

P- 2020/49167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0015685**

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. **9372** notificado electrónicamente el 28 de mayo de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 17 de junio de 2024, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. 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, se presenta junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de siete (7) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 8 de noviembre de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** La reivindicación 1 ahora incluye las características de la antigua reivindicación 3. Así, la nueva reivindicación 1 especifica que la composición reivindicada no contiene el tampón de fosfato. En consecuencia, se eliminó la antigua reivindicación 3.
- 1.2.** Se modificó la reivindicación 2 para eliminar el término "*inclusive*".
- 1.3.** La numeración y las dependencias de las reivindicaciones se ajustaron en vista de lo anterior.

En cuanto estas modificaciones, se desea aclarar que las mismas 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.

2. 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.

3. 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:

El examinador alega que el término “inclusive”, tal como se utiliza en la reivindicación 2, es impreciso. En este sentido, se considera que el término “inclusive” es claro para la persona versada en la materia, que entenderá que la reivindicación cubre un rango cercano específico de valores que incluye los límites superior e inferior mencionados en la misma.

Sin embargo, para agilizar la tramitación de la solicitud, la reivindicación 2 se redactó de nuevo para eliminar el término “inclusive”.

4. Nivel Inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo las antiguas reivindicaciones 1 a 8 en vista del documento D1 (EP2612917) y el documento D2 (WO2017213854), siendo D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención reclamada.

El examinador argumenta que la diferencia entre la invención reivindicada y la divulgación de D1 consiste en que la composición reivindicada comprende 50 mg/mL del oligómero antisentido, pero tal diferencia no implica un efecto técnico y se deriva obviamente de D2.

Además, el examinador hace referencia al ensayo clínico NCT02740972¹ mencionando que el uso de Viltolarsen sin tampón de fosfato también era conocido en el momento de presentación de la solicitud.

Características técnicas del objeto reivindicado

En primer lugar, se desea mencionar que la nueva reivindicación 1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- 50 mg/ml del oligómero en antisentido Viltolarsen (que comprende la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 3 y consiste en una secuencia de bases complementaria a una secuencia que consiste en nucleótidos 36 a 56 del extremo 5' del exón 53 del gen de la distrofina humana), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo,
- donde la composición farmacéutica es una solución acuosa,
- donde la solución tiene un pH entre 7.0 y 7.5, y
- donde la composición farmacéutica no contiene tampón de fosfato.

Como puede verse, la presente solicitud no se refiere a cualquier composición que comprende un oligómero en antisentido dirigido al exón 53 del gen de la distrofina humana, sino a una composición acuosa que comprende 50 mg/mL de Viltolarsen, que no comprende tampón de fosfato y tiene un pH entre 7.0 y 7.5.

En este sentido, se desea manifestar que, contrario a las afirmaciones del examinador, el pH es una característica técnica de la composición reivindicada. Como comprenderá una persona versada en la materia, el pH es un valor que refleja la concentración de

iones $[H^+]$, es decir, define la concentración de un componente esencial de la composición reivindicada.

El Ejemplo 3, párrafo [0159], demuestra que el Viltolarsen era más estable a pH 7.0 a 7.5. Además, no usar un tampón de fosfato en la composición de Viltolarsen divulgada ofrece propiedades ventajosas como se muestra en el Ejemplo 5 y la Tabla 14 de la Especificación, que demuestra la formación reducida de multímeros que ocurre en ausencia de un tampón de fosfato frente a otros tampones.

El examen no utilizó el método Problema-Solución para evaluar la actividad inventiva de la solicitud.

En este contexto, respetuosamente se desea informar que se discrepa de la apreciación del examinador sobre su concepto de carencia de nivel inventivo, ya que su análisis se basa en una interpretación errónea tanto de la invención como del estado de la técnica citado.

En concreto, se desea destacar que el examinador ha caracterizado incorrectamente las enseñanzas del documento D1 al seleccionar un punto de partida artificial y ficticio. En consecuencia, el examinador no ha reconocido todas las diferencias entre las reivindicaciones y el estado de la técnica, lo que ha impedido apreciar el efecto técnico de la composición reivindicada, a saber, una mayor estabilidad del oligómero antisentido.

Sobre el estado de la técnica más cercano

Por el contrario, si se sigue el método Problema-Solución, el examinador debe identificar el punto de partida más apropiado. Este punto de partida no puede ser una construcción ficticia como la presentada en la tabla comparativa antes mencionada, ya que no es así como una persona versada en la materia habría visto D1 en la fecha de prioridad.

En particular, el examinador menciona que el párrafo [0118] de D1 menciona que la composición puede contener opcionalmente aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes de ajuste del pH (tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina). En este sentido, se desea mencionar que D1 menciona que:

"Además del oligómero de la presente invención y el portador descritos anteriormente, también pueden formularse opcionalmente aditivos farmacéuticamente aceptables en la composición de la presente invención. Ejemplos de tales aditivos son auxiliares de emulsificación (por ejemplo, ácidos grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono y sus sales farmacéuticamente aceptables, albúmina y dextrano), estabilizadores (por ejemplo, colesterol y ácido fosfatídico), agentes isotonizantes (por ejemplo, cloruro sódico, glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa, trehalosa), y agentes controladores del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido sódico, hidróxido potásico y trietanolamina). Pueden utilizarse uno o varios de estos aditivos. El contenido del aditivo en la composición de la presente invención es apropiadamente 90 wt% o menos, preferiblemente 70 wt% o menos y más preferiblemente, 50 wt% o menos"

Como puede verse en el extracto anterior, D1 sólo proporciona una enseñanza no específica que no se refiere a las características mencionadas en las reivindicaciones, y que no sería suficiente para indicar la persona versada en la materia cómo llegar a la composición reivindicada.

Además, el examinador afirma que el párrafo [0035] de D1 menciona que las condiciones óptimas para la composición son las condiciones fisiológicas, que se establecen como pH entre 5 y 8, preferentemente pH 7,4 y una concentración de cloruro sódico de 150 mM.

Sin embargo, el párrafo [0035] menciona que:

"En este caso, el término «unión» descrito anteriormente se entiende que cuando el oligómero de la presente invención se mezcla con la transcripción del gen de la distrofina humana, ambos se hibridan en condiciones fisiológicas para formar un ácido nucleico de doble cadena. El término «bajo condiciones fisiológicas» se refiere a condiciones establecidas para imitar el ambiente in vivo en términos de pH, composición de sal y temperatura. Las condiciones son, por ejemplo, 25 a 40°C, preferiblemente 37°C, pH 5 a 8, preferiblemente pH 7,4 y 150 mM de concentración de cloruro sódico"

Por lo tanto, la divulgación citada no se refiere a una composición como tal, sino a las condiciones para la unión del oligómero y la transcripción del gen de la distrofina humana. De hecho, aunque D1 divulga una composición farmacéutica para tratar a un

paciente humano con distrofia muscular Duchenne, una persona versada en la materia que leyera D1 habría reconocido inmediatamente que D1 no enseña una solución acuosa de Viltolarsen que tenga un pH de 7.0 a 7.5, que no comprenda tampón de fosfato, como se reivindica actualmente.

De hecho, como se ha demostrado anteriormente, D1 no revela ningún pH de la composición farmacéutica. Más bien, D1 revela que se pueden utilizar agentes de control del pH tanto ácidos como alcalinos, incluyendo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y trietanolamina.

D1 no se refiere al pH de la composición farmacéutica y, por tanto, no enseña qué efecto se conseguiría ajustando el pH de la composición farmacéutica, y mucho menos que ajustando el valor del pH de la composición farmacéutica para que esté en el intervalo de pH 7,0 a 7,5 se pueda mejorar la estabilidad de la composición farmacéutica.

Además, D1 no sugiere ninguna composición que excluya el tampón de fosfato, ni llevaría a una persona versada en la materia a tal formulación

Sobre el problema técnico objetivo

Debido a las cuestiones mencionadas, el examinador tampoco determinó correctamente el problema técnico objetivo, ya que no se tuvieron debidamente en cuenta todas las diferencias entre la divulgación de D1 y la composición reivindicada. Cuando se reconocen estas diferencias, los datos disponibles muestran claramente que el efecto técnico surge de estas diferencias.

Como se ha mencionado anteriormente, el valor de pH de la composición farmacéutica está en el intervalo de pH 7,0 a 7,5, lo que demuestra una mejora en la estabilidad, como se muestra en el Ejemplo 3, en particular, en el párrafo [0159]. Además, el Ejemplo 5 y la Tabla 14 de la Especificación demuestran la formación reducida de multímeros que se produce en ausencia de un tampón de fosfato frente a otros tampones.

Basándose en lo anterior, el problema técnico a resolver por la presente invención no es la provisión de una composición alternativa, como afirma el examinador, sino mejorar la estabilidad de la composición farmacéutica que comprende un oligómero antisentido de secuencia SEQ ID NO: 3 (Viltolarsen).

Sobre la evidencia de la solución propuesta

Es de resaltar que la cuestión clave es si una persona versada en la materia habría estado motivada para utilizar la divulgación de D1 como punto de partida y, basándose en las enseñanzas del estado de la técnica citado, abordar el problema técnico objetivo, para producir una composición como la definida en la nueva reivindicación 1. Sin embargo, el análisis del examinador no demuestra que exista tal motivación.

En este sentido, se destaca que D2 divulga composiciones que comprenden Eteplirsén (un oligómero morfolino fosforodiamidato (PMO) diseñado para omitir el exón 51 del gen de la distrofina humana en pacientes con DMD). Según las reivindicaciones, las composiciones reveladas en D2 incluyen tampón de fosfato.

Puesto que nada en D1 enseña una composición que no contenga tampón de fosfato, y D2 sí enseña a incluir fosfato potásico monobásico/dibásico, no hay pruebas de que las referencias citadas hubieran dirigido a una persona versada en la materia a modificar cualquier composición Viltolarsén previamente conocida no incluyendo ningún tampón de fosfato, y mucho menos que la eliminación del tampón de fosfato no tuviera un impacto perjudicial en la composición.

Por lo tanto, la persona versada en la materia no habría hecho tal modificación, es decir, no incluiría un tampón de fosfato para una composición de Viltolarsén.

Además, se sabe en el estado de la técnica que un tampón de fosfato se incluye comúnmente en una composición farmacéutica de oligómero morfolino en antisentido (PMO) de fosforodiamidato aprobada por la FDA (como las divulgadas en D2). El Viltolarsén actualmente reivindicado cae en la misma clase de fármacos que los tres PMOs aprobados por la FDA (Eteplirsén, Golodirsén, Casimersén), dadas las similitudes estructurales y funcionales de los compuestos (por ejemplo, columna vertebral morfolino; mecanismos antisentido; causando omisión de exón del gen de la distrofina). Por lo tanto, la persona versada en la materia no habría sido dirigida a hacer una composición Viltolarsén sin un tampón fosfato (por ejemplo, eliminando el tampón de fosfato salino de la composición enseñada en D2).

Por último, se desea mencionar que, contrario a las afirmaciones del examinador, esta deficiencia no se subsana con la divulgación del ensayo clínico NCT02740972, ya que no hay pruebas de que la composición de dicho ensayo clínico no comprenda un tampón de fosfato. De hecho, la información disponible de dicho ensayo clínico no hace

referencia a las características de la composición, por lo que no habrá ninguna sugerencia real de no incluir un tampón de fosfato en la composición.

De hecho, si la persona versada en la materia estudiara la divulgación de D1 y D2, habría producido una composición que incluía un tampón de fosfato, ya que no había ninguna sugerencia de no incluirlo.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicativo presentado junto con este memorial no pueden derivarse de las enseñanzas del estado de la técnica citado. Por lo tanto, el objeto reivindicado cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión

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

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) 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;
- iii) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 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.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por siete (7) 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

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición farmacéutica que comprende un oligómero antisentido, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo en una concentración de 50 mg/ml, en donde el oligómero antisentido es Viltolarsen que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3, y consiste en una secuencia de bases complementaria a una secuencia que consiste en nucleótidos en las posiciones 36 a 56 del extremo 5' del exón 53 del gen de la distrofina humana o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, en donde la composición farmacéutica es una solución acuosa que tiene un pH entre 7.0 y 7.5, en donde la composición farmacéutica no contiene tampón de fosfato.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende cloruro de sodio en una concentración comprendida entre 8 mg/ml y 10 mg/ml.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que además no contiene tampón.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un agente de tonicidad, un ajustador de pH y un disolvente.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente de tonicidad es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, glucosa, fructosa, maltosa, sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol, trehalosa y glicerina.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el ajustador de pH es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido cítrico, ácido láctico, fosfato (hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de potasio) y monoetanolamina.
7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la que el disolvente es agua.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0015685
Recibo: 24-67887
Fecha: 26/08/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 1008733
CUS: 868460103

Patente PCT
COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE EL OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO Y SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000