

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2016/0002745
Asunto: Solicitud de patente para: **"ÁCIDO NUCLEICO ANTISENTIDO"**
Solicitante: NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY,
 NIPPON SHINYAKU CO., LTD.
Fecha de solicitud: 06 de diciembre de 2016

RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 12163.

I. CAPÍTULO I O II

Con el fin de aclarar la objeción del examinador, en cuanto a que el Capítulo Reivindicatorio presentado no corresponde a la solicitud internacional, anexamos el capítulo reivindicatorio original (conformado por 21 reivindicaciones), el IPRP Capítulo II – junto con su traducción al español, y el pliego reivindicatorio modificado en fase internacional (conformado por 19 reivindicaciones).

II. MODIFICACIONES PRESENTADAS

Presentamos nuevamente el pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones, junto con el IPRP Capítulo II, como prueba de que este capítulo reivindicatorio se presentó en fase internacional.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

**III. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE
REIVINDICACIONES**

Presento junto con este escrito el comprobante de pago de tasa adicional para el estudio de 9 reivindicaciones adicionales.

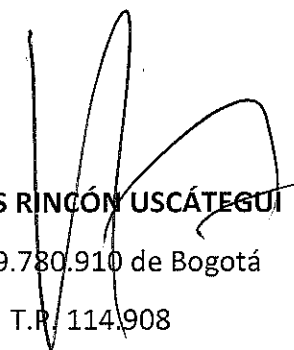
IV. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

V. ANEXOS

1. Pliego reivindicatorio original, conformado por 21 reivindicaciones;
2. Nuevo pliego reivindicatorio presentado en fase internacional, conformado por 19 reivindicaciones;
3. IPRP Capítulo II
4. Traducción IPRP Capítulo II al Español

Señor Director,


ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.R. 114.908

COLO-22996-841-1-4

AML\AML\ID-294523\WPC22996

No. M-2017-294523\AML

REIVINDICACIONES

1. Un oligómero antisentido que se selecciona de un grupo que consta de a) a d) a continuación:

- a) un oligómero antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2;
- b) un oligómero antisentido que consta de una secuencia de nucleótidos que tiene una delección, sustitución, inserción y/o adición de 1 a 5 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO 1 o 2: y tiene una actividad que causa el salto del exón 51 en el gen de la distrofina humana;
- c) el oligómero antisentido que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 80% de identidad con una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa el salto del exón 51 en el gen de la distrofina humana y
- d) un oligómero antisentido que se hibrida en condiciones rigurosas a un oligonucleótido que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa el salto del exón 51 en el gen de la distrofina humana.

2. Un oligómero antisentido que se selecciona de un grupo que consiste en e) a h) a continuación:

- e) un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2;
- f) un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de nucleótidos que tiene una delección, sustitución, inserción y/o adición de 1 a 3 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa el salto del exón 51 en el gen de la distrofina humana;
- g) un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 80% de identidad con una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa el salto del exón 51 en el gen de la distrofina humana y
- h) un oligómero antisentido que se hibrida en condiciones rigurosas a un oligonucleótido que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria de una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa el salto del exón 51 en el gen de la distrofina humana.

3. Un oligómero antisentido que se selecciona de un grupo que consiste en i) y j) a continuación:

- i) un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2; y
- j) un oligómero antisentido que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 90% de identidad con una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa el salto del exón 51 en el gen de la distrofina humana.

4. El oligómero antisentido conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual es un oligonucleótido
5. El oligómero antisentido conforme a la reivindicación 4, en donde la mitad del azúcar y/o la región de unión al fosfato de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido se modifica.
6. El oligómero antisentido conforme a las reivindicaciones 4 o 5, en donde la mitad del azúcar de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido, es una ribosa en la que el grupo 2'-OH se sustituye por cualquiera de los seleccionados del grupo que consta de OR R, R'OR, Sil, SR, NH₂, NHR, NR₂, N₃, CN, F, Cl, Br y I (en la que R es un alquilo o un arilo y R' es un alquileo).
7. El oligómero antisentido conforme a cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la región de unión al fosfato de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido es cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace fosfonato de alquilo, un enlace fosforamidato y un enlace boranofosfato.
8. El oligómero antisentido conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual es un oligómero de morfolino.
9. El oligómero antisentido conforme a la reivindicación 8, en donde la mitad del anillo de morfolino, la región de unión al fosfato, el extremo 3' y/o el extremo 5' de al menos un morfolino que constituye el oligómero de morfolino se modifican.
10. El oligómero antisentido conforme a las reivindicaciones 9 o 10, en donde la región de unión al fosfato de al menos un morfolino que constituye el oligómero de morfolino es cualquiera de los seleccionados de un enlace de fosforodiamidato, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfonato de alquilo, un enlace de fosforamidato y un enlace de boranofosfato.
11. El oligómero antisentido conforme a la reivindicación 10, el cual es un oligómero de morfolinofosforodiamidato
12. El oligómero antisentido conforme a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde el extremo 5' es cualquiera de las fórmulas químicas (1) a (3) como se indica a continuación:
13. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la distrofia muscular, que comprende como ingrediente activo el oligómero antisentido, conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.
14. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 13 que comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Un método para el tratamiento de la distrofia muscular, que comprende el administrar el oligómero antisentido a un paciente con distrofia muscular conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o la composición farmacéutica conforme a la reivindicación 13 o 14.
16. El método para el tratamiento conforme a la reivindicación 15, en donde el paciente con distrofia muscular es un paciente con deleciones de nucleótidos dentro de los exones 29- 50, 50, 45-50, 48-50, 49-50, 52, 52-63, 13- 50, 19-50, 43-50 o 47-50.

17. El método para el tratamiento conforme a las reivindicaciones 15 o 16, en donde el paciente es un humano.
18. El uso del oligómero antisentido conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de la composición farmacéutica para el tratamiento de la distrofia muscular.
19. El oligómero antisentido conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para el uso en el tratamiento de la distrofia muscular.
20. El oligómero antisentido conforme a la reivindicación 19, en donde el paciente con distrofia muscular en dicho tratamiento es un paciente con deleciones de nucleótidos dentro de los exónes 29- 50, 50, 45-50, 48-50, 49-50, 52, 52-63, 13-50, 19-50, 43-50 o 47-50.
21. El oligómero antisentido conforme a las reivindicaciones 19 o 20, en donde el paciente es un humano.

FGM\FGM\ID-482629\WPC22996

REIVINDICACIONES

1. Un oligómero antisentido que se selecciona de un grupo que consiste en (a) a (c) a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo:

5 (a) un oligómero antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2;

 (b) un oligómero antisentido que consta de una secuencia de nucleótidos que tiene una supresión, sustitución, inserción y/o adición de 1 a 5 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2 y
10 tiene una actividad que causa la omisión del exón 51 en el gen de la distrofina humana; y

 (c) el oligómero antisentido que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 80% de identidad con una secuencia de nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa la omisión del exón
15 51 en el gen de la distrofina humana.

2. Un oligómero antisentido que se selecciona de un grupo que consiste en (e) a (h) a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo:

 (e) un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de
20 nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2;

 (f) un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de nucleótidos que tiene una supresión, sustitución, inserción y/o adición de 1 a 3 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa la omisión del exón 51 en el gen de la
25 distrofina humana;

(g) un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 80% de identidad con una secuencia de nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa del exón 51 en el gen de la distrofina humana; y

5 (h) un oligómero antisentido que se hibrida en condiciones de alta rigurosidad a un oligonucleótido que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria a una secuencia de nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa la omisión del exón 51 en el gen de la distrofina humana.

10 3. Un oligómero antisentido que se selecciona de un grupo que consiste en (i) y (j) siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo:

 (i) un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2; y

15 (j) un oligómero antisentido que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 90% de identidad con una secuencia de nucleótidos de la SEC ID NO: 1 o 2 y tiene una actividad que causa la omisión del exón 51 en el gen de la distrofina humana.

20 4. El oligómero antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un oligonucleótido, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

25 5. El oligómero antisentido de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se modifica el resto de azúcar y/o la región de unión a fosfato de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido.

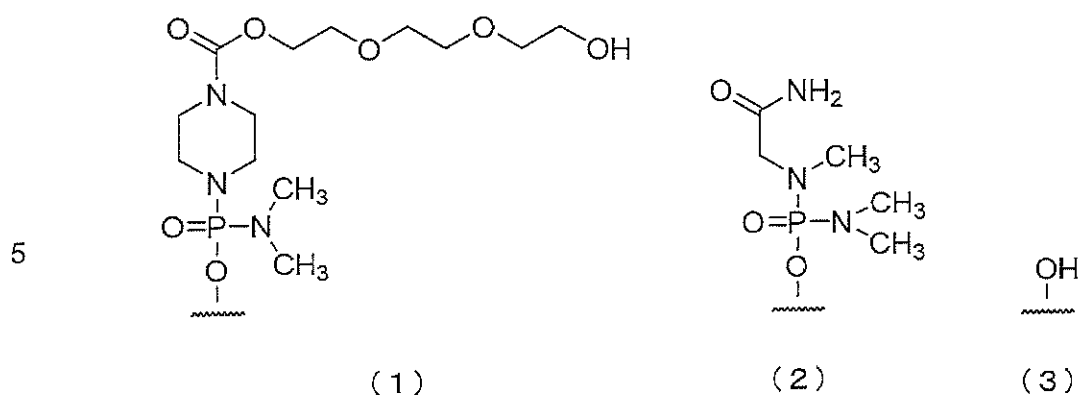
6. El oligómero antisentido de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en donde el resto de azúcar de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido es una ribosa en la cual el grupo 2'-OH se sustituye por cualquiera seleccionado del grupo que consiste en OR, R, R'OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, N₃, CN, F, Cl, Br y I (en donde R es un alquilo o un arilo y R' es un alquileo).

7. El oligómero antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en donde la región de unión a fosfato de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido es cualquiera seleccionado del grupo que consiste en un enlace de fosforotioato, enlace de fosforoditioato, enlace de fosfonato de alquilo, un enlace de fosforamidato y un enlace de boranofosfato.

8. El oligómero antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un oligómero de morfolino o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

9. El oligómero antisentido de acuerdo con la reivindicación 8, que es un oligómero de morfolino fosforodiamidato, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

10. El oligómero antisentido de acuerdo con las reivindicaciones 8 ó 9, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el extremo 5' es una de las fórmulas químicas (1) a (3) a continuación:



11. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la distrofia muscular, que comprende como ingrediente activo el oligómero antisentido, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 9 y 10.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para tratamiento de la distrofia muscular, que comprende administrar a un paciente con distrofia muscular de oligómero antisentido, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 9 y 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12.

14. El método para el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el paciente con distrofia muscular es un paciente con supresiones de los nucleótidos dentro de los exones 29-50, 50, 45-50, 48-50, 49-50, 52, 52-63, 13-50, 19-50, 43-50 o 47-50.

15. El método para el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el paciente es un ser humano.

16. El uso del oligómero antisentido, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 9 y 10 en la fabricación de la composición farmacéutica para el tratamiento de la distrofia muscular.

5 17. El oligómero antisentido o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 9 y 10, para uso en el tratamiento de la distrofia muscular.

10 18. El oligómero antisentido o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el paciente con distrofia muscular en dicho tratamiento es un paciente con supresiones de nucleótidos dentro de los exones 29-50, 50, 45-50 , 48-50, 49-50, 52, 52-63, 13-50, 19-50, 43-50 o 47-50.

15 19. El oligómero antisentido, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde el paciente es un ser humano.

20

25

TRANSLATION

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference G1311WO		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/JP2015/057180	International filing date (day/month/year) 11.03.2015	Priority date (day/month/year) 12.03.2014
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N15/09 (2006.01) i, A61K31/711 (2006.01) i, A61K31/712 (2006.01) i, A61K31/7125 (2006.01) i, A61P21/00 (2006.01) i, C12N15/113 (2010.01) i		
Applicant NIPPON SHINYAKU CO., LTD.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>6</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)) b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions). 4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand		Date of completion of this report
Name and mailing address of the IPEA/JP		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/JP2015/057180

Box No. I	Basis of the report
1.	With regard to the language, this report is based on: ☒ the international application in the language in which it was filed ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of: ☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)) ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a)) ☐ international preliminary examination (Rule 55.2(a) and/or 55.3(a))
2.	With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report): ☐ the international application as originally filed/furnished ☒ the description: pages <u>1-45</u> as originally filed/furnished. pages* _____ received by this Authority on _____ pages* _____ received by this Authority on _____ ☒ the claims: Nos. _____ as originally filed/furnished. Nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19 Nos.* <u>1-18, 11-21</u> received by this Authority on <u>12.01.2016</u> ☒ the drawings: pages <u>figure 1</u> as originally filed/furnished. pages* _____ received by this Authority on _____ pages* _____ received by this Authority on _____ ☒ a sequence listing – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3.	☒ The amendments have resulted in the cancellation of: ☐ the description, pages _____ ☒ the claims, Nos. <u>9, 10</u> ☐ the drawings, sheets/figs _____ ☐ the sequence listing (specify): _____
4.	☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c) and (c-bis)): ☐ the description, pages _____ ☐ the claims, Nos. _____ ☐ the drawings, sheets/figs _____ ☐ the sequence listing (specify): _____
5.	☐ This report has been established: ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)). ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1bis and 70.2(e)).
6.	With regard to top-up searches (Rules 66.1ter and 70.2(f)): ☒ A top-up search was carried out by this Authority on <u>23.03.2016</u> ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search. ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7.	☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ ☐ has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).
* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/JP2015/057180

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-8, 11-21	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8, 11-21	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8, 11-21	YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations (Rule 70.7)			
Documents Document 1: JP 2012-506703 A (AVI BIOPHARMA, INC.) 22 March 2012, claim 28, table 6, paragraphs [0058], [0059], [0060], [0103], [0147] & US 2010/0130591 A1 & EP 2350281 A1 & WO 2010/048586 A1, claim 28, SEQ ID listing, pp. 17-20, 34, 47 Document 2: WO 2012/029986 A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) 8 March 2012, claims & EP 2612917 A1 & US 2013/0211062 A1, claims Document 3: SAITO, Takashi et al., "Development of exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy using patient-derived cells," <i>Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>, 31 March 2012, vol. 43, no. 2, pp. 91-92, table Document 4: WO 2004/048570 A1 (KOBE UNIVERSITY) 10 June 2004, claims (Family: none)			

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2015/057180

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

- Document 5: JP 2004-509622 A (ACADEMISCH ZIEKENHUIS
LEIDEN) 2 April 2004, claims
& US 2003/0235845 A1 & WO 2002/024906 A1
& EP 1191097 A1, claims
- Document 6: JP 2012-506697 A (PROSENSA TECHNOLOGIES
B.V.) 22 March 2012, claims
& US 2011/0263682 A1 & WO 2010/050801 A1
& EP 2203173 A1, claims
- Document 7: US 2010/0168212 A1 (POPPLEWELL, L.) 1 July
2010, claims (Family: none)
- Document 8: JP 2013-530154 A (SAREPTA THERAPEUTICS
INC.) 25 July 2013, claims
& US 2012/0065169 A1 & WO 2011/150408 A2
& EP 2576574 A1, claims
- Document 9: WO 2012/150960 A1 (AVI BIOPHARMA, INC.)
8 November 2012, claims
& JP 2014-515762 A & US 2011/0269665 A1
& EP 2704749 A1, claims
- Document 10: INCITTI, T. et al., "Exon skipping and
Duchenne muscular dystrophy therapy:
selection of the most active U1 snRNA
antisense able to induce dystrophin exon 51
skipping," *Mol. Ther.*, 2010, vol. 18, no.
9, pp. 1675-1682, abstract
- Document 11: CIRAK, S. et al., "Exon skipping and
dystrophin restoration in patients with
Duchenne muscular dystrophy after systemic
phosphorodiamidate morpholino oligomer
treatment: an open-label, phase 2, dose-
escalation study," *Lancet*, 2011, vol. 378,
no. 9791, pp. 595-605, summary

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY		International application No. PCT/JP2015/057180
Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
Document 12: ARECHAVALA-GOMEZA, V. et al., "Comparative analysis of antisense oligonucleotide sequences for targeted skipping of exon 51 during dystrophin pre-mRNA splicing in human muscle," <i>Hum. Gene Ther.</i>, 2007, vol. 18, no. 9, pp. 798-810, abstract Document 13: AOKI, Y. et al., "In-frame dystrophin following exon 51-skipping improves muscle pathology and function in the exon 52-deficient mdx mouse," <i>Mol. Ther.</i>, 2010, vol. 18, no. 11, pp. 1995-2005, abstract Document 14: NAKANO, S. et al., "Exon-skipping events in candidates for clinical trials of morpholino," <i>Pediatr. Int.</i>, 2011, vol. 53, no. 4, pp. 524-529, abstract Explanation Claims 1-8 and 11-21 The invention as set forth in claims 1-8 and 11-21 involves an inventive step relative to documents 1-14 cited in the international search report. Documents 1-14 do not disclose an antisense oligomer that comprises a base sequence represented by SEQ ID No. 1 or 2, and said antisense oligomer produces a distinctive effect of achieving high skipping efficiency.		

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario G1311WO	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/JP2015/057180	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 11.03.2015	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12.03.2014
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP C12N15/09(2006.01)i, A61K31/711(2006.01)i, A61K31/712(2006.01)i, A61K31/7125(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, C12N15/113(2010.01)i		
Solicitante NIPPON SHINYAKU CO., LTD.		

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.

2. Este INFORME comprende 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:

a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 6 hojas, descritas a continuación:

☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas, y/u hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración, a menos que estas hojas hubieran sido reemplazadas o canceladas, y cualquier escrito de acompañamiento (véase Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

☐ hojas que contienen rectificaciones no tomadas en cuenta por esta Administración porque no estuvieran disponibles en el momento en el que esta Administración comenzó a elaborar este informe, así como los escritos de acompañamiento (Reglas 66.4bis, 70.2.e), 70.16 y 91.2)

☐ hojas de reemplazo y escritos de acompañamiento, que esta Administración considera que, o bien contienen una modificación que se extiende más allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada, o bien las hojas de reemplazo no se acompañaron de un escrito indicando la base para la modificación en la solicitud tal y como se presentó, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario (véase Regla 70.16.b)).

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) _____, que contienen una lista de secuencias, en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver párrafo 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

☒ Recuadro I

Base de este informe

☐ Recuadro II

Prioridad

☐ Recuadro III

No formulación de opinión sobre la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

☐ Recuadro IV

Falta de unidad de invención

☒ Recuadro V

Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

☐ Recuadro VI

Ciertos documentos citados

☐ Recuadro VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

☐ Recuadro VIII

Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud	Fecha de finalización del presente informe
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional	Funcionario autorizado
No. de fax	

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°
PCT/JP2015/057180

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:

- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
- ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a))

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

☐ La solicitud internacional como originalmente presentada

☒ Descripción, páginas

1-45 tal como se presentaron inicialmente

☒ Reivindicaciones, números

1-18, 11,21 recibida por la presente Autoridad el 01.12.2016

☒ Dibujos, páginas

Figura 1 tal como se presentaron inicialmente

☒ una lista de secuencias - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias

3. ☒ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☒ las reivindicaciones, Nos. 9,10
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias *(precisar)*:

4. ☐ Esta opinión se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones listadas más abajo no se hubieran realizado ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, o bien no se acompañaron de una carta indicando la base para las modificaciones en la solicitud tal y como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c) y c-bis)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias *(precisar)*:

5. ☐ Esta opinión se ha establecido:
- ☐ tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.1.d-bis) y 70.2.e)).
 - ☐ sin tomar en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2.e)).
6. Por lo que respecta a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1ter y 70.2.f):
- ☒ esta Administración ha realizado una búsqueda complementaria el 03-23-2016 (todos los documentos encontrados están enumerados en el Recuadro Suplementario Relacionado con la Búsqueda Complementaria).
 - ☐ se han recuperado documentos adicionales durante la búsqueda complementaria
 - ☐ esta Administración no ha realizado búsqueda complementaria por considerar que no sería de utilidad.
7. ☐ El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) emitido(s) por la(s) Administración(es) ha(n) sido recibido(s) y tomados(s) en consideración para establecer esta opinión (Regla 45bis.8.b) y c))

** Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".*

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-8, 11-21</u>
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (NI)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-8, 11-21</u>
	No:	Reivindicaciones	
Aplicación industrial (AI)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-8, 11-21</u>
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Documentos:

Documento 1	JP 2012-506703 A (AVI BIOPHARMA, INC.) marzo 22 de 2012, reivindicación 28, tabla 6 párrafos [0058], [0059], [0060], [0103], [0147] y US 2010/0130591 A1 y EP2350281A1 y WO 2010/048586 A1, reivindicación 28, lista de SEQ ID, págs. 17-20, 34, 37
Documento 2	WO 2012/029986 A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) Marzo 8 de 2012, reivindicaciones, y EP 2612917 A1 y US 2013/0211062 A1, reivindicaciones.
Documento 3	SAITO, Takashi <i>et al.</i> , "Development of exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy using patient-derived cells", revista Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 31 de marzo de 2012, volumen 43, No. 2, págs. 91-92, table.

- Documento 4 WO 2004/048570 A1 (Universidad de Kobe), 10 de junio de 2004, reivindicaciones (Familia: ninguna).
- Documento 5 JP 2004-509622 A (ACADEMISCH ZIEKENHUIS LEIDEN), 2 de abril de 2004, reivindicaciones y US 2003/0235845 A1 y WO 2002/024906 A1 y EP 1191097 A1, reivindicaciones.
- Documento 6 JP 2012-506697 A (PROSENSA TECHNOLOGIES B.V.) 22 de marzo de 2012, reivindicaciones y US 2011/0263682 A1 y WO 2010/050801 A1 y EP 2203173 A1, reivindicaciones.
- Documento 7 US 2010/0168212 A1 (POPPLEWELL, L.) 1 de julio de 2010, reivindicaciones (Familia: ninguna).
- Documento 8 JP 2013-530154 A (SAREPTA THERAPEUTICS INC.) 25 de julio de 2013, reivindicaciones y US 2012/0065169 A1 y WO 2011/150408 A2 y EP 2576574 A1, reivindicaciones.
- Documento 9 WO 2012/150960 A1 (AVI BIOPHARMA, INC.) 8 de noviembre de 2012, reivindicaciones y JP 2014-515762 A y US 2011/0269665 A1 y EP 2704749 A1, reivindicaciones.
- Documento 10 INCITTI, T. *et al.*, "Exon skipping and Duchenne muscular dystrophy therapy: selection of the most active U1 snRNA antisense able to induce dystrophin exon 51 skipping", Revista Molecular Therapy, 2010, volumen. 18, no. 9, págs. 1675-1682, resumen.
- Documento 11 CIRAK, S. *et al.*, "Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study", Revista Lancet, 2011, volumen 378, No. 9791, págs. 595-605, resumen.
- Documento 12 ARECHAVALA-GOMEZA, V. *et al.*, "Comparative analysis of antisense oligonucleotide sequences for targeted skipping of exon 51 during dystrophin pre-mRNA splicing in human muscle", Hum. Gene Ther., 2007, volumen. 18, No. 9, págs. 798-810, resumen.
- Documento 13 AOKI, Y. *et al.*, "In-frame dystrophin following exon 51-skipping improves muscle pathology and function in the exon 52-deficient mdx mouse", Molecular Therapy, 2010, volumen. 18, No. 11, págs. 1995-2005, resumen.
- Documento 14 AOKI, Y. *et al.*, "In-frame dystrophin following exon 51-skipping improves muscle pathology and function in the exon 52-deficient mdx mouse", Molecular Therapy, 2010, volumen. 18, No. 11, págs. 1995-2005, resumen.

Explicación

Reivindicaciones 1-8 y 11-21

La invención tal como se expone en las reivindicaciones 1-8 y 11-21 implica un nivel inventivo relativo a los documentos 1-14 que se citan en el informe de búsqueda internacional.

Los documentos 1-14 revelan un oligómero antisentido que comprende una secuencia de bases representada por SEQ ID No. 1 o 2 y dicho oligómero antisentido produce un efecto distintivo que alcanza la eficiencia del salto de exón.

Recuadro suplementario relativo a lista de secuencias
--

Continuación del Recuadro No.1, punto 2:

1. En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, la búsqueda se ha llevado a cabo sobre la base de una lista de secuencias:
 - a. ☒ que forma parte de la solicitud internacional tal y como se presentó:
 - ☒ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
 - ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen.
 - b. ☐ presentada junto con la solicitud internacional de acuerdo a la Regla 13ter.1.a) del PCT exclusivamente a los fines de la búsqueda, en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
 - c. ☐ presentada con posterioridad a la fecha de presentación exclusivamente a los fines de la búsqueda internacional:
 - ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1.a)).
 - ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen (Regla 13ter.1.b) e Instrucciones Administrativas, sección 713).
 - d. ☐ presentada a esta Autoridad como una enmienda* de acuerdo al artículo 34 del PCT el _____.
 - ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25 e identificado preferiblemente como "enmendado" en el primer renglón del texto.
 - ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen.
2. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la que formaba parte de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.
3. Comentarios adicionales:

** Si se utiliza el punto 4 en el recuadro I, la lista de secuencias que hace parte de la base del presente informe, puede llevar el sello de "sustituida".*

FGM\FGM\ID-482472\WPC22996