

Señora Directora

DIRECCION 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 TERCER 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 No. **15497**, notificado el 28 de septiembre de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **24** reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se limita el literal a. de las Reivindicaciones 1 y 2 con la materia reclamada en la antigua Reivindicación 6;
- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 5 a 8;
- en la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 9) se reemplaza el término "*formulado*" por el término "*dispuesto*";
- en las nuevas Reivindicaciones 17 y 22 (antiguas Reivindicaciones 21 y 26) se reemplaza la expresión "*formulación farmacéutica*" por "*composición farmacéutica*"; y

- se ajusta la numeración de las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, de acuerdo con las modificaciones aquí descritas.

Adicionalmente me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el 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 A LA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

II.1. El Examinador considera que las nuevas Reivindicaciones 5, 17 y 22 (antiguas Reivindicaciones 9, 21 y 26) carecen de claridad, en tanto el término “*formulación*” incluye implícitamente la forma de dosificación, lo cual incorpora elementos alusivos a un método de tratamiento.

Al respecto, me permito resaltar que, con el único fin de facilitar el trámite, el Solicitante ha decidido modificar las referencias objetadas para evitar que los métodos y composiciones aquí reclamadas sean interpretados como métodos de tratamiento. Particularmente, en la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 9) el término “*formulado*” se ha reemplazado por el término “*dispuesto*” para describir que el ARN de guía es suministrado en la composición a través de una nanopartícula lipídica (LNP), es decir, esta reivindicación se encuentra dirigida a la protección de aquellas modalidades en donde nanopartículas lipídicas son usadas para la liberación de los agentes biológicamente activos, lo cual, de hecho, describe una característica estructural de la composición reclamada (página 101 del Capítulo Descriptivo). En este sentido, el Capítulo Descriptivo en la sección de “Suministro de las composiciones de ARNg” (página 99) establece que las composiciones de ARN de guía solas o codificadas en uno o más vectores se formulan a través de una nanopartícula lipídica, es decir, es claro que esta característica no pretende definir una forma de dosificación, sino por el contrario una característica estructural en donde el ARN de guía se encuentra dispuesto en una LNP.

De manera similar, aunque considero que el término “*formulación*” de ninguna manera pretende extender el alcance de protección a métodos de tratamiento, pues como cualquier persona medianamente versada en la materia entendería, la expresión

“formulación farmacéutica” se refiere a un producto de la combinación del ingrediente farmacéutico activo (API) con excipientes, las nuevas Reivindicaciones 17 y 22 (antiguas Reivindicaciones 21 y 26) han sido modificadas para definir la composición a la que se hace referencia como una *“composición farmacéutica”*, es decir, aquellas modalidades en donde la composición que se reclama comprende de manera adicional en su estructura un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

II.2. Doy por superada la objeción de claridad sobre la Reivindicación 2 y antigua Reivindicación 7, en tanto los términos *“uno o más”* y *“dos o más”* han sido completamente eliminados. Sin embargo, me permito resaltar que el uso de la expresión *“uno o más”* en la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 23) resulta completamente claro, en tanto se refiere a la mínima cantidad de nucleótidos eliminados o insertados durante la reparación de un sitio de ruptura bicatenaria (DSB) en el gen *TTR*, de manera que el uso de dicha expresión obedece a su significado ordinario, indicando un límite inferior, respecto a las mutaciones que se dan en el gen *TTR* por la unión de extremos no homólogos (NHEJ). Así, en el contexto del alcance de la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 23) la expresión *“uno o más”* indica que la NHEJ conduce a la deleción o inserción de como mínimo un nucleótido durante la reparación de una DBS en el gen *TTR*, de tal manera que la invención pueda ser reproducida y cumpla con el objetivo para el cual fue diseñada, sin ser el límite superior una característica técnica esencial que deba limitar la mutación en el gen que aquí se reclama.

Por todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con el requisito de claridad, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de comprender el alcance y los límites de la materia reclamada pudiendo así reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO AL LISTADO DE SECUENCIAS

Me permito aportar un nuevo documento con el listado de secuencias enmendado, en el cual se adiciona la secuencia de nucleótidos que definen la SEQ ID NO: 126 de acuerdo con la página 40 – línea 3 del Capítulo Descriptivo, la cual había sido omitida por un error involuntario.

IV. ARTE PREVIO

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 29 de septiembre de 2017.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2017/077386	<i>"Materials and methods for treatment of glycogen storage disease type 1a"</i>	11 mayo 2017
D2	WO2017/158422	<i>"Materials and methods for treatment of hereditary haemochromatosis"</i>	21 de septiembre de 2017

V. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las Reivindicaciones 1 y 2 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, dado que el método y la composición reclamados podrían supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicho arte previo citado. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a las diferencias entre la presente invención y D1.

En este sentido, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona de oficio normalmente versada en la materia a la invención definida en las Reivindicaciones 1 y 2.

En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención reclama un producto que se ha limitado a una composición para inducir una ruptura bicatenaria dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR*, en donde la composición comprende i) un ARN de guía única (ARNsg) definido por la secuencia específica de SEQ ID NO: 93, la cual es una secuencia enteramente modificada, en donde * denota regiones en donde el nucleótido se une al siguiente nucleótido con un enlace fosforotioato y la "m" minúscula denota que el nucleótido es sustituido con 2'-O-Me, además de ii) un agente de unión al ADN guiado por ARN que es nucleasa Cas o un ácido nucleico que lo codifica. Adicionalmente, se reclama el método que comprende suministrar dicha composición a una célula.

Ahora bien, teniendo en cuenta el alcance reclamado, me permito señalar que en vista de que las Reivindicaciones 1 y 2 han sido limitadas al ARNsg identificado como G000486 de secuencia SEQ ID NO: 93, es posible afirmar que el patrón de modificación ahora reclamado no se encuentra sugerido de manera obvia y evidente por D1 y/o D2. Además, en vista de esta limitación es posible asociar los datos del Capítulo Descriptivo a la materia reclamada, en términos de la presencia de resultados sorprendentes en i) la disminución del ARNm de *TTR* en hepatocitos primarios humanos (PHH), lo cual es evidente, por ejemplo, en la Tabla 35 del Capítulo Descriptivo, en donde se muestra que el porcentaje de disminución para la guía reclamada fue en promedio del 97,36% y ii) la baja detección de indeles en el sitio fuera de la diana potencial, los cuales de hecho, fueron detectados mediante el uso de una dosis saturante de LNP (Tabla 33 del Capítulo Descriptivo).

En relación con D1 y D2, estos no enseñan ni sugieren una composición que comprenda las características estructurales ahora reclamadas y en especial el ARNsg específico, ni un método que comprenda dicha composición para específicamente inducir una DSB del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR*. Sin bien D2 menciona de manera muy general que las ARNsg pueden presentar o no modificaciones en su estructura, este documento pretende resolver un problema técnico diferente, pues se enfoca en el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria (HHC) modulando la expresión, función o actividad de un gen de hemocromatosis (HFE) mediante la edición del genoma, y menciona dichas modificaciones de manera vaga sin sugerir i) la estructura ARNsg particular reclamada y ii) que este tipo de modificaciones puedan resultar en una reducción o eliminación a largo plazo de la producción de la transtiretina (*TTR*) asociada a la amiloidosis relacionada con *TTR* (ATTR) a través de la alteración del gen *TTR*.

Salta a la vista que, en el momento de la realización del tercer examen de fondo, el Examinador no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que esta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el método y composición aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o

una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la materia reclamada en la presente invención siguiendo los argumentos expuestos por la SIC, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "*obvio*" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente esta parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud. En este sentido, el Examinador no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales divulgadas en las enseñanzas de D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

Así las cosas, y a la luz de las diferencias estructurales señaladas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, vale la pena señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la biotecnología tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹, ambas condiciones se tienen por cumplidas en el presente caso.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el método y la composición aquí reclamados con sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos biológicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022, Sección 11

evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debe ser reconocido.

VI. PETICIÓN

1. Considerando 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. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VII. ANEXOS

1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por **24** reivindicaciones;
2. Pago por concepto de modificaciones voluntarias;
3. Listado de secuencias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908