

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0005116

Asunto: Solicitud de patente para: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA EDICIÓN DEL GEN TTR

Solicitante: INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

Fecha de solicitud: 24 de abril de 2020

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **375** notificado el 11 de enero de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **29** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se han eliminado las antiguas reivindicaciones 3, 6 a 17, 19 y 39;
- las reivindicaciones se han modificado para abordar las objeciones de las reivindicaciones y la falta de unidad y el rechazo del nivel inventivo planteadas por quien examina;
- específicamente, las reivindicaciones se han modificado para que se refieran específicamente a una composición que comprende un ARN guía que comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 9 (y la secuencia de ARN guía única correspondiente de SEQ ID NO: 93).
- La reivindicación 1 se modificó aún más para indicar que el ARN guía es un ARN guía único que incluye *“enlaces fosforotioato (PS) entre los primeros cuatro nucleótidos o entre los últimos cuatro nucleótidos”*, esta modificación encuentra soporte en las antiguas reivindicaciones 47, 60 y 61;

- las reivindicaciones dependientes se han ajustado para eliminar las características redundantes a la luz de la reivindicación 1 enmendada y para revisar las supuestas expresiones que objetó quien realizó el examen, como se detalla más adelante en el presente memorial;
- las siguientes características fueron incluidas en la actual reivindicación 6: “
*mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAm
GmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU* (SEQ
ID NO: 93), en donde * denota que el nucleótido se une al siguiente nucleótido con
un enlace PS y una “m” minúscula denota que el nucleótido es sustituido con 2’-O-
Me”, esta modificación encuentra soporte en el Capítulo descriptivo, por ejemplo,
en las líneas 5 a 7 de la página 77; y
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

Quien examina ha considerado que el título de la presente invención no se relacionaba con el objeto de la solicitud. Teniendo en cuenta las amables sugerencias de quien examina, el título de la invención ha sido modificado de tal forma que ahora se lee:

“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA EDICIÓN DEL GEN TTR”

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO A LA OBJECCIÓN POR EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD

Quien examina afirma que el objeto de las reivindicaciones 3 y 6 no es patentable porque se relaciona con métodos de tratamiento ya que citan las siguientes expresiones: “capaz de

inducir una ruptura bicatenaria (DSB); dentro del gen TTR en una célula o sujeto; modificar un gen TTR en una célula o sujeto; tratar la amiloidosis asociada con TTR (ATTR) en un sujeto; reducir la concentración sérica de la TTR en un sujeto; o reducir o prevenir la acumulación de los amiloides o las fibrillas amiloides en un sujeto” y “se suministra al menos dos veces”.

Únicamente para avanzar en el trámite, deseo señalar que las reivindicaciones 3 y 6 han sido eliminadas.

IV. EN CUANTO A LA CLARIDAD, CONCISIÓN Y SUSTENTO DE LAS REIVINDICACIONES

- Quien examina argumenta que las antiguas reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque las siguientes expresiones son inexactas e impiden definir cuáles son las secuencias de interés: *“al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos”* y *“al menos 90% de identidad”*. Quien examina también sostiene que las reivindicaciones 1 y 2 no están soportadas en la descripción ya que la solicitud no ha explorado secuencias de ARN guía con menos de 20 nucleótidos o variantes con una identidad del 90 % de las secuencias citadas. Quien examina sugiere eliminar las expresiones objetadas y recitar las secuencias exactas que la descripción soporta.

Con el único ánimo de avanzar en el trámite, se han modificado las reivindicaciones 1 y 2 para eliminar las expresiones objetadas y limitar la secuencia de la guía a SEQ ID NO: 9, como se muestra en el Capítulo reivindicatorio anexo al presente memorial.

- Quien examina afirma que la antigua reivindicación 3 no es clara porque no menciona el gen al que se dirige el ARN guía y sugiere citar el gen en el preámbulo de la reivindicación. Únicamente para avanzar en el trámite, se ha modificado la reivindicación 2 adoptando la sugerencia de quien examina, como se muestra en el Capítulo reivindicatorio anexo al presente memorial.

- Quien examina asegura que los siguientes términos en las antiguas reivindicaciones 2, 8, 19, 30 y 37 son inexactos e impiden establecer el alcance de la realización reivindicada: *“al menos”* y *“opcionalmente”* y sugiere eliminar los términos objetados o sustituirlos por exactos o por rangos específicos.

Únicamente para avanzar en el trámite, se han eliminado las antiguas reivindicaciones 8 y 19 y, por lo tanto, se considera que la objeción a estas reclamaciones es superada. También se ha modificado la antigua reivindicación 30 (actual reivindicación 16) para eliminar la limitación opcional que se ha incluido en la actual reivindicación dependiente 20, como se muestra en el Capítulo reivindicatorio anexo al presente memorial.

- En la opinión de quien examina, *“las reivindicaciones 36 y 37 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a las modificaciones durante la reparación del gen TTR como «delección o inserción de uno o más nucleótidos» o la inducción de un cambio de marco o sustitución sin sentido en el gen TTR, sin embargo, la solicitud no ha explorado todo el espectro de posibles modificaciones contempladas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las modificaciones efectuadas.”*

En respuesta, deseo señalar que las actuales reivindicaciones 24 y 25, que corresponden a las antiguas reivindicaciones 37 y 38 que presentan la expresión *“de uno o más nucleótidos”*, mantienen esta expresión, pues la persona versada en la materia entiende que, después de cualquier reparación de un DSB, el número de nucleótidos eliminados o insertados no es fijo, por lo que la expresión *“uno o más nucleótidos”* es clara y adecuada para definir el objeto reivindicado. Así, considero respetuosamente que esta objeción es superada.

- Quien examina argumenta que las antiguas reivindicaciones 10 y 29 no son claras ya que no definen la secuencia de la segunda secuencia guía citada; por tanto, estas reivindicaciones no definen todas las características técnicas esenciales de la invención.

Únicamente para avanzar en el trámite de la presente invención, se ha eliminado la antigua reivindicación 10. Adicionalmente, deseo señalar que la antigua reivindicación 29, que corresponde a la actual reivindicación 15, no menciona una segunda secuencia de guía. Así, considero respetuosamente que esta objeción es superada.

- Quien examina sostiene que las antiguas reivindicaciones 10 y 11 no son claras, ni concisas porque, la expresión: *«sigue la secuencia de guía en su extremo 3'»* presenta una redacción confusa. Además, ambas reivindicaciones parecen referirse a la misma materia mediante las mismas características técnicas. Quien examina afirma que la siguiente expresión en la antigua reivindicación 14 no es clara *«el ARN de guía es uno de guía única»*

y sugiere modificar esta expresión, como: «el ARN es de guía única ARNsg» Con respecto a la antigua reivindicación 15, quien examina sostiene que la expresión «comprende un patrón de la SEQ ID NO: 3» no es clara y quien examina sugiere aclarar la redacción de la característica reclamada.

Únicamente para avanzar en el trámite, se han eliminado las antiguas reivindicaciones 10, 11, 14 y 15, lo que hace que la objeción a estas reclamaciones sea superada.

- En la reivindicación 18, quien examina argumenta que la relación entre las secuencias de SEQ ID NO: 5 a 82 y los nucleótidos de la secuencia de SEQ ID NO: 125 no está clara y objeta la siguiente duplicidad: *“en donde los nucleótidos de la SEQ ID NO: 125, en donde los nucleótidos de la SEQ ID NO: 125 siguen la secuencia de guía en su extremo 3.”*

Llamo respetuosamente la atención de quien examina al Capítulo reivindicatorio modificado, en donde esta duplicidad ha sido eliminada de la antigua reivindicación 18, que corresponde a la actual reivindicación 5.

- Quien examina afirma que, si bien las antiguas reivindicaciones 19 y 39 expresan que dependen de algunas reivindicaciones, mencionan características técnicas que no se mencionan en sus reivindicaciones precedentes; así, las antiguas reivindicaciones 19 y 39 se consideran reivindicaciones independientes, es decir, no dependen de ninguna reivindicación anterior. Quien examina asegura que la expresión *“al menos 90% de identidad”* en la antigua reivindicación 19 no está clara y no está sustentada, ya que la solicitud no explora secuencias de sgRNA que tengan al menos un 90 % de identidad con las secuencias de SEQ ID Nos: 87-124 citadas en este reclamo.

Únicamente para avanzar en el trámite, se han eliminado las antiguas reivindicaciones 19 y 39, lo que hace que esta objeción sea considerada superada.

- Quien examina afirma que la expresión *“el método o la composición de cualquiera de la reivindicación 21”* en la antigua reivindicación 22 no es clara porque menciona la dependencia de una reivindicación. Llamo respetuosamente la atención de quien examina al Capítulo reivindicatorio modificado en donde la expresión *“de cualquiera”* ha sido eliminada de la antigua reivindicación 22, actual reivindicación 8.

- En la opinión de quien examina, las siguientes denominaciones en las antiguas reivindicaciones 25 y 26 no son genéricas sino que se usan particularmente en la solicitud: “*lípidos CCD*”, *lípidos A*”, “*lípidos B*” o “*DSPC*” y sugiere reemplazar las denominaciones objetadas por la IUPAC nomenclatura.

Únicamente para avanzar en el trámite, se han modificado las reivindicaciones para proporcionar los nombres completos de Lipido A, Lipido B y DSPC.

También se han modificado las actuales reivindicaciones 10 y 11 para reemplazar el término “*lípidos CCD*” por “*lípidos ionizables*”, según las líneas 25 y 26 de la página 99 del Capítulo descriptivo: “*Dichas formulaciones de LNP pueden incluir (i) un lípido CCD, tal como un lípido de amina (...)*”, así como las líneas 30 y 31 de la página 103 del mismo Capítulo: “*Los lípidos de amina de la presente descripción pueden ser ionizables dependiendo del pH del medio en el que se encuentran.*” Si es necesario, véase también la solicitud de LNP anterior de Intellia PCT/US2017/024973 (publicada como WO2017173054), que se incorpora como referencia en su totalidad, véase la línea 16 de la página 99 del Capítulo descriptivo de la presente solicitud. El documento WO '054 en el párrafo [0130] describe que “[l]os lípidos CCD de la presente divulgación pueden ser ionizables según el pH del medio en el que se encuentren (...)”.

- Quien examina esgrime que la palabra “*cleavasa*” en la antigua reivindicación 30 no está en el idioma español y sugiere reemplazarla por una definición en español. Únicamente para avanzar en el trámite, se han modificado las actuales reivindicaciones 16 y 17, que corresponden a la antigua reivindicación 30, para reemplazar el término “*cleavasa*” por “*endonucleasa*”, que es una palabra en español para “*cleavasa*”.

- Quien examina argumenta que las antiguas “*reivindicaciones 36 y 37 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a las modificaciones durante la reparación del gen TTR como «delección o inserción de uno o más nucleótidos» o la inducción de un cambio de marco o sustitución sin sentido en el gen TTR, sin embargo, la solicitud no ha explorado todo el espectro de posibles modificaciones contempladas.*”

En respuesta, deseo señalar que la persona versada en la materia sabe que, después de cualquier reparación de un DSB, el número de nucleótidos eliminados o insertados no es fijo. En consecuencia, esta oración es clara y adecuada para definir el objeto de las actuales

reivindicaciones 24 y 25, que corresponden a las antiguas reivindicaciones 37 y 38. Por lo tanto, considero que esta objeción es superada.

- En la opinión de quien examina, la expresión “*se administran*” en la antigua reivindicación 41 se considera una referencia a un método de tratamiento y sugiere reemplazar esta expresión por un equivalente que no se refiera a materia no patentable. En respuesta, llamo respetuosamente la atención de quien examina al Capítulo reivindicatorio modificado, en donde la expresión “*se administra*” se ha modificado por “*se libera*” en la actual reivindicación 27, que corresponde a la antigua reivindicación 41.

V. EN CUANTO A LA SUFICIENCIA DEL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

Quien examina argumenta que la descripción solo tiene evidencia de pruebas para el ARN guía que tiene las secuencias de SEQ ID NO: 5 a 124 (Ejemplos de la solicitud) pero no explora el ARN guía que tiene menos de 20 nucleótidos o todas las variantes estructurales posibles cubiertos por la definición de hasta un 90% de identidad.

En respuesta, llamo respetuosamente la atención de quien examina al Capítulo reivindicatorio modificado se ha restringido a la secuencia guía de SEQ ID NO: 9 (y la secuencia de sgRNA correspondiente de SEQ ID NO: 93) cuyo efecto técnico se demuestra en los Ejemplos. Así, considero respetuosamente que la objeción se supera.

VI. EN CUANTO A LA UNIDAD DE INVENCION

En la opinión de quien examina, la presente invención carece de unidad de invención entre supuestamente 116 grupos de invenciones no relacionadas, con base en el documento de la técnica anterior WO2017053431 que divulga el concepto inventivo común de un ARN guía para modificar el gen TTR. Quien examina afirma que cada invención corresponde a SEQ ID NO: 5-82 y 87-124, y examinó además solo el grupo de inventivo 1, supuestamente dirigido a un “*método para inducir una ruptura bicatenaria (DBS) dentro del gen TTR o para modificar el gen TTR que comprende suministrar a una célula una composición que comprende un ARN guía SEQ ID NO: 5 y composición que comprende dicho ARN guía*”.

Como se señaló anteriormente, únicamente para acelerar el trámite de la presente solicitud, se han modificado las reivindicaciones para restringir el objeto a la secuencia guía de SEQ ID NO: 9 y la secuencia de sgRNA de SEQ ID NO: 93. La secuencia de sgRNA de SEQ

ID NO: 93 comprende la secuencia guía de SEQ ID NO: 9 como los primeros 20 nucleótidos en el extremo 5' y, por lo tanto, las reivindicaciones dirigidas a un ARN guía que comprende SEQ ID NO: 9 (o SEQ ID NO: 93) comparten la características técnicas esenciales comunes.

Adicionalmente, todas las actuales reivindicaciones dependen en última instancia de la reivindicación 1 y se considera que se reconoce que las presentes reivindicaciones tienen unidad de invención. Por lo tanto, se entiende que esta objeción es superada.

VII. ESTADO DE LA TÉCNICA

Quien examina consideró el documento que denominó D1 como el único relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente invención. D1 corresponde a la publicación de patente WO2017077386 titulada *"Materials and methods for treatment of glycogen storage disease type 1a"*. Este documento divulga materiales y métodos para modular la expresión, actividad y función de la glucosa 6-fosfatasa (G6PC) en una célula mediante la edición de su genoma (Pág. 1, Resumen).

VIII. EN CUANTO A LA NOVEDAD

Quien examina argumenta que la antigua reivindicación 1 no es nueva en vista de D1 (WO2017077386).

Como se indicó anteriormente, las reivindicaciones se han modificado para restringir el objeto reivindicado al grupo (SEQ ID NO: 9 o secuencia de sgRNA modificada correspondiente de SEQ ID NO: 93), y entendemos que esta enmienda hará que el rechazo de la novedad sea superado.

Particularmente, D1 no divulga un ARN *"de guía única (ARNsg) que comprende una secuencia de guía de SEQ ID NO: 9, y comprende enlaces fosforotioato (PS) entre los primeros cuatro nucleótidos o entre los últimos cuatro nucleótidos."*

IX. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

En la opinión de quien examina, el objeto de las antiguas reivindicaciones 10-18, 22-38 y 41-43 carece de nivel inventivo a la luz de D1. Quien examina argumenta que D1 es el estado de la técnica más cercano a la antigua reivindicación 10 porque este documento

describe “*métodos para la edición del genoma que comprenden el reemplazo terapéutico mediante el sistema CRISPR/Cas9 en sitios blanco para el gen TTR (Pág. 138, Párr. [00689] y Págs. 152 a 154, Ejs. 79 a 84) mediante la entrega de secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que incluye la SEQ ID NO: 51742 (Págs. 152, Ejs. 79 y Pág. 1029, Fig. 79). La SEQ ID NO: 51742 del documento D1, es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 5 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.*”

Como se indicó anteriormente, las reivindicaciones han sido modificadas para recitar específicamente un método y una composición que comprenden un ARN guía que comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 9 (o secuencia de RNAsg modificada correspondiente de SEQ ID NO: 93). Como se señaló anteriormente, se entiende que esta modificación hará que la objeción del nivel inventivo sea superada.

Particularmente, deseo señalar que D1 no divulga una composición que comprenda un ARN “*de guía única (ARNsg) que comprende una secuencia de guía de SEQ ID NO: 9, y comprende enlaces fosforotioato (PS) entre los primeros cuatro nucleótidos o entre los últimos cuatro nucleótidos.*” Asimismo, D1 no enseña ningún método para inducir DSB dentro del gen *TTR* o modificar el gen *TTR*, con tal composición, con una expectativa razonable de éxito.

En este sentido, quisiera añadir que, de acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **posible de obtener**, pues esto haría que todas las invenciones fueran consideradas como obvias. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad, sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en la técnica y lo enseñado en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto de la presente invención, a la luz de D1, aún implicaría un esfuerzo inventivo para la persona versada en la materia.

X. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, pido amablemente un segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

XI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **29** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25334-0841-0003-1

KAM\KAM\ID-309022\WPC25334

No. M-2022-309022\KAM