

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0007258**, solicitud de patente de invención a favor de **INTELLIA THERAPEUTICS INC.** Título: **ARN GUÍA QUE COMPRENDE ENLACES FOSFOROTIOATO EN EL EXTREMO 5' Y OTRAS MODIFICACIONES QUÍMICAS EN LOS NUCLEÓTIDOS DEL TALLO SUPERIOR, LA HORQUILLA 1 O LA HORQUILLA 2**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 7284 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 16 de mayo de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- La reivindicación 11 ha sido dividida en dos reivindicaciones a seguir: reivindicación 11 y nueva reivindicación 12.
- Las reivindicaciones 12, 18, 22 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial. Así mismo, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada de conformidad con los cambios hechos.
- La reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar que el ARN de guía único comprende: *“una región del tallo inferior, una región del tallo superior, una región nexa, la región de la horquilla 1 y la región 3’ de la horquilla 2 de una región guía; en donde la región de tallo inferior, la región de tallo superior, la región nexa, la región de la horquilla 1, y la región de la horquilla 2 comprende la secuencia: GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAUUAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAC UUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 355)”*.

Adicionalmente, se especifica que los nucleótidos de ARNsg comprenden modificaciones específicas.

Por otro lado, el término “*al menos*” ha sido reemplazado para ahora especificar que “*la modificación en el extremo 5' comprende de dos a siete enlaces fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos en el extremo 5' del término 5'*”. Las anteriores modificaciones encuentran sustento a lo largo del Capítulo Descriptivo de la solicitud, así como en la antigua reivindicación 18.

- La reivindicación 2 ha sido modificada para eliminar la referencia a “*una región del tallo inferior que comprende una modificación en donde*”. Adicionalmente, ahora especifica que el ARNsg de la reivindicación 1 comprende además la modificación 2'-O-Me, una modificación 2'-fluoro (2'-F), un enlace PS entre nucleótidos o combinaciones de los mismos.
- La reivindicación 11 ha sido modificada para especificar que “*la región del tallo inferior (LS) comprende nucleótidos LS1 a LS12 desde 5' a 3' ”*. Esta modificación presenta sustento en la descripción de esta solicitud.
- La nueva reivindicación 12 ahora especifica que “*El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en donde cada uno de los nucleótidos de la región de protuberancia se modifican con 2'-O-Me; o 50% a 100% de los nucleótidos de la región de protuberancia se modifican con 2'-O-Me, o combinaciones de (1)-(2)*”. Esta modificación encuentra sustento en la reivindicación 11 originalmente presentada.
- La reivindicación 13 ha sido modificada para especificar que la región nexo tiene por referencia la denotación: (N).
- La reivindicación 16 ha sido modificada para mencionar que la región de tallo superior, la región de la horquilla 1, la región de la horquilla 2, se denotan por la referencia: (US), (H1), (H2).
- La reivindicación 23 (nueva reivindicación 21) han sido modificadas para eliminar la referencia a “*b. cada nucleótido en la región del tallo superior*”.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad de las reivindicaciones

i) El Señor Examinador señala que la reivindicación 1 no es clara ya que no se encuentra sustentada en la descripción. Adicionalmente, expone que la solicitud no ha explorado cualquier secuencia de ribonucleótidos que comprenda las modificaciones químicas señaladas y que tenga como blanco de acción cualquier gen.

En adición a lo anterior, el Examinador menciona que la reivindicación 1 no es clara ya que incluye el término “*al menos*”, el cual se considera impreciso.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que la reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar:

“1. Un ARN de guía único (ARNsg) que comprende una región del tallo inferior, una región del tallo superior, una región nexa, la región de la horquilla 1 y la región 3’ de la horquilla 2 de una región guía; en donde la región de tallo inferior, la región de tallo superior, la región nexa, la región de la horquilla 1, y la región de la horquilla 2 comprende la secuencia:

*GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGA
AAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 355), y en donde los nucleótidos de ARNsg comprenden*

(i) (a) modificaciones de 2'-O-metil (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior,

(b) modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región de la horquilla 2, o tanto (a) como (b); y

(ii) una modificación en el extremo 5' que comprende de dos a siete enlaces fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos en el extremo 5' del término 5'.”

Así las cosas, esta modificación restringe el alcance reivindicado a una generalización razonable de la invención, y particularmente a la secuencia específica del ARN guía divulgado en los ejemplos de la memoria descriptiva. Adicionalmente, esta modificación comprende la eliminación al término “*al menos*”.

En consideración a lo anterior, me permito manifestar que la objeción a este respecto ha sido superada.

ii) En cuanto a las reivindicaciones 2 y 3, el Señor Examinador menciona que estas no son claras porque son incongruentes ya que se refieren a una modificación en la región del tallo inferior o en la región terminal 3’ seleccionada de tres posibles alteraciones “*o combinaciones de los mismos*”, sin embargo, si las reivindicaciones se refieren a una única modificación no es posible que existan combinaciones de todas las opciones allí referidas.

A este respecto, me permito resaltar que la objeción del Señor Examinador no es coherente ya que tal y como lo establece la misma memoria descriptiva, en su página 64, en algunas formas de realización, el ARNg comprende una modificación del extremo en combinación con una modificación de una o más regiones del ARNg. Adicionalmente, la reivindicación 2 ha sido modificada para especificar de forma más concreta que el ARNsg comprende además la modificación de la región del tallo inferior en donde dicha modificación comprende modificaciones puntuales o combinaciones de los mismos. De igual forma, la reivindicación 3 se dirige a especificar características de la región terminal 3’.

Así las cosas, en este punto me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que el Manual Andino de Patentes menciona en su numeral 4.6.1 lo siguiente: *“El significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud y tiene que ser claro para la persona versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones.”*, por lo que la redacción de las reivindicaciones, tal y como se encuentra en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, resultan en una alternativa clara y concreta que podría ser reproducida por cualquier persona medianamente versada en la materia.

De esta forma, es evidente que la materia de las reivindicaciones no solo es clara, sino que además se encuentra totalmente sustentada en el Cap. Reivindicatorio adjunto a este documento. Así, resulta inapropiado catalogar como ‘incongruente’ las características del ARNsg aquí reivindicado y más aún cuando las limitaciones aquí hechas se dirigen exclusivamente a especificar de forma más detallada el concepto inventivo de la solicitud. Por lo anterior, solicito respetuosamente a ese Despacho. ARNsg y, dichos términos, impiden establecer la estructura de la molécula modificada

iii) En cuanto a las reivindicaciones 7 y 11, el Examinador establece que contiene las expresiones “uno o más” o “al menos” para referirse al número de modificaciones en el ARNsg y, dichos términos, impiden establecer la estructura de la molécula modificada porque, no es posible determinar cuántas modificaciones estructurales posee.

En respuesta a lo anterior, respetuosamente difiero de los señalamientos del Examinador ya que resulta relevante señalar que estos términos de ninguna manera pueden prevenir la determinación de las modificaciones estructurales que el ARNsg posee, ya que los mismos son utilizados para poner en contexto a la persona versada en la materia y además permiten la comparación de los diferentes parámetros de las reivindicaciones, en este caso puntual hace referencia a los nucleótidos de la región del tallo inferior y del extremo 5' del terminal 5' ARNsg reclamados.

Así entonces y tal y como se había mencionado, considero importante hacer hincapié en que estos términos no pueden ser tomados fuera de contexto y ser considerados como “aislados”, sino que deben ser interpretados en el contexto de la reivindicación en la que se encuentran, y por lo tanto, deben ser entendidos por la persona experta en la técnica a la que se dirigen. En este sentido, de manera atenta solicito que la objeción al respecto sea retirada.

iv) Por otro lado, el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 11, 13 y 14 mencionando que no son claras ya que se refiere a posiciones en las regiones del tallo, horquilla o nexo empleando términos que no han sido mencionados en las reivindicaciones precedentes.

Me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que estas reivindicaciones han sido modificadas para especificar que **la región del tallo inferior se denota como (LS), región del tallo superior (US), horquilla 1(H1), horquilla 2 (H2) y la región nexo como N**. Así mismo, su despacho requiere algún diagrama estructural del ARN guía que permita identificar las posiciones allí referidas. En este sentido, el examinador puede referirse a las **figuras 21A y 21C** en donde todas las posiciones descritas en las reivindicaciones **11, 13, 14 y 16** se encuentran claramente identificadas en un esquema de ARNsg.

Así las cosas, es totalmente claro las posiciones a las que se hace referencia en estas reivindicaciones. Considerando lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

v) El Examinador establece que las reivindicaciones 12 y 22 no son concisas porque, son redundantes ya que, se refiere al ARN guía de la reivindicación 1 y, señalan que, el ARN guía esta modificado con 2'-O-Me en cada uno de los nucleótidos del tallo superior; sin embargo, esta característica esencial de la invención ya había sido referida en la reivindicación independiente, por lo que, no se refiere a ninguna modalidad con características adicionales.

En respuesta a la anterior objeción, me permito manifestar que las reivindicaciones 12 y 22 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial. Por lo anterior, considero superada la objeción a este respecto.

vi) El Señor Examinador menciona que la reivindicación 27 presenta errores tipográficos porque el nombre científico del microorganismo no se encuentra en cursiva.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que la referencia a '*S. pyogenes*' ahora aparece en cursiva, tal y como el Examinador lo solicitó. Por lo anterior, de manera atenta requiero que se retire la objeción a este respecto.

vii) Por lo tanto, de manera respetuosa solicito a ese Despacho, retirar las objeciones a este respecto, ya que esta reivindicación, al igual que el Cap. Reivindicatorio en su totalidad, cumplen con los lineamientos de la Decisión 486.

3. Descripción

i) En cuanto a la descripción, me permito manifestar que el Señor Examinador manifiesta que esta no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla porque no define el ARN mediante su estructura y función ya que, no se refieren las posiciones de las modificaciones químicas con relación a las secuencias de ribonucleótidos, ni se menciona su región genómica blanco.

ii) En respuesta a lo anterior, de manera atenta me permito señalar que la materia de las reivindicaciones ha sido modificada para que la misma encuentre sustento en la descripción de esta solicitud. Particularmente, la reivindicación 1 ha sido modificada para especificar aún más que el número de enlaces de fosforotioato en los primeros siete nucleótidos del extremo 5' del terminal 5', restringiendo así el alcance reivindicado a una generalización razonable de la invención, y particularmente a las modificaciones específicas descritas en los ejemplos de la memoria descriptiva. Además, me permito manifestar que la descripción comprende amplias realizaciones representativas para respaldar el género reivindicado de ARNsg. Por ejemplo, la Tabla 4 proporciona varias secuencias de ARNsg que se encuentran dentro del ARNsg reivindicado como: SEQ ID NO: 235, 236, 240, 265-283, 309, 327 y 331. En consecuencia, es evidente que la descripción divulga de forma concreta el ARNsg para que así un experto en la materia sea capaz de reproducirlo tal y como ahora se reivindica.

Así las cosas, de manera atenta me permito solicitar el retiro de las objeciones a este respecto.

5. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diversos aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 7284.

ii) Particularmente, me permito manifestar que la reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar un ARN de guía único con la secuencia SEQ ID NO:355. Concretamente, la reivindicación 1 modificada establece:

“1. Un ARN de guía único (ARNsg) que comprende una región del tallo inferior, una región del tallo superior, una región nexa, la región de la horquilla 1 y la región 3' de la horquilla 2 de una región guía; en donde la región de tallo inferior, la región de tallo superior, la región nexa, la región de la horquilla 1, y la región de la horquilla 2 comprende la secuencia: GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAUUUUUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 355), y en donde los nucleótidos de ARNsg comprenden:

(i) (a) modificaciones de 2'-O-metil (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior,

(b) modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región de la horquilla 2, o tanto (a) como (b); y

(ii) una modificación en el extremo 5' que comprende **de dos a siete** enlaces fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos en el extremo 5' del término 5'.”

Así, a este respecto me permito llamar la atención del señor Examinador en que la mención de dicha secuencia corresponde a la materia de la antigua reivindicación 18, la cual fue reconocida por el Examinador como una reivindicación que goza de nivel inventivo.

En este sentido, **no hay sugerencia o enseñanza en D1 que permita que una persona medianamente versada en la materia considere dicho ARN de guía único con una secuencia concreta como la aquí reivindicada. Así mismo, me permito manifestar que nada en D2 divulga o sugiere dicha característica.**

Es más, a este respecto, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio en su sección 2.13 establece que: “una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad integren y enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico”, por lo tanto, es claro que cada uno de los elementos y características del ARNsg aquí reclamado, goza de nivel inventivo.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina “*Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica*”, por lo anterior, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos, en el presente caso, ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada, y mucho menos tras considerar las modificaciones ahora hechas, las cuales, se hicieron en consideración a las sugerencias del Examinador.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que **el nivel inventivo es un proceso creativo e innovador** en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra modificada y adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

En este sentido, gracias a las características ahora adicionadas, además de considerar las diferencias que el mismo Examinador establece entre la presente solicitud y los documentos del estado del arte, me permito manifestar que **las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia**, tal y como ocurre en el presente caso.

v) Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41