

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0008891

Solicitud de Patente de Invención titulada: “CONJUGADOS DE OLIGÓMEROS ANTISENTIDO DE SALTO DE EXONES ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DISTROFIA MUSCULAR”

Solicitante: SAREPTA THERAPEUTICS, INC

Nuestra Ref.: P2021/000105

RESPUESTA AL OFICIO No. 5368, NOTIFICADO EL 15 DE MARZO DE 2024
(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 el 13 de diciembre de 2022 como modificaciones voluntarias. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 1 a 6, 8, 10, 11, 14, 18, 20, 21 y 23;
- se limita la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 7) eliminando la expresión “1 a n” de la definición de T y especificando que cada Nu corresponde a las nucleobases de la SEQ ID NO: 3;
- se modifica la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 13) incluyendo las características antes reclamadas en la antigua Reivindicación 14;
- se modifica la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 19) incluyendo las características antes reclamadas en la antigua Reivindicación 20;

- se modifican las nuevas Reivindicaciones 7 y 9 (antiguas Reivindicaciones 17 y 22, respectivamente) de tal forma que ahora son dependientes de la nueva Reivindicación 1, y su alcance se ha limitado en consecuencia;
- se ajustan la numeración y 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 reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual siguiere modificarlo de la siguiente manera:

*“CONJUGADOS DE OLIGÓMEROS ANTISENTIDO DE SALTO DE EXONES ÚTILES
PARA EL TRATAMIENTO DE DISTROFIA MUSCULAR”.*

b. Al respecto, me permito señalar que, aceptando la gentil sugerencia del Despacho, el título se ha modificado.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 7, 17 y 22 no son claras ni concisas, ya que se refieren a secuencias de nucleobases “*Nu de 1 a n*” del oligómero con referencia a las SEQ ID NO: 1 a 9; sin embargo, las Fórmulas (II), (III) y (IV) comprenden nucleobases “*Nu*” adicionales;
- la Reivindicación 24 no es clara porque, aunque define las secuencias de nucleobases “*Nu de 1 a n*” del oligómero con referencia a la SEQ ID NO: 3, la Fórmula (IVa) comprende nucleobases “*Nu*” adicionales.

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este memorial. Particularmente, se limitó el alcance reclamado en la Reivindicación 1 al oligómero de Fórmula (I) de acuerdo con la antigua Reivindicación 7. Asimismo, en las nuevas Reivindicaciones 1, 7 y 9 (antiguas Reivindicaciones 7, 17 y 22, respectivamente) se eliminó

la expresión “1 a n”, especificando además que cada nucleobase (Nu) de 5' a 3' corresponde a las nucleobases (Nu) de la SEQ ID NO: 3. En vista de lo anterior, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con estas reivindicaciones.

De este modo, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad establecido 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.

4. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1, 2, 6 y 25 carecen de novedad a la luz del documento EP2799548 (D2).

En particular, el Despacho afirma que D2 describe una composición farmacéutica para el tratamiento de la distrofia muscular que comprende un oligómero antisentido como ingrediente activo, o una sal o hidrato del mismo, en donde el oligómero antisentido puede inducir la omisión del exón 55, exón 45, exón 50 o exón 44 en el gen de la distrofina humana con altas eficiencias. Además, D2 divulga el oligómero antisentido de SEQ ID NO: 81 (TATCATAATGAAAACGCCGCC), que contiene las SEQ ID NO: 1, 3, 4, 6 y 8 de la presente invención. Por lo tanto, el Despacho concluye que D2 anticipa la materia reclamada en las Reivindicaciones 1, 2, 6 y 25.

b- En respuesta a esta objeción, en primer lugar, me permito reiterar las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 1 a 6, 8, 10, 11, 14, 18, 20, 21 y 23, y el Capítulo Reivindicatorio ahora está dirigido a un oligómero antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 3 y modalidades relacionadas con dicho oligómero.

Así las cosas, aunque D2 también se refiere a un oligómero antisentido para tratar la distrofia muscular, no anticipa la presente invención con todas las características estructurales definidas en la nueva Reivindicación 1.

A la luz de lo anterior, me permito dirigir la atención del Despacho sobre el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP), el cual establece que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas

y cada una de las características de la invención.¹ Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la *“divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”*.² En el presente caso, D2 no divulga todas las características de del oligómero antisentido aquí reclamado, por lo que la presente invención resulta novedosa frente a D2.

5. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 8, 18 y 21 carecen de nivel inventivo a la luz de WO2017/062835 (D1) y D2.

En particular, el Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 22, porque divulga oligómeros antisentido modificados, composiciones y métodos para tratar la distrofia muscular de Duchenne y afecciones relacionadas.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 22 y D1 radica en que el compuesto de Fórmula (IVa) está en forma de hexaclorhidrato. Sin embargo, el Despacho señala que no hay evidencia de que esta diferencia proporcione un oligómero antisentido modificado con un efecto técnico diferente al proporcionado por el oligómero de D1, es decir, silenciar una región que comprende un exón del gen de la distrofina.

Así las cosas, el problema técnico objetivo que resuelve la invención es: *“¿Cómo modificar los oligómeros antisentido para silenciar exones de la distrofina conocidos en D1 con el fin de obtener un oligómero antisentido con mejor capacidad de penetrabilidad de células para utilizarse en el silenciamiento de exones de la distrofina?”*

Sin embargo, la inclusión de oligómeros de 15 a 25 nucleótidos de longitud que se unen al exón 50 del gen de la distrofina ya se describe en D2, que se refiere a oligómeros antisentido para omitir el exón 55, el exón 45, el exón 50 o el exón 44 en el gen de la distrofina humana con altas eficiencias.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir los oligómeros antisentido con omisión de exón de D2 en el oligómero modificado incluyendo los monómeros de fosforamido de morfina de D1, para así llegar de forma

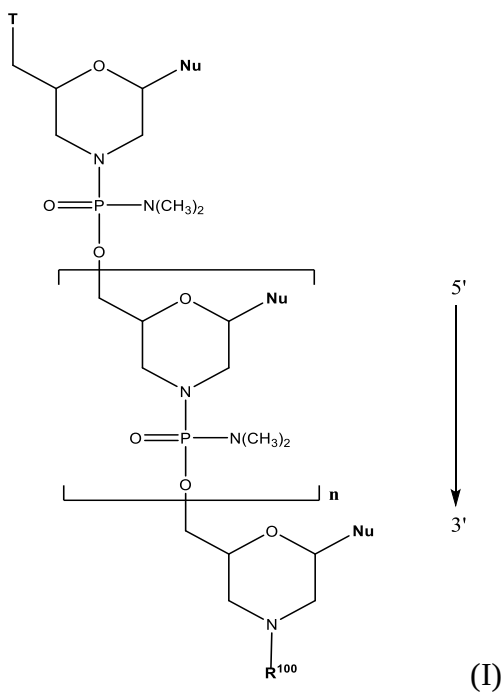
¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022. Sección 10.5.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

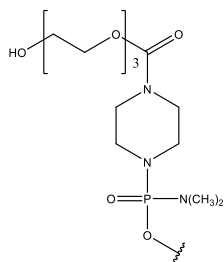
obvia a la materia reclamada en la Reivindicación 22. Por lo cual la invención carece de nivel inventivo.

El Despacho agrega que D1 también divulga un método en el que el nucleótido se selecciona de SEQ ID NO: 16 a 43, (particularmente SEQ ID NO: 21) que comprende la región diana de un pre-ARNm de distrofina que comprende una región dentro de uno o más de un exón seleccionado del exón 7, exón 8, exón 9, exón 19, exón 23, exón 44, exón 45, exón 50, exón 51, exón 52, exón 53 o exón 55 del pre-ARNm de distrofina. Por lo tanto, las Reivindicaciones dependientes 8, 18, 21, 23 y 24 tampoco mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la proteína de la Reivindicación 22, por lo cual se considera que también estas reivindicaciones carecen de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito señalar nuevamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora se encuentra dirigido a un oligómero antisentido de acuerdo con la Fórmula (I):

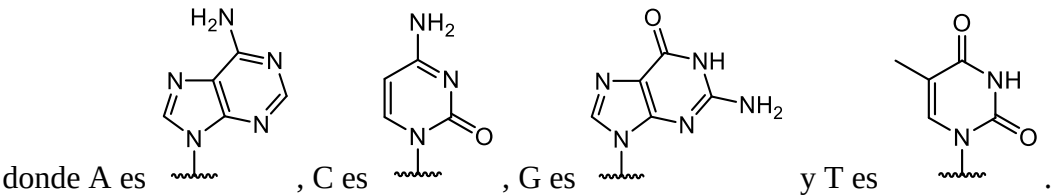


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada **Nu** es una nucleobase, que tomada en conjunto forma una secuencia de direccionamiento;



T es: ; y el -OH distal del resto **T** está unido opcionalmente a un péptido que penetra en las células; **R¹⁰⁰** es hidrógeno o un péptido que penetra en las células; cada **Nu** de 5' a 3' corresponde a las nucleobases:

Table with 3 columns: Sitio de hibridación, Secuencia dirigida [5' a 3'], and SEQ ID NO:.



ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con lo establecido en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC)3. En particular, la Guía de la SIC señala que “Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es “un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”. Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada en la presente solicitud. D1 divulga un método para tratar a un sujeto con distrofia muscular de Duchenne y trastornos relacionados con un oligómero de morfolino antisentido, en el que dicho oligómero es capaz de inducir la omisión de exón durante el procesamiento previo al ARNm de la distrofina.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

3 Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, sección 2.13.5, páginas 131-134.

La diferencia entre la presente invención y las moléculas divulgadas en D1 radica en la secuencia de nucleótidos particular de su secuencia diana, que en el caso de la primera corresponde a 5' GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC 3'. Sin embargo, el Despacho falla en explicar porque una persona medianamente versada en la materia llegaría obvia e inevitablemente al oligómero reclamado en la Reivindicación 1, basándose solamente en D1.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En cuanto al efecto técnico, es importante resaltar que tal como lo demuestran los datos del Capítulo Descriptivo, el oligómero antisentido reivindicado exhibió efectos técnicos inesperados y ventajosos. Al respecto, el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo muestra cómo, en comparación con moléculas similares dirigidas al exón 50 del gen de la distrofina, la síntesis del oligómero de la Reivindicación 1 no proporcionó problemas de solubilidad o purificación, lo que permitió la síntesis posterior de su variante del péptido fosforodiamidato morfolino (PPMO).

Además, el ensayo *in vitro* de omisión del exón 50 descrito en el Ejemplo 5 revela que el oligómero antisentido reivindicado exhibe una alta potencia, con una CE₅₀ inferior a **1 µM** (véase Tabla 8 del Capítulo Descriptivo).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁵ (Énfasis añadido).

Tomando lo anterior en consideración, el problema técnico resuelto por la presente invención debe formularse así: “¿Cómo proporcionar oligómeros antisentido de alta potencia para tratar la distrofia muscular de Duchenne y afecciones relacionadas que no presenten problemas de solubilidad y purificación durante la síntesis?”

⁴ *Ibidem*. Página 181.

⁵ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con la Guía de la SIC “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (Énfasis añadido). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Como se mencionó anteriormente, en el presente caso, el Despacho no ha proporcionado ninguna explicación de cómo la persona medianamente versada en la materia llegaría obvia e inevitablemente al oligómero mencionado en la Reivindicación 1 basándose en D1. Esto es particularmente relevante considerando que D1 revela más de 3000 secuencias diferentes dirigidas a varios exones, de las cuales **201** están dirigidas al exón 50.

Adicionalmente, el Despacho citó a D2 como documento complementario, que describe oligómeros antisentido capaces de inducir la omisión del exón 55, 45, 50 o 44 en el gen de la distrofina humana. Sin embargo, nuevamente el Despacho falla en explicar las razones por las cuales las enseñanzas combinadas de D1 y D2 permitirían a la persona medianamente versada en la materia llegar evidentemente a las características estructurales del oligómero reclamado en la Reivindicación 1.

iii) Así las cosas, vale la pena señalar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen **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**⁶. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de*

⁶ Ibidem. Sección 11.11.1.1

superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema⁷ (énfasis fuera del texto).

Como se ha señalado anteriormente, no existen indicaciones particulares en D1 y/o D2 que motiven **obvia e inequívocamente** a la persona medianamente versada en la materia a llegar al oligómero reclamado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, ni mucho menos predecir de manera razonable los efectos técnicos derivados de la misma. Por el contrario, esta persona se vería obligada a realizar experimentación adicional exhaustiva para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos.

iv) Sumado a lo anterior, resulta relevante destacar que, de acuerdo con el MAP, el análisis de nivel inventivo requiere determinar si el estado de la técnica en su conjunto proporciona enseñanzas que guían a una persona medianamente versada en la materia a modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención⁸. Asimismo, este manual indica que, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas dispersas del estado de la técnica pueda hacerse, sino también que **exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos**⁹. Así, el análisis del nivel inventivo no se basa únicamente en encontrar meras invitaciones en el estado de la técnica para ensayar modificaciones arbitrarias y aleatorias (como argumentó el Despacho en el presente caso), sino en identificar enseñanzas específicas en tales documentos que brinden una orientación particular sobre las modificaciones necesarias para llegar inequívocamente a la invención sin ninguna duda o ambigüedad. En este caso, ni D1 ni D2 proporcionan tales enseñanzas particulares que llevarían a la persona medianamente versada en la materia los oligómeros antisentido reivindicados. Por todo lo anterior, considero que se debe reconocer el nivel inventivo de la presente invención.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un nuevo examen de fondo, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

⁸ Manual Andino de Patentes. 2022, Sección 11.4

⁹ *Ibidem*, Sección 11.4 Ejemplo – Método problema – solución, problema técnico.

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 a las reivindicaciones
- Recibo de pago por examen adicional.