obtener oligonucleótidos como los de D1, obteniendo de manera obvia la invención de la reivindicación 1. Adicionalmente, afirma que las reivindicaciones 2 a 16 no contribuyen al nivel inventivo de la reivindicación 1, por lo que también las considera obvias.

No obstante, **los documentos D1 y D2, solos o en combinación no divulgan, ni sugieren las características de la invención**, teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

En primer lugar, resalto que la reivindicación 1 fue modificada, de tal manera que describe lo siguiente:

Un oligonucleótido antisentido que es capaz 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, y en donde el oligonucleótido es capaz de reclutar RNasa H.

Donde la característica subrayada *no está sugerida o anticipada* por D1.

D1 se dirige a un propósito diferente.

En relación con lo anterior, sobre las enseñanzas del documento D1, es importante señalar que en la página 38 (líneas 22-35), D1 tiene como objeto proporcionar ASOs que no recluten ARNasa H para mediar la degradación. Por el contrario, como se mencionó antes, **los oligonucleótidos antisentido de la presente solicitud son capaces de reclutar ARNasa H.**

En este aspecto, D1 describe el efecto de las modificaciones de 2'-MOE (Pág. 39, lín.11-13), las cuales previenen la degradación por ARNasa H. Además, en los ejemplos 1 y 2 de este documento, se muestran oligonucleótidos modificados en 2'-MOE de manera uniforme. De este modo, D1 se dirige específicamente a oligonucleótidos modificados uniformemente en 2'-MOE, los cuales son modificados con el fin de no reclutar ARNasa H.

Adicional a lo anterior, es de recalcar que este divulga ASOs que tienen *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*, como indica el examinador. En este sentido, el objeto de D1 es el de modular el corte y empalme de ARN de MAPT empleando los ASO, lo cual constituye un propósito diferente al de la invención. De este modo, como se puede observar en la Tabla 1 de D1, los ASO divulgados se dirigen bien sea al sitio de empalme, o bien al extremo 5', o al extremo 3' del intrón, muy cerca del sitio de empalme.

De hecho, al observar los datos de la Tabla 5 de D1, es notable que a medida que el blanco se aleja de los sitios de corte y empalme, *la reducción de Tau disminuye*, es decir, los compuestos disminuyen su efectividad.

En contraste, los ASO reclamados en la presente solicitud, es decir los de las SEQ ID NOs: 38 a 51, tal como se reclaman, se unen a una **región intrónica** del preARNm de MAPT, lo que implica una reducción efectiva de ARNm de MAPT. Esto se puede observar en la Figura 1, y en la Tabla 1 de la presente solicitud, donde se puede notar que los ASO reclamados se dirigen a la región B de dicho preARNm, la cual se localiza distante de los límites intrón/exón, y no hay indicación de que sea un sitio de corte y empalme.

La elección de una región blanco no es arbitraria.

Adicional a lo anterior, se remarca que la capacidad de reducción efectiva de ARNm de MAPT depende de dicha región blanco. 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 fuese capaz de reducir el ARNm de MAPT.

Así, la invención demuestra que tener como blanco la región B del ARNm de MAPT *mejora la capacidad* de generar ASOs funcionales capaces de reducir dicho ARNm. Por el contrario, D1 no enseña, ni sugiere ventaja alguna de seleccionar esta región en particular.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia no tendría motivación alguna para realizar las modificaciones de 2'-MOE divulgadas en D1, pues resulta contraria a la característica de los ASO reclamada en la invención, ni se vería motivada a elegir como blanco una región intrónica, alejada de los sitios de corte y empalme, considerando que los resultados del documento citado muestran el efecto contrario al deseado por dicha persona.

Por lo tanto, para obtener la invención tal como se reclama en la presente solicitud, dicha persona tendría que realizar dos modificaciones sustanciales a los oligonucleótidos divulgado en D1, así:

1. Decidir elegir como blanco una región completamente diferente de la reclamada del ARN de MAPT, la cual se enseña en D1 como efectiva; y
2. Decidir eliminar las modificaciones uniformes de 2'-MOE, empleadas a lo largo de D1.

En consecuencia, es claro que la persona versada en la materia no haría ninguno de estos cambios por separado, ni en simultáneo, dado que las características reclamadas son de hecho *contrarias* a las enseñanzas de este documento, por lo que la invención *no es obvia* en vista de D1.

De la misma forma, es de resaltar que **D2 no subsana las ya descritas diferencias**, pues este documento tampoco enseña o sugiere la capacidad de reclutar ARNasa H para conseguir su actividad. En cambio, este menciona ASOs que son bloqueadores estéricos con modificaciones en 2' que dificultan la unión con ARNasa H (párr. [0076] - [0078] de D2). Por lo tanto, este documento también resultaría alejando a la persona versada en la materia de obtener oligonucleótidos antisentido tal como se reclaman en la presente solicitud.

La presente invención sí demuestra un efecto técnico inesperado en vista del arte previo citado.

Sumado a todo lo anterior, resalto que, en el Ejemplo 1 se describe el cribado in vitro de 807 ASOs que actúan sobre intrones de MAPT, de los cuales, son diseñados y sintetizados al menos un ASO de cada una de las secuencias SEQ ID NOs: 38 a 51. La Figura 1 muestra la reducción en el ARNm de MAPT lograda por todos los 807 ASO, indicando tres regiones, A, B y C, en el ácido nucleico diana de MAPT. Estas regiones tienen una alta prevalencia de ASOs que reducen la diana a 40% o menos, en comparación con el control (100%) (Pág. 103-105 de la descripción).

Adicionalmente, es notable que la ausencia de evidencia para cada ASO específico cubierto por el alcance de las reivindicaciones no puede considerarse como evidencia de que dicho ASO *no funcionaría*, teniendo en cuenta que, por definición, las reivindicaciones modificadas no incluyen oligonucleótidos *no funcionales*, pues se definen explícitamente como oligonucleótidos capaces de reducir la expresión de Tau y reclutar ARNasa H.

De esta manera, la secuencia de los oligonucleótidos, que se reclama en términos de su SEQ ID NO, 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 define la reivindicación 1, sin que sea necesario realizar limitaciones adicionales, menos aún sobre modificaciones específicas que puedan presentar dichas secuencias.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, manifiesto que el objeto de la reivindicación 1, y sus reivindicaciones dependientes 2 a 16 del capítulo reivindicatorio modificado, sí es inventivo, cumpliendo con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de 200, y la presente objeción se puede dar por superada.

7. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **4977**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, presento:

- Copia de las páginas 130 a 133 que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado mencionado en el numeral **4.** del presente memorial, constituido por **16 reivindicaciones**.

9. Adicional a esto, informo que los pagos correspondientes a las modificaciones realizadas se realizaron 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.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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