

P- 2021/11935

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0008091**

Solicitud de patente a nombre de **NIPPON SHINYAKU CO., LTD.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad NIPPON SHINYAKU CO., LTD., domiciliada en Kioto, Japón, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **16286** notificado electrónicamente el 9 de octubre de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

El examinador afirma que el título de la invención "INHIBIDOR DE SEÑAL DE MIOSTATINA" no se relaciona con el objeto de la solicitud contenida en las reivindicaciones.

Para superar la objeción, el título se modifica de acuerdo con la sugerencia del examinador: "OLIGÓMERO ANTISENTIDO CAPAZ DE INDUCIR LA OMISIÓN DE UN EXÓN QUE CODIFICA UNA PARTE DE LA REGIÓN INTRACELULAR DEL GEN ACVR2B".

2. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de

dieciséis (16) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 30 de diciembre de 2021. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de unificar su contenido con el de la reivindicación 5 y 10. De ese modo se limita el exón omitido al exón 5 y se establece que el compuesto comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las secuencias específicas SEQ ID NO: 12 a 17 y 71 a 77.
- 1.2 Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 6 y 10. Así mismo se ajustó la numeración del documento.
- 1.3 Se modificó la antigua reivindicación 8 (nueva reivindicación 3) con el fin de eliminar la referencia al grupo del que se selecciona el exón.
- 1.4 Se modificó la antigua reivindicación 9 (nueva reivindicación 4) con el fin de restringir la secuencia del exón únicamente a la secuencia del exón 5, la cual corresponde a SEQ ID NO:1.
- 1.5 Se modificó la antigua reivindicación 11 (nueva reivindicación 5), con el fin de restringir las secuencias de nucleótidos de manera que se reemplazó el rango de "SEQ ID NOs: 12 a 36 y 43 a 111" por "SEQ ID Nos:12 a 17 y 71 a 77".

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 4.1** El examinador alega que la reivindicación independiente 1 carece de claridad y sustento, debido a que, al no incluir todas las características técnicas esenciales y reclamar el compuesto por su capacidad de producir un ARNm tipo 2B de receptor de activina mutante (ACVR2B), abarca un sinnúmero de estructuras diferentes que no están sustentados totalmente en la descripción.

Atendiendo a la sugerencia del examinador se realizó una restricción de la materia de manera que el compuesto comprenda un oligómero antisentido que es capaz de introducir la omisión únicamente del exón 5 y cuyas secuencias de nucleótidos se limiten al grupo que consiste en SEQ ID NO: 12 a 17 y 71 a 77, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicha limitación proviene de unificar la reivindicación independiente 1 con la caracterización de las antiguas reivindicaciones 5 y 10. En ese sentido, se concluye que la reivindicación independiente 1 ahora incluye las características técnicas estructurales que permiten delimitar adecuadamente la composición y por ende dar por superada la presente objeción.

4.2 Por otra parte el examinador objeta la reivindicación 5 debido a que tiene errores de redacción al repetir el término “capaz de”.

Al respecto, es importante notar que la reivindicación 5 no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio. Por ende, es posible dar por superada la presente objeción.

4.3 En lo referente a las reivindicaciones 1 a 22, el examinador considera que no es claro el objeto a proteger en el capítulo reivindicatorio y sugiere reemplazar “el compuesto” por “oligonucleótido antisentido”.

El solicitante se encuentra en desacuerdo con la opinión del examinador debido a que a lo largo de la descripción de la invención se establece que la invención está dirigida a un compuesto farmacéutico, cuyo componente activo principal es un oligómero antisentido. Por ende, sería claro para una persona versada en la materia que el alcance de la solicitud no se limita a oligómeros antisentido, sino que abarca también los compuestos que comprenden dicha secuencia. Por lo tanto, respetuosamente solicitamos que la presente objeción sea reevaluada.

4.4 Finalmente, el examinador objeta las reivindicaciones 1 a 9 y 12 a 22 debido a que reclaman el compuesto por medio de resultados a alcanzar en lugar de caracterizarlo estructuralmente por medio de la SEQ ID NO del oligonucleótido antisentido.

En este sentido, únicamente con el interés de dar continuidad al proceso, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 con el fin de incluir la caracterización estructural de la secuencia de nucleótidos del oligómero antisentido (que puede seleccionarse del grupo de secuencias SEQ ID NOs: 12 a 17 y 71 a 77). Además, el solicitante manifiesta que, tal como se establece en el numeral 2.6.5.8 de la guía de examen, los resultados a alcanzar pueden aparecer en las reivindicaciones siempre que estén acompañados por las características estructurales, tal como ocurre en este caso.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

5. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

En este sentido, el examinador señala que el capítulo reivindicatorio carece de sustento en la descripción debido a que reclama un compuesto por su capacidad *"de permitir que una célula objetivo produzca un ARNm tipo 2B de receptor de actividad mutante (ACVR2B) donde una parte de la secuencia que codifica algo o todo de la región intracelular de la ACVR2B de tipo natural está ausente, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma"*, lo cual se refiere a resultados a alcanzar en lugar de realizar una delimitación estructural. En ese sentido, el examinador señala que la materia reclamada abarca un sinnúmero de alternativas que no permiten caracterizar adecuadamente el objeto de protección. En ese sentido, el examinador establece que una persona versada en la materia tendría que recurrir a la experimentación con varias pruebas y errores, sin una completa certeza de lograr reproducir la presente invención.

Al respecto es importante resaltar que, como se mencionó previamente, se realizó una delimitación estructural del oligómero antisentido que permite correlacionar la estructura reclamada con los resultados divulgados en la descripción. La restricción realizada se relaciona con la omisión en el exón 5 y con las secuencias de nucleótidos características del compuesto reclamado. De esta manera, las nuevas reivindicaciones permiten una caracterización estructural y funcional del objeto de la invención, lo que a su vez facilitan diferenciarlo del estado del arte, de manera que dicha estructura se encuentra sustentada en el contenido de la descripción.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

6. Unidad de Invención

El examinador manifiesta que la solicitud no cumpliría con el requisito de unidad de invención, pues el elemento común a las distintas invenciones reclamadas, un oligómero antisentido capaz de inducir la omisión de un exón que codifica una parte de la región intracelular del gen ACVR2B, habría sido anticipado por los documentos WO2016087842, Shabanpoor F, et al, y WO2018223056.

De este modo, el examinador indica que la presente invención se refiere a 94 grupos inventivos distintos, los cuales corresponden a todos los oligómeros antisentido que tienen la capacidad de introducir la omisión de un exón, donde cada grupo abarca una secuencia específica de entre las SEQ ID Nos: 1 a 6, 12 a 36 y 43 a 111.

El solicitante respetuosamente no está de acuerdo. Sin embargo, con el fin de cooperar en facilitar el proceso de examen de la solicitud, las reivindicaciones se han modificado para dirigirse al oligómero antisentido capaz de introducir la omisión del exón 5 (SEQ ID NO: 1), es decir el que corresponde al grupo inventivo 1.

De este modo, los compuestos reivindicados comparten un concepto común inventivo que no había sido revelado previamente en los documentos del arte previo, por lo que la solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486. Por lo tanto, respetuosamente solicito que se retire la objeción a este respecto.

7. Novedad

El examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 9 y 12 a 22 no serían nuevas a la luz de las enseñanzas del documento D1 (WO2018223056), D2 (Shabanpoor F, et al. Nucleic Acids Res, "Bi-specific splice-

switching PMO oligonucleotides conjugated via a single peptide active in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy”) y D3(WO2016087842), considerados de manera independiente.

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

A este respecto, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

Cabe señalar que el examinador considera que el documento D1 anticipa el objeto de la presente solicitud porque divulga un oligonucleótido que es un agente de ARNi monocatenario, en el que el agente de ARNi monocatenario es complementario o sustancialmente complementario a una secuencia de ARN diana. Además, señala que D1 anticipa composiciones que comprenden oligómeros antisentido, que permite tratar a tratar el síndrome de la distrofia muscular como Duchenne. Finalmente, indica

solapamiento de 18 nucleótidos entre la SEQ ID NO:13 de la presente solicitud y la SEQ ID NO: 461 de D1.

Por otra parte, el examinador menciona que los documentos D2 y D3 anticipan el contenido de la presente invención debido a que divulgan un oligonucleótido antisentido, ARNm tipo 2B de receptor de activina mutante (ACVR2B), donde el exón que se omite es el exón 5 que también se relacionan para tratar el síndrome de distrofia muscular de Duchenne.

Al respecto el solicitante desea resaltar que, aunque los documentos D1, D2 y D3 comparten el concepto del oligonucleótido antisentido, no divulgan la presente invención en su totalidad y mucho menos abarcan las características estructurales que la componen.

Puntualmente, D1 (WO2018223056) revela un oligómero antialérgico específico que es idéntico en 18 regiones a la SEQ ID NO: 13 (ver la SEQ ID NO: 461 de D1) pero no comprende toda la SEQ ID N°: 13 de la reivindicación 1 en su forma enmendada. D1 no divulga ni sugiere específicamente secuencias relacionadas con la invención reivindicada en su forma enmendada. Por lo tanto, la reivindicación 1 modificada es novedosa e inventiva con respecto a D1.

Por otra parte, el propósito de D3 (WO2016087842) es investigar el cambio de la estructura peptídica CPP (es decir, un péptido que penetra en la célula) para omitir el exón Dmd. D3 parte de un péptido CPP e investiga la posibilidad de convertir este péptido CPP en un compuesto biespecífico mediante la unión de nucleótidos en el CPP. D3 lo resume como se muestra a continuación (véase la página 1, líneas 18-20 de la sección resumen de la invención):

"Los inventores han hecho el sorprendente descubrimiento de que, en ciertas disposiciones específicas, es posible unir combinaciones particulares de dos moléculas de carga de oligonucleótidos a un péptido penetrante celular (CPP) sin eliminar la capacidad de entrega celular del CPP y de tal manera que ambos oligonucleótidos exhiben actividad biológica en una célula a la que se entregan".

(Énfasis añadido)

En el ejemplo 2 de D3, el experimento comienza con PIP6a CPP y uno dos nucleótidos al CPP: una PMO que omite el exón dirigido al exón 5 del gen Acvr2b y otra PMO que omite el exón dirigido al exón 23 del gen de la distrofina murina (Dmd). Por lo tanto, D3 se centra en convertir el péptido CPP en un conjugado biespecífico. D3 prueba y descubre que los conjugados biespecíficos *"demostraron tener una actividad de omisión de exones de Dmd muy comparable a la de la única PMO Pip6a dirigida a Dmd"*. (página 22, líneas 25-26) y *"ambos conjugados demostraron solo una actividad de omisión de exones muy ligeramente reducida en comparación con Pip6a-PMO dirigida a Acvr2b"* (líneas 27-28 de la página 22).

Está claro que D3 trata de investigar si es posible mejorar el péptido CPP mediante la unión de oligonucleótidos que saltan exones para hacer que el CPP sea biespecífico. Para ejemplificar esta posibilidad de modificar el compuesto CPP, D3 utiliza un oligonucleótido conocido que omite el exón 5 del gen Acvr2b. D3 no proporciona ninguna investigación adicional sobre otros oligonucleótidos que omiten el exón 5 del gen Acvr2b, como se menciona en las reivindicaciones en su forma enmendada.

De manera similar, la invención difiere también del contenido de D2. El propósito de D2 es mostrar la posibilidad de conjugar dos oligonucleótidos en un solo péptido penetrante celular (CPP) *"para la administración simultánea y la orientación previa al ARNm de dos genes separados"* (Resumen). Por lo tanto, D2 investiga la eficacia de los conjugados CPP biespecíficos en comparación con los conjugados CPP individuales. D2 ni siquiera menciona, y mucho menos insinúa, la posibilidad de otros oligonucleótidos que omiten el exón 5 del gen Acvr2b, como se menciona en las reivindicaciones enmendadas.

De ahí es posible demostrar que los documentos no contemplan las características estructurales ni se relacionan con el enfoque investigativo dado en la presente solicitud, y, además, no abarcan las secuencias de las nuevas reivindicaciones ni estudian las delecciones al exon 5.

Así pues, dado que el documento D1, D2 y D3 no divulgan de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

8. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iv) La presente invención se relaciona con un único concepto inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486;
- v) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por dieciséis (16) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

P-2021/11935

Reivindicaciones modificadas en respuesta a Oficio 16286

9 de enero de 2024

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es capaz de permitir que una célula objetivo produzca un ARNm tipo 2B de receptor de activina mutante (ACVR2B) donde una parte de la secuencia que codifica algo o todo de la región intracelular de la ACVR2B de tipo natural está ausente, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo,

el cual es un oligómero antisentido capaz de introducir la omisión de un exón que codifica una parte de la región intracelular de ACVR2B, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho exón a omitir es el exón 5 de ACVR2B,

en el que el compuesto comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12 a 17 y 71 a 77, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que comprende 10-50 nucleobases, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende una secuencia complementaria de 10 a 50 nucleótidos consecutivos de un exón de ACVR2B, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde el exón comprende una secuencia de SEQ ID NO: 1.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que consiste de una secuencia de nucleótido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 12 a 17 y 71 a 77, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

P-2021/11935

Reivindicaciones modificadas en respuesta a Oficio 16286

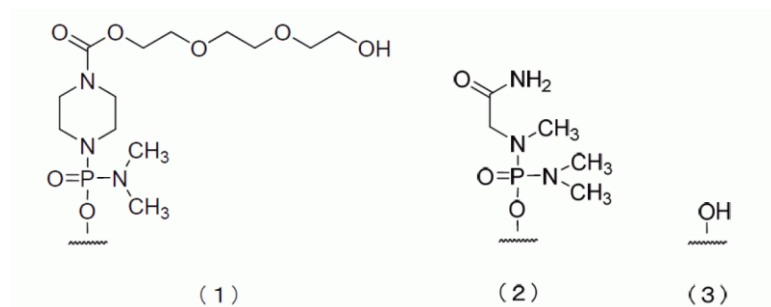
9 de enero de 2024

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el oligómero antisentido es un oligonucleótido.
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo de conformidad con la reivindicación 6, en donde la al menos una porción de azúcar y/o al menos una porción de unión de fosfato en el oligonucleótido se modifica.
8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo de conformidad con la reivindicación 7, en donde la porción de azúcar modificada es una ribosa en la cual el grupo -OH en la posición 2' se sustituye con cualquier grupo seleccionado del grupo que consiste de OR, R, R'OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, N₃, CN, F, Cl, Br e I (en donde R representa alquilo o arilo, y R' representa alquilenos).
9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo de conformidad con la reivindicación 7 o 8, en donde la porción de unión de fosfato modificada es una seleccionada del grupo que consiste de una unión de fosforotioato, una unión de fosforoditioato, una unión de alquilfosfonato, una unión de fosforoamidato y una unión de boranofosfato.
10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el oligómero antisentido comprende al menos un anillo de morfolino.
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, el cual es un oligómero de morfolino u oligómero de morfolino de fosforodiamidato, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de las mismas.
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10 o 11, que tiene cualquiera de los grupos representados por las fórmulas químicas (1) a (3) mostradas a continuación en su extremo 5'-terminal, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

P-2021/11935

Reivindicaciones modificadas en respuesta a Oficio 16286

9 de enero de 2024



13. Un compuesto que es un conjugado en donde un péptido penetrante de células se une al compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, que comprende además al menos un portador o aditivo farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 o 15, que es liofilizada.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0008091
Recibo: 24-877
Fecha: 09/01/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 917901
CUS: 386783924

Patente PCT
INHIBIDOR DE SEÑAL DE MIOSTATINA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 215,000	\$ 215,000
TOTAL					\$ 215,000