

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0015913

Solicitud de Patente de Invención titulada: “CONJUGADOS DE OLIGÓMEROS DE SALTO DE EXÓN PARA LA DISTROFIA MUSCULAR”

Solicitante: SAREPTA THERAPEUTICS INC.

Nuestra Ref.: P2020/000197

RESPUESTA AL OFICIO No. 3140, NOTIFICADO EL 01 DE MARZO DE 2023

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 22 de junio de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 6;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 5 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7 a 11, respectivamente;
- se agrega a nueva Reivindicación 6 la cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 10;
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara porque no define la secuencia dirigida (SEQ ID NO: 1), lo que corresponde a una característica técnica esencial;
- la Reivindicación 1 carece de concisión porque las expresiones “*Nu es una nucleobase que tomada en conjunto forma una secuencia objetivo*” y “*en donde la secuencia objetivo es complementaria a un sitio de hibridación del exón 52 en el pre-ARNm de distrofina, indicado como H52A(-01+24)*”, son definiciones generales que abarcan múltiples opciones que no encuentran sustento en e Capítulo Descriptivo;
- el Capítulo Reivindicatorio no es claro porque presenta 3 reivindicaciones independientes (Reivindicaciones 4, 7 y 9) las cuales están contenidas dentro del alcance de la Reivindicación 1.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la eliminación de las Reivindicaciones 1 a 6. Con lo cual considero superadas todas las objeciones relacionadas.

ii) En relación con la objeción del Despacho al indicar que el Capítulo Reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, me permito llamar la atención sobre lo establecido en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC), en el sentido de que una “solicitud **puede contener más de una** reivindicación independiente, de producto o de proceso”¹ (énfasis fuera del texto).

Adicionalmente, el Manual Andino de Patentes (a partir de aquí MAP) menciona que “*puede haber dos o más reivindicaciones independientes de la misma categoría si la invención no*

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Delegatura para la Propiedad Industrial. Dirección de Nuevas Creaciones. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.1

se puede proteger de una forma más apropiada (concisa). (...) Hay que tener en cuenta que el alcance de la protección de dos reivindicaciones independientes de la misma categoría puede ser diferente, aunque parezcan similares”².

Por lo tanto, no existe directriz alguna que exija que debe existir una única reivindicación independiente. En el presente caso y dada la drástica limitación realizada al eliminar la antigua Reivindicación 1, las nuevas Reivindicaciones 1 y 3 corresponden a modalidades particulares de oligómeros antisentido que pertenecen al mismo concepto inventivo dado que están relacionados estructuralmente, lo cual resulta completamente claro y no genera ninguna ambigüedad en relación con el alcance y los límites de la presente invención. Así, si bien es cierto que las fórmulas reclamadas pertenecen al mismo concepto inventivo, con el ánimo de seguir lo estipulado por el MAP respecto a la concisión, es evidente que la mejor manera de definir el alcance de los compuestos reclamados es mediante 2 reivindicaciones independientes. En caso de que se quisiera reclamar los compuestos en una sola reivindicación, ésta tendría un nivel de complejidad tan alto que afectaría su entendimiento. Cada una de las 2 reivindicaciones mencionadas reclama entonces una modalidad de la invención cuyo alcance es claro y conciso.

iii) En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, y concisión establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las patentes US2017283799 (D1) y US2012289457 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos y composiciones contra patologías como distrofia muscular mediante la administración de moléculas antisentido capaces de unirse a un sitio diana seleccionado en el gen de la distrofina humana para inducir la omisión de exón.

² Manual Andino para el Examen de Patentes (2022). Sección 4.6.13.

El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1, consiste en las posibilidades de las estructuras en el sustituyente T. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que proporcionar compuestos adecuados contra la distrofia muscular ya había sido previsto en dicho documento. Adicionalmente, luego de realizar una revisión del capítulo descriptivo, no se observa cuál sería la ventaja técnica asociada a dicha sustitución y por ende superior a lo que se encuentra previamente anticipado en la anterioridad citada, teniendo presente que dicho documento también revela específicamente que los oligómeros allí revelados son adecuados contra la distrofia muscular.

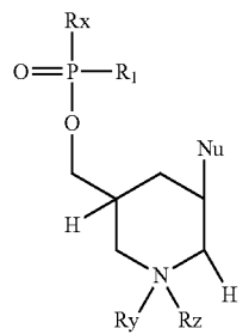
Así las cosas, el problema técnico es: *“¿Cómo modificar los oligómeros antisentido conocidos en D1 con el fin de obtener oligómeros adecuados contra distrofia muscular alternativos?”*

Sin embargo, D2 ya realizaba sugerencias para proponer estructuras similares y/o equivalentes a las que se encuentran en la posición del sustituyente T, como es visible en las Reivindicaciones 54 a 56 de D2. Adicionalmente, también enseña la posibilidad de emplear oligómeros antisentido contra patologías tales como distrofia muscular (D2: ejemplo 30 y resumen) y tampoco se observa un efecto técnico superior o sorprendente de los compuestos reclamados en la presente solicitud, frente a los que se reclamaban en D2.

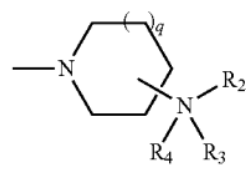
En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir las sustituciones sugeridas de D2 en los oligómeros de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

b- i) Al respecto, me permito señalar que la presente solicitud ahora reclama oligómeros antisentido de fórmulas (IV), (IVA) y (VIA) y composiciones farmacéuticas de los mismos. Los conjugados de oligómeros antisentido y los oligómeros antisentido tienen una secuencia de bases de nucleótidos de 5' a 3', CTGTTCCAAATCCTGCATTGTTGCC (SEQ ID NO: 1), que se dirige (es complementario a) una región diana del exón 52 del pre-ARNm de distrofina humana donde la región objetivo es H52 A (-01+24).

ii) Por el contrario, D1 hace referencia de forma general un oligonucleótido que tiene una secuencia complementaria a la secuencia diana que está asociada con una enfermedad humana de Fórmula:



en donde
Nu es una nucleobase;



R₁ tiene la fórmula: ;

R_x se selecciona del grupo que consiste en sarcosinamida, hidroxilo, un nucleótido, un resto de péptido de penetración celular y piperazinilo;

R_y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un nucleótido, un resto de péptido de penetración celular, un aminoácido, un grupo formamidinilo y acilo C₁-C₆; y

R_z se selecciona del grupo que consiste en un par de electrones, hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ y acilo C₁-C₆;

Por lo tanto, D1 no divulga la estructura específica o el patrón de sustitución de los conjugados de oligómeros antisentido de Fórmulas (IV), (IVA) y (VIIA) de la presente solicitud. Adicionalmente, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado un motivación real y específica de la lectura de D1 para realizar las modificaciones necesarias en los oligómeros de fosforodiamidato morfolino (PMO) de D1 para llegar a los oligonucleótidos antisentido reclamados. Además, y más importante, dicha persona no podría haber predicho razonablemente que los oligonucleótidos antisentido reclamados poseerían la mejora inesperada en la omisión del exón 52 sobre los PMO descritos en D1.

De manera similar, D2 describe compuestos oligómeros conjugados con péptidos de penetración celular y el uso de dichos compuestos oligómeros en aplicaciones antisentido. Sin embargo, y contrario a lo señalado por el Despacho, D2 no contiene enseñanzas explícitas que complementen los elementos que faltan en D1 para que la persona medianamente versada en la materia pueda llegar sin ambigüedades a los compuestos de la

presente invención ni mucho menos a la actividad biológica específica de dichos conjugados de oligómero antisentido.

En ese sentido, es relevante señalar que el MAP establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. En el presente caso la persona medianamente versada en la materia, guiada por las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2, no habría llegado de forma directa y puntual a los conjugados de oligómeros antisentido reclamados, con una expectativa razonable de éxito de la omisión del exón 52 particular en el gen de la distrofina humana como se muestra en el Capítulo Descriptivo, particularmente en los Ejemplos 3 y 7.

iii) Sumado a los anteriores argumentos, y únicamente para facilitar el trámite, para enfatizar que la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado una motivación real con alguna expectativa real a partir de las enseñanzas del arte previo de que los oligonucleótidos antisentido reclamados lograrían la mejora inesperada en la omisión del exón 52 encontrada por los inventores en comparación con los estado de la técnica más cercano, me permito anexar al presente escrito las declaraciones del Dr. Frederick Joseph Schnell Ph.D. presentadas en las contrapartes estadounidenses de la presente solicitud (la Declaración de Schnell 8163.52.UST1A se denomina en el presente como Declaración No. 1 y la Declaración de Schnell 8163.52.UST1B se denomina en el presente como Declaración No. 2), según las cuales, la materia reclamada en la presente solicitud, los conjugados de oligómero antisentido, producen resultados **superiores inesperados** en comparación con el estado de la técnica. Específicamente, la técnica anterior más cercana, según lo determinado por la Oficina de Patentes de los Estados Unidos (USPTO), corresponde a una PMO que tiene la secuencia de bases de SEQ ID NO: 627 (US10,337,003). Las secuencias alineadas de los oligonucleótidos antisentido de las Reivindicaciones 1 a 3 junto con SEQ ID NO: 628 de US003 se muestran a continuación:

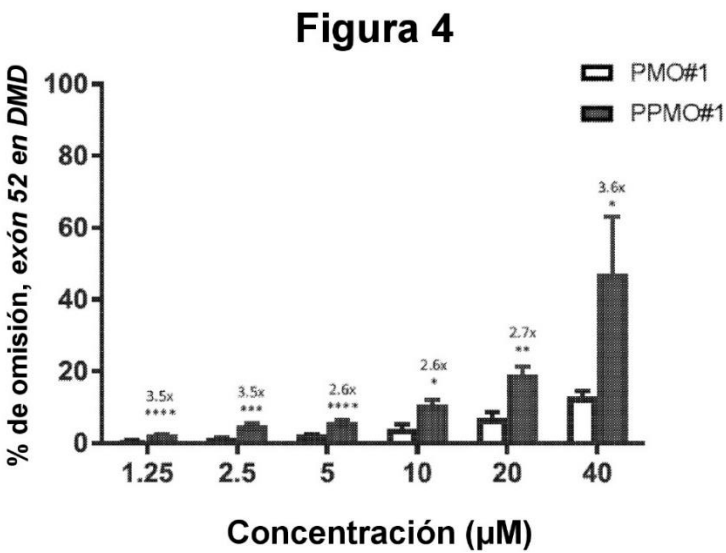
SEQ ID NO:	Secuencia de nucleobase (5' a 3') Región diana del exón 52
SEC ID N°: 1	CTGTTCCAAATCCTGCATTGTTGCC H52 A(-1+24)
SEC ID N°: 627	TGTTCCAAATCCTGCATTGTTGCCT H52A(+1+25)
SEC ID N°: 628	TCTGTTCCAAATCCTGCATTGTTGC H52 A(-2+23)

³ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones. (2022) Sección 11.11.1

Como puede verse por el alineamiento anterior, la SEQ ID NO: 627 se dirige a una región que se desplaza una posición en la dirección 3' a lo largo del exón 52 en relación con la secuencia aquí reclamada (SEQ ID NO: 1), y la SEQ ID NO: 628 se dirige a una región del exón 52 que se desplaza una posición en la dirección 5' con respecto la secuencia reclamada.

Adicionalmente, y específicamente para el oligómero antisentido de la Fórmula (VIIA), los párrafos 9 a 11 de la Declaración No. 1 proporcionan datos comparativos *in vitro* sobre la omisión del exón 52 de una PMO que tiene una secuencia de bases correspondiente a la SEC ID NO: 1 (PMO No. 1) como en la Reivindicación 3 con una PMO que tiene una secuencia de bases correspondiente a la SEC ID NO: 627 de US003 (PMO No. 2) y una PMO que tiene una secuencia de bases correspondiente a SEQ ID NO: 628 de US003 (PMO No. 2). Como se señaló en el párrafo 10 de la Declaración No. 1, la PMO No. 1 superó significativamente tanto a la PMO No. 2 como a la PMO No. 3 en una magnitud inesperada (mi traducción, mi subrayado). Por lo tanto, el alcance de la Reivindicación 3 demuestra resultados superiores e inesperados en comparación con la técnica más cercana.

De forma similar, para el conjugado de oligómero antisentido (Fórmula IV) o su sal (Fórmula IVA), la Declaración No. 2 proporciona una comparación de los datos comparativos de PMO No. 1 con PMO No. 2 y PMO No. 3 aplicados a los conjugados de oligómeros antisentido de las Reivindicaciones 1 y 2 (denominados PPMO No. 1). La Declaración No. 2 señala que el Ejemplo 3 de la presente solicitud proporciona pruebas *in vitro* de PPMO No. 1 a PMO No. 1, las cuales tienen la misma secuencia de nucleobase, a saber, CTGTTCCAAATCCTGCATTGTTGCC, y se dirigen a la misma región de exón 52, específicamente H52 A(-1+24). Estos resultados se muestran en la Figura 4 de la presente solicitud.



Como se establece en la Declaración No. 2 en el párrafo 13, los datos en la Figura 4 discutidos en el Ejemplo 3 muestran que PPMO No. 1 mostró una omisión de exón 52 significativamente mayor en comparación con PMO No. 1. Por lo tanto, debido a que PPMO No. 1 logró una omisión de exón significativamente mayor que PMO No. 1, y debido a que PMO No. 1 superó significativamente a PMO No. 2 y PMO No. 3 de US003, la persona medianamente versada en la materia habría concluido que PPMO No. 1 superaría significativamente a PMO No. 2 y PMO No. 3.

A partir de lo anterior, me permito señalar que el MAP establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. En el presente caso, los oligómeros antisentido de la presente solicitud no podría ser predichos con base en los documentos citados ya que las características estructurales, fisiológicas y funcionales no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de los oligómeros antisentido reclamados en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

4. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

⁴ Manual Andino de Patentes. (2022) Sección 11.11.1.

5. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones;
- Anexo 1 - Declaración 1;
- Anexo 2 – Declaración 2.