

P- 2022/15169

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Y.

S.

D.

Re: Expediente No. **NC2022/0008664**

Solicitud de patente a nombre de **NIPPON SHINYAKU CO., LTD., CENTRO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de NIPPON SHINYAKU CO., LTD., domiciliada en Kioto, Japón, y CENTRO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA, domiciliada en Tokio, Japón, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13385, notificado electrónicamente el 20 de agosto de 2025, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente se solicitó prórroga el 11 de noviembre de 2025, me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación del capítulo de reivindicaciones:

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 once (11) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 19 de enero de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 La reivindicación 1 se modificó para restringir la caracterización estructural exclusivamente a las secuencias descritas en el subpárrafo (a).
- 1.2 Las antiguas reivindicaciones 2, 3, 11 y 13 fueron eliminadas. Además, se ha actualizado la numeración del conjunto de reivindicaciones.

- 1.3 Se incluyó la nueva reivindicación 2 para caracterizar únicamente al oligómero antisentido con SEQ ID NO 4. Esta reivindicación está sustentada en la reivindicación 1.
- 1.4 Se incluyó la nueva reivindicación 3 para caracterizar el oligómero antisentido únicamente con el SEQ ID NO 5. Esta reivindicación está sustentada en la reivindicación 1.
- 1.5 La reivindicación 4 se modificó con el fin de:
 - 1.5.1 Eliminar el término "*hidrato*",
 - 1.5.2 Aclarar que los oligonucleótidos comprenden nucleobases, porciones de azúcar y porciones de enlace fosfato. Esta modificación está sustentada en los párrafos [0036] a [0039] de la descripción.
- 1.6 La reivindicación 5 se modificó con el fin de eliminar las expresiones "*al menos uno*" y "*hidrato*".
- 1.7 Las reivindicaciones 6 y 7 se modificaron con el fin de eliminar las expresiones "*al menos uno*" y "*hidrato*".
- 1.8 La reivindicación 8 se modificó con el fin de:
 - 1.8.1 Eliminar el término "*hidrato*",
 - 1.8.2 Aclarar la caracterización del oligómero de morfolino, que está sustentada en los párrafos [0046] a [0048] de la descripción.
- 1.9 Las reivindicaciones 9 y 10 se modificaron con el fin de eliminar el término "*hidrato*".
- 1.10 La antigua reivindicación 12 (nueva la reivindicación 11) fue modificada a:
 - 1.10.1 Eliminar el término "*hidrato*",
 - 1.10.2 Aclarar que la composición también incluye portador farmacéutico aceptable, un aditivo farmacéutico aceptable o un disolvente acuoso, en el que el aditivo farmacéutico aceptable es la sacarosa. Esta modificación está sustentada en los párrafos [0089] y [0090] de la descripción.

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.

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

Los solicitantes afirman 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:

- 3.1** El examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 carecen de claridad y suficiente sustento, ya que el oligómero antisentido se define mediante expresiones funcionales abiertas como "*actividad para inducir el salto del éxón 50*" y "*condiciones rigurosas*" sin definir estructuralmente el objeto reclamado. Además, el examinador afirma que las reivindicaciones abarcan variantes de secuencia con hasta cinco cambios de base y al menos un 80% de identidad respecto a las SEQ ID NO 4 o 5, cubriendo así un número indeterminado de posibilidades que los solicitantes no han explorado. En consecuencia, el examinador concluye que no existe ningún sustento técnico que demuestre que cualquier oligómero que se encuentre dentro de estos rangos estructurales logre el efecto deseado. Por ello, el Examinador sugiere eliminar los porcentajes, variantes y mutaciones de identidad no explorados por los solicitantes, y limitar las reivindicaciones a las SEQ ID NO respaldados por la descripción.

En este sentido, los solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, únicamente con el propósito de avanzar en el trámite, la expresión y el uso de porcentajes de identidad han sido eliminados del conjunto de reivindicaciones modificadas, y la reivindicación 2 ha sido eliminada. Por tanto, la redacción de la reivindicación 1 se limita ahora a caracterizar exclusivamente al oligómero antisentido por el SEQ ID NO 4 y el SEQ ID NO 5. En vista de estas modificaciones, solicitamos respetuosamente que se considere superada la presente objeción.

- 3.2.** El Examinador considera que el objeto de la reivindicación 2 no está claro, ya que simultáneamente se refiere a *"un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de bases con delección y/o sustitución de 1 a 5 bases en la secuencia de bases de SEQ ID NO: 4 o 5"* y a *"un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de bases con al menos un 80% de identidad con la secuencia base de las SEQ ID NO: 4 o 5."* Por ende, el examinador considera que esta redacción resulta en una inconsistencia interna, porque si la secuencia está estrictamente limitada a las indicadas, no puede incluir simultáneamente eliminaciones o variaciones tal como se define. Además, la reivindicación se refiere a los elementos (e) a (h), sin identificar los elementos (a) a (d) dentro de la misma reivindicación. Por ello, el examinador sugiere hacer las modificaciones necesarias para eliminar esta ambigüedad.

En este sentido, los solicitantes discrepan respetuosamente de la opinión del examinador. Sin embargo, únicamente con el propósito de facilitar la continuación del trámite, los solicitantes han decidido eliminar la antigua reivindicación 2 y aclaran que el oligómero antisentido ahora se caracteriza exclusivamente como: Un oligómero antisentido que consiste en una secuencia base de SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 5. Por tanto, la presente objeción debe considerarse superada.

- 3.3.** El Examinador considera que el objeto de la reivindicación 3 carece de claridad y sustento en la descripción, ya que extiende el alcance a secuencias con al menos un 90% de identidad relativa a las SEQ ID NO 4 o 5, abarcando así numerosas posibilidades que no han sido investigadas por los Solicitantes. Por lo tanto, el examinador sugiere eliminar los porcentajes de identidad no comprobados y limitar la reivindicación a las SEQ ID NO respaldados por la descripción.

En este sentido, los solicitantes discrepan respetuosamente de la opinión del examinador. Sin embargo, únicamente con el fin de facilitar la continuación del trámite, los solicitantes han decidido eliminar la reivindicación 3. En ese sentido, la presente objeción debe considerarse superada.

- 3.4.** El examinador considera que el objeto de la reivindicación 4 es poco claro y carece de sustento en la descripción debido a que reclama que el oligómero es un oligonucleótido, sin definir sus características técnicas esenciales estructurales. Por ello, el examinador sugiere limitar la reivindicación a las SEQ ID NO específicos divulgados en la invención.

Los solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, únicamente con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso, el alcance de la reivindicación 4 ha sido modificado para reclamar un oligómero antisentido que consiste en una secuencia base de SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 5, según se reclama en la reivindicación 1. Esta modificación no solo aclara la caracterización estructural, sino que también vincula definitivamente su alcance con las secuencias divulgadas en la solicitud, evidenciando así el sustento en la descripción. Además, la reivindicación 4 ha sido modificada para incluir la limitación: *"en la que el oligonucleótido comprende nucleobases, partes de azúcar y partes de enlace fosfato"*. En ese sentido, los solicitantes solicitan respetuosamente superar la objeción.

- 3.5.** El Examinador considera que el objeto de la reivindicación 5 carece de claridad y sustento, ya que describe en términos generales modificaciones a la porción de azúcar y/o al enlace fosfato de un nucleótido sin especificar qué modificaciones se pretenden. Por ende, el examinador considera que esto extiende excesivamente el alcance más allá de lo que está previsto en la descripción. Por ello, el examinador sugiere especificar solo aquellas modificaciones que estén adecuadamente sustentadas por la descripción.

En este sentido, los solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Los solicitantes desean aclarar que la interpretación del alcance de las reivindicaciones está definida y debe interpretarse a la luz de los demás documentos de la solicitud, tal como establece el Artículo 51 de la Decisión 486:

"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción, los dibujos y en su caso, el listado de secuencias o el depósito de material biológico servirán para interpretarlas."

Por lo tanto, las modificaciones previstas a las que se refiere la reivindicación 5 deben interpretarse a la luz de la descripción, que establece lo siguiente:

"[0038] La modificación de la porción azúcar puede incluir, por ejemplo, modificaciones en la posición de 2' de ribosa y modificaciones de las otras posiciones del azúcar. La modificación en la posición de 2' de ribosa incluye una modificación que reemplaza la 2'-OH de ribosa con OR, R, R'OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, N₃, CN, F, Cl, Br o I, en donde R representa un alquilo o un arilo y R' representa un alquileo. La modificación para las otras posiciones del azúcar incluye, por ejemplo, reemplazo de O en la posición de 4' de ribosa o desoxirribosa con S, puente entre las posiciones de 2' y 4' del azúcar, por ejemplo, LNA (ácido nucleico bloqueado) o ENA (ácidos nucleicos puenteados de 2'-O,4'-C etileno), pero no se limita a esto."

Por lo tanto, una persona versada en la materia podría adaptar dichas modificaciones basándose en la divulgación en la descripción sin esfuerzo excesivo y sin ambigüedad respecto a los tipos de posibles modificaciones. En vista de lo anterior, los solicitantes respetuosamente solicitan que la presente objeción sea considerada superada.

3.6. El Examinador considera que el objeto de la reivindicación 6 carece de claridad y sustento en la descripción, ya que enumera múltiples posibles sustituciones químicas en el grupo 2'-OH de la ribosa, cubriendo así numerosas posibilidades que no han sido exploradas por los solicitantes. Como resultado, el alcance reclamado supera lo que respalda la descripción. El examinador sugiere hacer una generalización razonable basada únicamente en lo que se divulga en la descripción.

En este sentido, los solicitantes reiteran respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. De forma similar a la objeción abordada en la Sección 3.5 de este memorial de respuesta, se aclara que el alcance de la porción del azúcar está claramente definido y debidamente respaldado por el objeto revelado en el párrafo [0038] de la descripción. Por tanto, el alcance de la reivindicación 6 es claro y está respaldado a la luz de la descripción, en cumplimiento del artículo 51 de la Decisión 486.

Además, es importante enfatizar que la Guía de Examen de Patentabilidad (2023) establecen que la suficiencia de divulgación no se limita a ejemplos que hayan sido explícitamente probados, indicando que:

"(...) la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.

En este sentido, la descripción completa debe considerarse parte del soporte de las modalidades reivindicadas por la invención. En consecuencia, el objeto divulgado y las múltiples alternativas descritas en los párrafos [0036] a [0039] forman parte de la divulgación de la invención y no requieren ser demostradas explícitamente para su validez. Por lo tanto, los solicitantes respetuosamente solicitan que el examinador considere superada la presente objeción.

3.7. El Examinador considera que el objeto de la reivindicación 7 no es clara ni está sustentada en la descripción, ya que enumera varios tipos de enlaces fosfato modificados, que abarcan numerosas posibilidades que no han sido exploradas por los Solicitantes. En consecuencia, el alcance reclamado supera el apoyo proporcionado por la descripción. El examinador sugiere hacer una generalización razonable coherente con la divulgación.

En este sentido, los solicitantes expresan nuevamente su desacuerdo con la opinión del examinador, ya que, como se explicó anteriormente, el alcance de esta reivindicación y los tipos de enlaces de fosfato modificados están claramente delimitados por la divulgación de la descripción.

En particular, la descripción establece lo siguiente:

"[0039] Una modificación de la mitad de enlace fosfato incluye, por ejemplo, la modificación de reemplazar un enlace fosfodiéster por un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace fosfonato alquilado, un enlace fosforamidato o un enlace boranofosfato (Enya et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 18, 9154–9160) (cf., por ejemplo, Japan Domestic Re-Publications of PCT Application Nos. 2006/129594 y 2006/038608)."

Por lo tanto, la materia reivindicada relativa a los enlaces fosfato se encuentra expresamente respaldada por la descripción y debe interpretarse conforme al Artículo

51 y al principio de suficiencia de divulgación establecido en la Guía de Examen de Patentabilidad. En consecuencia, los solicitantes respetuosamente solicitan que se considere superada la presente objeción.

- 3.8.** El Examinador considera que el objeto de la reivindicación 8 carece de claridad y sustento, ya que define en términos generales cualquier oligómero morfolino, abarcando así un número indeterminado de posibilidades. Por tanto, el examinador sugiere hacer una generalización razonable limitada a lo que se divulga en la descripción.

En este sentido, los solicitantes expresan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, con el fin de contribuir a dar continuidad al trámite, se aclara que la reivindicación objetada depende de la reivindicación modificada 1, que establece que el oligómero antisentido consiste en la secuencia SEQ ID NO 4 o 5, proporcionando así un alcance estructural claramente delimitado.

Además, la reivindicación 8 ha sido modificada para reclamar *"en donde el oligómero morfolino comprende nucleobases, grupos anillos de morfolina y grupos de enlace fosfato."* Por tanto, amablemente se solicita al examinador que las objeciones planteadas contra estas reivindicaciones deben superarse, teniendo en cuenta que el oligómero morfolino ha sido delimitado conforme a la sugerencia del Examinador y las manifestaciones reveladas en la descripción.

- 3.9.** El Examinador considera que el objeto de la reivindicación 9 carece de claridad y sustento en la descripción, ya que restringe la definición a oligómeros fosfordiamidato morfolinos sin justificación técnica suficiente. El examinador sugiere hacer una generalización razonable basada en la descripción.

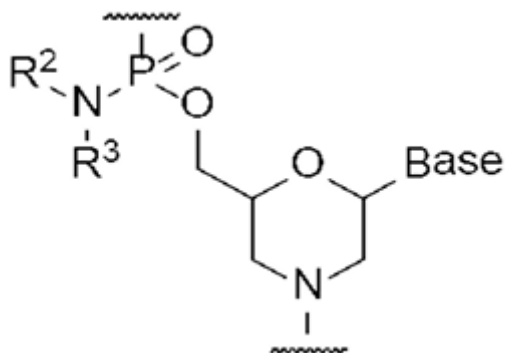
En este sentido, los solicitantes expresan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, con el fin de contribuir a dar continuidad al trámite, los solicitantes desean aclarar que el alcance del oligómero morfolino reclamado está claramente definido y respaldado por la descripción.

En particular, la descripción describe lo siguiente:

"[0048] El oligómero de morfolino es preferentemente un oligómero que comprende una unidad constituyente representada por la fórmula general a

continuación (oligómero de morfolino de fosfordiamidato (en lo sucesivo conocido como "PMO")).

[Fórmula 5]



en donde la base, R^2 y R^3 tienen el mismo significado como se define anteriormente."

Además, la producción y los resultados de prueba de oligómeros de fosfordiamidato morfolino (PMO) se revelan en los Ejemplos 1 a 3 de la descripción. Por lo tanto, el oligómero de morfolino fosfordiamidato reclamado está expresamente respaldado por la descripción y debe interpretarse a la luz del Artículo 51 y del concepto de suficiencia de divulgación establecido en la Guía de Examen de Patentabilidad.

En consecuencia, los solicitantes solicitan respetuosamente que la presente objeción sea considerada superada.

3.10. El Examinador considera que el objeto de la reivindicación 10 carece de claridad y sustento en la descripción, ya que menciona fórmulas químicas para el extremo 5' que abarcan numerosas posibilidades no exploradas por los Solicitantes. Por tanto, el examinador sugiere hacer una generalización razonable basada en la descripción.

Con respecto a la reivindicación 10, los solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador y aclaran que el objeto reclamado está clara e inequívocamente respaldado por la descripción.

En particular, la descripción revela explícitamente lo siguiente:

"[0079] En el oligómero antisentido de la presente invención, el extremo 5' puede ser cualquiera de los grupos mostrados por las fórmulas químicas (1) a (3) a continuación, y preferentemente es (3)OH."

Por tanto, el extremo reivindicado de 5' del oligómero antisentido se revela expresamente en la descripción y forma parte del objeto originalmente presentado. Por lo tanto, cuando se interpreta correctamente a la luz del artículo 51 de la Decisión 486 y del principio de suficiencia de divulgación establecido en la Guía de Examen de Patentabilidad, la objeción planteada contra la reivindicación 10 carece de fundamento y debe considerarse superada.

3.11. El examinador considera que el objeto de la reivindicación 11 carece de claridad y sustento en la descripción, ya que define la longitud del oligómero como 19 o 20 bases sin proporcionar una justificación técnica que demuestre que tales longitudes son óptimas o necesarias. Además, el examinador identifica una inconsistencia interna, ya que la reivindicación 11 depende de la reivindicación 2, en la que el término "*consistir en*" implica un alcance cerrado limitado a SEQ ID NO 4 y 5, cada una de las cuales contiene solo 19 bases. Por lo tanto, es inconsistente afirmar una longitud de 20 bases cuando las secuencias de referencia contienen solo 19 bases.

Con respecto a la reivindicación 11, los solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, con el fin de contribuir a dar continuidad al trámite, los solicitantes han eliminado la reivindicación 11. Por lo tanto, la objeción planteada contra la reivindicación 11 debe considerarse superada.

3.12. El Examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 12 y 13 carece de claridad y sustento en la descripción, ya que simplemente reclaman una composición que comprende el oligómero antisentido sin especificar los componentes restantes, sus cantidades relativas ni las características de la formulación. Además, la descripción no proporciona suficiente soporte para una composición farmacéutica que comprenda el oligómero y cualquier portador farmacéutico aceptable, ya que no se describen tipos específicos de portadores, proporciones o formulaciones.

En este sentido, los solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, para aclarar aún más la caracterización de la composición, los solicitantes han modificado las reivindicaciones. Específicamente, la reivindicación 12 ha sido modificada para reclamar "*(ii) un portador farmacéuticamente aceptable, un aditivo farmacéutico aceptable o un disolvente acuoso, en el que el aditivo farmacéuticamente aceptable sea sacarosa.*"

De este modo, se proporciona una caracterización más completa de la composición, basada en el párrafo [0090] de la descripción, con especial énfasis en el portador farmacéutico aceptable, abordando así la generalización razonable de la invención.

Con respecto a la reivindicación 13, el solicitante desea aclarar que esta reivindicación ha sido eliminada. Por tanto, las objeciones planteadas contra estas reivindicaciones deben considerarse superadas.

3.13. El examinador considera que el tema de las reivindicaciones 1 a 3 no está claro debido al uso del término "salto del exón 50", que en su lugar debería decir "omisión del exón 50". El Examinador sugiere corregir este error de traducción.

En este sentido, los solicitantes discrepan respetuosamente de la posición del examinador, ya que la expresión "*saltar exones*" es un término técnicamente correcto, como se explicará con más detalle en los argumentos presentados en la Sección 4 de este memorial de respuesta. No obstante, respecto a las reivindicaciones 1 a 3, estas reivindicaciones han sido modificadas en relación con dicha expresión mediante las modificaciones introducidas en el capítulo de reivindicaciones. Por lo tanto, los solicitantes respetuosamente solicitan al examinador que se resuelva la objeción planteada en relación con las reivindicaciones 1 a 3.

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.

4. 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.

Objeción del examinador:

En particular, el examinador señala que la solicitud se basa en expresiones abiertas y no cuantificadas como "*actividad para inducir el salto del exón 50*" y "*condiciones rigurosas*", sin definir parámetros técnicos medibles, métodos de evaluación o

protocolos estandarizados que permitan verificar el cumplimiento de dichas condiciones. La descripción no especifica cómo se calcula el porcentaje de identidad de secuencia, ni justifica técnicamente los umbrales de identidad seleccionados ni las modificaciones de secuencia permitidas, y carece de soporte experimental que demuestre que todas las variantes dentro del ámbito reclamado conservan la funcionalidad declarada.

Además, no se proporcionan datos ni ejemplos que respalden que todas las modificaciones químicas propuestas a la porción del azúcar, el enlace de fosfato o el extremo 5' preserven la actividad reclamada, ampliando así el alcance de la protección más allá de lo que realmente se describe y respalda. Del mismo modo, la solicitud se refiere genéricamente a composiciones farmacéuticas que comprenden el oligómero y un portador farmacéuticamente aceptable, sin especificar los componentes, cantidades relativas o características de dicho portador, y sin proporcionar ejemplos concretos que permitan su reproducción.

En consecuencia, el Examinador considera que la amplitud y generalidad del objeto reclamado superan el contenido que se describe y ejemplifica eficazmente, impidiendo que una persona versada en la materia pueda reproducir la invención en todo el ámbito reclamado.

Finalmente, el examinador plantea una objeción adicional de claridad: a lo largo de la descripción, el término "*saltar*" (por ejemplo, "saltar exones") se utiliza repetidamente en lugar del término técnicamente correcto "*omisión*" (es decir, "omisión de exón"). Esta inexactitud terminológica constituye un error de traducción que introduce ambigüedad técnica y puede dar lugar a interpretaciones contradictorias sobre el alcance y el modo de implementación de la invención. Por ello, el Examinador recomienda que los solicitantes modifiquen la redacción sustituyendo consistentemente "*saltarse*" por "*omisión*" a lo largo del documento.

Argumentos de los solicitantes:

En este sentido, los solicitantes discrepan respetuosamente de la opinión del examinador. A la vista de los argumentos y modificaciones presentados en la sección 3 de la respuesta, el objeto definido dentro del ámbito de las reivindicaciones resulta de una generalización razonable de las distintas incorporaciones reveladas a lo largo de la descripción, que son válidas y están suficientemente sustentadas conforme al Artículo 51 de la Decisión Andina 486.

En cuanto al término "salto de exones", los solicitantes también discrepan respetuosamente de la posición del examinador. Como se revela en la descripción, las expresiones "inducir el salto del exón 50" y "condiciones rigurosas" están expresamente definidas en los párrafos [0028] y [0024], respectivamente. El Examinador sugiere que "salto de exones" constituye un error de traducción; sin embargo, "salto de exones" es un término bien establecido y técnicamente correcto en el campo científico relevante.

En particular, la sección de la descripción *Técnica Antecedente* establece explícitamente:

"[0005] Se espera que el salto de exones sirva como un método para tratar DMD. Este método implica modificar el empalme para restaurar el marco de lectura de aminoácidos de ARNm de distrofina e inducir la expresión de la proteína distrofina que tiene la función parcialmente restaurada (literatura no patente2). La parte de secuencia de aminoácidos, que es una diana de salto de exones, se perderá. Por esta razón, la proteína distrofina expresada por este tratamiento llega a ser más corta que la normal, pero puesto que se mantiene el marco de lectura de aminoácidos, la función para estabilizar las células musculares se retiene parcialmente. Por consiguiente, se espera que el salto de exones conduzca a DMD a los síntomas similares a esos de BMD, que es más leve. El enfoque de salto de exones ha pasado las pruebas en animales utilizando ratones o perros y ahora se evalúa en ensayos clínicos en pacientes humanos con DMD.

"[0006] El salto de un exón se puede inducir por la unión de ácidos nucleicos antisentido que se dirigen a ya sea el sitio de empalme de 5' o 3' o a ambos sitios, o a sitios internos del exón. Un exón se incluirá en el ARNm sólo cuando ambos sitios de empalme de este se reconocen por el complejo de empalmosoma. Por lo tanto, el salto de exones se puede inducir al dirigirse a los sitios de empalme con ácidos nucleicos antisentido. Además, la unión de una proteína de SR a un potenciador de empalme exónico (ESE) se considera necesaria para que un exón se reconozca por el mecanismo de empalme. Por consiguiente, el salto de exones también se puede inducir al dirigirse a ESE. (Énfasis añadido)

Finalmente, respecto a los comentarios del Examinador sobre modificaciones químicas y composiciones farmacéuticas, los solicitantes señalan que las modificaciones químicas de los oligomeros antisentido se describen en la descripción, incluyendo los párrafos [0038], [0039] y [0049]. Además, contrariamente a la opinión del Examinador de que las composiciones farmacéuticas se describen solo de forma genérica, la descripción

proporciona una divulgación detallada de dichas composiciones, incluyendo los párrafos [0083], [0085] y [0093].

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.

5. Novedad

El examinador afirma en su concepto técnico que la antigua reivindicación 1 no sería nueva a la luz de las enseñanzas en los documentos D1 (WO2010048586), D3(WO2019136216) y D4 (WO2013100190).

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.

También es de señalar lo que se establece en el Manual Andino para el Examen de Patentes sobre el análisis de novedad.

"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica." (El énfasis es nuestro)

"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva" (El énfasis es nuestro)

"Modificaciones obvias o equivalentes del objeto descrito en el estado de la técnica no pueden ser citadas en contra de la novedad del objeto reivindicado sino cuando están descritas ellas mismas en el antecedente." (El énfasis es nuestro)

De lo anterior, puede interpretarse sin lugar a dudas que, **si existe al menos una característica diferenciadora** entre el objeto reivindicado y lo **divulgado explícitamente en los antecedentes** tomados en cuenta por sí solos, en este caso D1, **incluso si dicha diferencia no es una característica esencial sino banal**, debe reconocerse la novedad de la invención.

Objeción del examinador:

De acuerdo con el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión Comunitaria Andina, el Examinador considera que la reivindicación independiente 1 no es nueva respecto a las enseñanzas de los documentos citados.

Específicamente, el examinador considera que el documento D1 revela un oligómero antisentido (Ejemplo 2) en el que las SEQ ID NO: 290 y 291 presentan identidad de secuencia del 100% con las SEQ ID NO: 4 y 5 de la presente solicitud, como se demuestra en la Alineamiento 1.

Del mismo modo, el examinador considera que el documento D3 revela oligómeros antisentido (Figuras 1A-F, 34A-F, 38, 41A-D; párrafos [0105], [0136], [0296], [0307],

[0331]; Ejemplos 1, 3 y 4), en los que el SEQ ID NO 1498 muestra el 100% de identidad de secuencia con las SEQ ID NOs: 4 y 5 de la presente solicitud, como se muestra en la Alineamiento 2.

De manera similar, el examinador argumenta que el documento D4 revela un oligómero antisentido (páginas 6–40), donde la SEQ ID NO 7 tiene identidad de secuencia del 100% con SEQ ID NOs: 4 y 5 de la presente solicitud, como se evidencia en la Alineamiento 3.

En consecuencia, el Examinador concluye que el objeto de la reivindicación independiente 1 está plenamente anticipado por los documentos D1, D3 y D4 y, por tanto, no cumple con el requisito de novedad previsto en el Artículo 16 de la Decisión 486.

Argumentos de los solicitantes:

En este sentido, los solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Aunque los documentos citados revelan secuencias antisentido que incluyen las correspondientes a las SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 5, dichas secuencias son más largas y comprenden nucleótidos adicionales.

Las reivindicaciones 1–3 han sido modificadas para dirigirse a un oligómero antisentido que "*consiste*" en la secuencia base de SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 5, o una sal farmacéutica aceptable de éste. El uso de la frase transicional cerrada "*consiste en*" excluye expresamente a los oligómeros antisentido que tengan nucleótidos adicionales o secuencias extendidas.

Aunque el estado de la técnica revela secuencias antisentido más largas que abarcan las secuencias reclamadas, no revela directa y sin ambigüedades los oligómeros antisentido específicos que consisten exclusivamente en SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 5 como secuencias independientes. La selección de estos fragmentos específicos no se revela ni sugiere en los documentos citados. Por tanto, el tema reclamado es novedoso.

Así, dado que los documentos D1, D3 y D4 no divulga 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.

6. Nivel Inventivo

El examinador ha indicado que las reivindicaciones 2 a 13 carecerían de inventiva a la luz de las enseñanzas de D1 y D2 (WO2015137409).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Objeción del examinador

El examinador considera que el documento D1 representa el estado de arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que revela un oligómero antisentido para inducir el salto de exones en el gen de la distrofina, especialmente el exón 50, diseñado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. D1 describe secuencias específicas y variantes de secuencia con alta identidad de secuencia que se hibridan bajo condiciones estrictas para bloquear los sitios de empalme y promover el salto de exones, logrando así una restauración parcial del marco de lectura (Ejemplo 2).

El examinador señala que la diferencia entre la invención de la reivindicación 2 y el oligómero antisentido revelado en D1 radica en que la presente solicitud limita, a través del término "*consiste en*", la secuencia a SEQ ID NO 4 o 5, o a variantes con sustituciones y/o supresiones ≤ 5 y $\geq 80\%$ de identidad de secuencia.

Sin embargo, el Examinador no encuentra evidencia de que seleccionar específicamente los SEQ ID NOs: 4 o 5, o sus variantes dentro de los rangos definidos de identidad y modificación, proporcione un oligómero antisentido con un efecto técnico diferente al ya logrado por el objeto de D1, ya que el mecanismo de acción, la hibridación a la región

objetivo de la distrofina pre-ARNm y la consecuente omisión del exón 50 para restaurar el marco de lectura, ya se había revelado en ese documento.

El examinador observa además que, aunque la presente solicitud revela los SEQ ID NO: 4 y 5 en forma de PMO nº 3 y PMO nº 4, respectivamente, la implementación de estas secuencias como oligómeros fosforodiamidati morfolinos no introduce una diferencia técnica sustantiva respecto a D1.

Además el examinador señala que D1 ya revela las mismas secuencias (SEQ ID NOs: 290 y 291) y enseña que pueden implementarse usando diversas químicas de oligonucleótidos, incluyendo modificaciones en la mitad del azúcar y en la unión fosfato, con el mismo efecto técnico de inducir la omisión del exón 50. Por tanto, D1 enseña que estas secuencias pueden emplearse en diferentes químicas de oligómeros antisentido, incluidas las PMO, sin alterar la naturaleza del mecanismo ni los resultados técnicos obtenidos. Además, el examinador señala que no se ha proporcionado evidencia técnica que demuestre que la omisión del exón 50 utilizando SEQ ID NOs: 4 y 5 produzca un efecto técnico específico o una mejora demostrable en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne o enfermedades relacionadas más allá de lo que ya se enseña en D1 (Ejemplo 2; Listado de secuencias).

En consecuencia, el Examinador formula el problema técnico objetivo como: cómo modificar el oligómero antisentido conocido de D1 para proporcionar un oligómero antisentido alternativo.

El examinador señala además que el documento D2 ya revela el uso de secuencias específicas de antisentido dirigidas al exón 50 para mejorar la afinidad de unión y la eficiencia de salto de exones. D2 se refiere a oligómeros antisentido diseñados para inducir la omisión de exones distrofina específicos, incluido el exón 50, y proporciona secuencias dirigidas a sitios de empalme o a elementos potenciadores de empalme exónico (ESE) situados dentro del exón 50 y/o sus regiones intrónicas adyacentes (páginas 5-10 y 41-44). En consecuencia, el examinador considera que una persona experta en el arte habría estado motivada a incorporar los diseños de oligómeros específicos para exón-50 revelados en D2 en el oligómero antisentido de D1, llegando así al objeto de la reivindicación 2 de manera obvia.

Además, el examinador señala que D2 revela que el oligómero antisentido puede ser un oligómero de morfolino fosforodiamidato, o una sal o hidrato farmacéutico aceptable

del mismo, y que el extremo 5' puede corresponder a una de las fórmulas químicas (1) a (3).

Finalmente, el examinador considera que las reivindicaciones dependientes 3 a 13 no definen características adicionales que, en combinación con las características de la reivindicación independiente 2, confieran un nivel inventivo al oligómero antisentido reclamado. En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 2 a 13 carecen de nivel inventivo.

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo citado

En este sentido, los solicitantes manifiestan respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. En ese sentido, los solicitantes desean aclarar que la referencia D1 no describe ni sugiere el oligómero antisentido que consiste en la secuencia de bases del SEQ ID NO 4 ni el oligómero antisentido que consiste en la secuencia de bases del SEQ ID NO 5, ambos con una longitud de 19 bases y son objeto de la presente invención.

Además, es extremadamente difícil para una persona versada en la materia, incluso después de haber revisado la divulgación de D1, llegar al oligómero antisentido de SEQ ID NO 4 o 5 seleccionando un compuesto inicial entre el gran número de 'compuestos antisentido' revelados en dicho documento, creando así un enorme número de variantes a partir de ese compuesto inicial, y finalmente identificar solo una secuencia de bases específica de esa amplia gama de variantes modificadas. Por lo tanto, el solicitante considera que esto no podría haberse logrado de manera evidente por una persona versada en la materia.

En este sentido, una persona experta en la materia que examine la reivindicación en D1 relativa a 'preferentemente entre 20 y 35 unidades' (D1, párrafo [0019]) se enfrentaría a una amplia variedad de posibles modificaciones al ajustar el compuesto inicial dentro de ese rango, y no tendría motivación alguna para identificar y preparar el oligómero antisentido que consiste en la secuencia de bases SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 5 dentro de esa extensa gama de variaciones.

Por otro lado, el ácido nucleico antisentido descrito en el documento D2 permite omitir el Exón 51, no el Exón 50, del gen de la distrofina humana. D2 no describe ni sugiere el oligómero antisentido de la SEQ ID NO 4 ni el oligómero antisentido de la SEQ ID NO 5, ambos con una longitud de 19 bases y son el objeto de la presente invención.

Por lo tanto, creemos que la presente invención no podría haber sido fácilmente realizada por una persona experta en el arte, basándonos en las revelaciones de D1 y D2.

Asimismo, tanto el oligómero antisentido correspondiente a SEQ ID NO: 4 como el oligómero antisentido correspondiente a SEQ ID NO: 5 de la presente invención presentan efectos ventajosos, tales como una alta eficiencia en el salto del exón 50 y una elevada solubilidad en solución salina fisiológica (véase Ejemplo 3).

Estos efectos no se describen ni se sugieren en D1 o D2, y por ende constituyen un resultado particularmente notable e impredecible a la luz de la información divulgada en dichos documentos.

En vista de lo anterior, está claro que las características técnicas del tema definido en el capítulo de reivindicaciones presentado con este escrito no derivan de forma obvia ni evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por tanto, el objeto reclamado cumple el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

7. 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 había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.
- iv) 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.

8. Anexos

- Nuevo capítulo de reivindicaciones compuesto por once (11) reivindicaciones.
- Recepción de pago por modificaciones en las reivindicaciones.

Señora Directora,


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

P-2022/15169
Reivindicaciones modificadas primer oficio
26-diciembre 2025

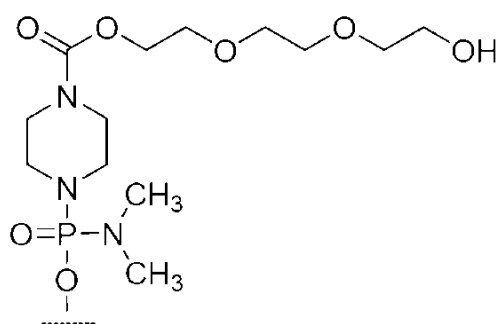
REIVINDICACIONES

1. Un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de base de la SEQ ID NO: 4 o 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde dicho oligómero antisentido consiste en una secuencia de base de la SEQ ID NO: 4.
- 10 3. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde dicho oligómero antisentido consiste en una secuencia de base de la SEQ ID NO: 5.
- 15 4. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el oligómero antisentido es un oligonucleótido; y en donde el oligonucleótido comprende nucleobases, porciones de azúcar y porciones de enlace fosfato.
- 20 5. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la porción azúcar y/o la porción enlace fosfato de un nucleótido que constituye el oligonucleótido se modifica.
- 25 6. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la porción azúcar de un nucleótido que constituye el oligonucleótido es una ribosa en la que el grupo 2'-OH es reemplazado 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.
- 30 7. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la porción enlace fosfato de un nucleótido que constituye el oligonucleótido es cualquiera que se selecciona del grupo que consiste en un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace alquilfosfonato, un enlace fosforamidato y un enlace boranofosfato.
- 35 8. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el oligómero antisentido es un oligómero de morfolino, y en donde el oligómero de morfolino comprende nucleobases, porciones de anillo de morfolina y porciones de enlace fosfato.

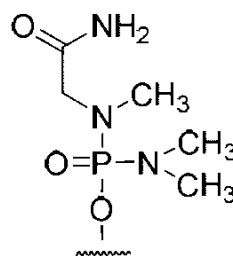
P-2022/15169
Reivindicaciones modificadas primer oficio
26-diciembre 2025

9. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el oligómero antisentido es un oligómero de morfolino de fosforodiamidato.

10. El oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde el extremo 5' es cualquiera de las fórmulas químicas (1) a (3) a continuación:



(1)



(2)



(3)

11. Una composición que comprende (i) el oligómero antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, un aditivo farmacéuticamente aceptable o un disolvente acuoso, en donde el aditivo farmacéuticamente aceptable es sacarosa.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0008664
Recibo: 25-216609
Fecha: 26/12/2025

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 1207996
CUS: 2037233920

Patente PCT
ÁCIDO NUCLEICO ANTISENTIDO QUE INDUCE LA OMISIÓN DEL EXÓN 50

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	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000