

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0007776

Asunto: Solicitud de patente para: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODIFICAR EL GEN DE *SERPINA1*

Solicitante: INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

Fecha de solicitud: 19 de julio de 2019

RESPUESTA A SEGUNDO 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 **3464**, notificado el 15 de marzo de 2022 y para el cual solicité oportunamente prórroga el 17 de mayo de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 23 reivindicaciones, en donde se realizaron los siguientes cambios:

- La Reivindicación 1 ha sido modificada para definir una composición que comprende (a) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN y (b) un ARN guía, en donde el ARN guía comprende la SEQ ID NO: 42 y se asocia con una nanopartícula lipídica (LNP), el cual comprende una o más modificaciones. Además, la reivindicación 1 se ha modificado para indicar que el ARN guía se asocia con nanopartículas lipídicas y que el agente de unión al ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas. Estas modificaciones están soportadas en las Reivindicaciones originales 1, 142, y en la Descripción, por ejemplo, modalidad 142, Figuras 10A-10C, Tabla 1, párrafos [0069]-[0086].

- Teniendo en cuenta lo anterior, se ha ajustado el contenido de las reivindicaciones dependientes.
- No se incluye las anteriores Reivindicaciones 2 a 4, 7, 11, 12, 17 y 26. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias fueron reenumeradas.
- Se ha incluido las nuevas Reivindicaciones 14 y 16 dirigidas a los lípidos específicos. Esta modificación encuentra soporte en las Reivindicaciones originales 58 a 66 y en la Descripción, por ejemplo, modalidades 58-66, párrafo [00153].
- Se ha incluido la nueva Reivindicación 18 dirigida a la señal de localización nuclear (NLS). Esta modificación encuentra soporte en la Reivindicación original 73 y en la Descripción, párrafo [00179].

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. PAGO POR UN NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Considerando las modificaciones introducidas a las Reivindicaciones, se realiza el pago por un nuevo examen de patentabilidad, conforme a lo indicado en la Circular Única, Sección 1.2.2.5.1., literal d.

Se solicita atentamente tener en cuenta este pago para la continuación del trámite.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las Reivindicaciones, es posible establecer que las anteriores Reivindicaciones 11 y 26 no han sido incluidas en esta oportunidad, superando la objeción respectiva.

IV. EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES SUPUESTAMENTE RELATIVAS A UN USO

A este respecto, deseamos llamar la atención del Examinador frente a las modificaciones introducidas a las Reivindicaciones, de forma que no se incluye la anterior Reivindicación 7. Las reivindicaciones que anteriormente dependían de la Reivindicación 7 ahora dependen

directa o indirectamente de la composición definida en la nueva Reivindicación 1. En consecuencia, esta objeción se supera.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

3.1. El Examinador ha objetado la Reivindicación 1, indicando que no define una composición en términos de sus características técnicas esenciales.

En este sentido, se desea manifestar que en vista de las amables sugerencias del Examinador, se ha modificado el contenido de la Reivindicación 1, para definir la composición en términos de sus componentes, es decir: (a) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas; y (b) un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 42 y en donde el ARN guía se asocia con una nanopartícula lipídica (LNP) y en donde el ARN guía comprende al menos una modificación que incluye: i. un nucleótido modificado 2'-O-metilo (2'-O-Me); ii. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos; iii. un nucleótido modificado 2'-fluoro (2'-F); iv. una modificación a uno o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'; v. una modificación a uno o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3'; vi. enlaces PS entre los primeros cuatro nucleótidos; vii. enlaces PS entre los últimos cuatro nucleótidos; viii. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5'; ix. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'; o x. una combinación de dos o más de i-ix.

Por lo tanto, la Reivindicación 1 resulta suficientemente clara y concisa para una persona del oficio normalmente versada en la materia.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado según se adjunta, cumplen con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

VI. SOBRE LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE EN LA DESCRIPCIÓN

El Examinador considera que la Descripción no provee suficiente soporte para la Reivindicación 1.

En línea con lo mencionado anteriormente, es posible determinar que el alcance de la Reivindicación 1 ha sido restringido a una composición que comprende (a) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN y (b) un ARN guía, en donde el ARN guía comprende la SEQ ID NO: 42 y además comprende una o más modificaciones según se definen. La Reivindicación también ha sido modificada para mencionar que el agente de unión a ADN guiado por ARN o el ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN y el ARN guía se asocian con nanopartículas lipídicas.

Las reivindicaciones según han sido modificadas, se encuentran debidamente soportadas por la Descripción y una persona del oficio normalmente versada en la materia puede reproducir la invención reivindicada en su totalidad, en vista de la información contenida en las Reivindicaciones y la Descripción. Se puede encontrar soporte para las presentes reivindicaciones, en el Ejemplo 4, incluidas las Figuras 11 y 12, y el Ejemplo 5, incluidas las Figuras 13A-C.

VII. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera el siguiente documento como relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	Smith C. et al., Molecular Therapy.	“Efficient and Allele-Specific Genome Editing of Disease Loci in Human iPSCs”	Marzo de 2015

VIII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1. Respetuosamente difiero de dicha opinión por las siguientes razones:

El Examinador afirma que D1 divulga una *“una composición que comprende un ARN guía (ARNg) y una Cas cleavasa (Cas9) dirigida a pares de bases específicas en líneas celulares (iPSCs) que apuntan a la mutación heredada de α 1-antitripsina (AAT) Z (rs28929474, G> A) en el gen SERPINA1 (Pág. 573, Col. 1, Párr. 2)”* y continúa argumentando que *“[l]a diferencia*

entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en la secuencia de nucleótidos que caracteriza el ARN guía reclamado en la solicitud”.

Según reconoce el Examinador, la presente invención hace referencia a un ARN guía con una secuencia de nucleótidos diferente a la de la guía utilizada en D1. De hecho, los ARN guía usados en D1 y la presente invención se dirigen a diferentes regiones dentro del gen *SERPINA1*. No hay enseñanza o sugerencia en D1 que lleve o motive a una persona del oficio normalmente versada en la materia a considerar la secuencia blanco en las regiones reivindicadas (es decir, el exón 2 como se indica en la reivindicación 8), dentro del gen *SERPINA1*.

Además, la presente invención describe el uso de un ARN guía modificado. Como se señaló anteriormente, la Reivindicación 1 ahora menciona *“b. un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 42 y en donde el ARN guía se asocia con una nanopartícula lipídica (LNP) y en donde el ARN guía comprende al menos una modificación que incluye: i. un nucleótido modificado 2'-O-metilo (2'-O-Me); ii. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos; iii. un nucleótido modificado 2'-fluoro (2'-F); iv. una modificación a uno o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'; v. una modificación a uno o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3'; vi. enlaces PS entre los primeros cuatro nucleótidos; vii. enlaces PS entre los últimos cuatro nucleótidos; viii. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5'; ix. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'; o x. una combinación de dos o más de i-ix”*. Por el contrario, D1 no enseña o sugiere uso de ARN guía modificados.

La Reivindicación 1 modificada, además menciona que el ARN guía está asociado con una nanopartícula lipídica. Esta enseñanza también está ausente en D1, que no divulga el uso de nanopartículas lipídicas para administrar los vectores de expresión Cas9-gRNA o TALEN.

Una persona del oficio normalmente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del Estado de la Técnica citado, no habría encontrado enseñanzas o sugerencias que condujeran de forma obvia a la producción de la composición de la presente invención, con la actividad biológica según se demuestra en la Descripción.

Por su parte, dado que las Reivindicaciones 2 a 23 dependen directa o indirectamente de la Reivindicación 1, también resultan inventivas, al menos por las mismas razones.

En consecuencia, la presente solicitud cumple con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486, superando la objeción formulada por el Examinador.

IX. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito 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, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la circular única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

X. ANEXOS

1. Nuevo Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 23 reivindicaciones
2. Pago por concepto de modificaciones voluntarias
3. Pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908