

Señor

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

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2020/0005346**, solicitud de patente de invención a favor de **INTELLIA THERAPEUTICS INC.** Título: **FORMULACIONES**

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. 15591 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 29 de septiembre de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente las objeciones de claridad, concisión y nivel inventivo de la presente solicitud, sino que además se establece de manera irrefutable la patentabilidad de la solicitud en estudio:

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:

- Se eliminaron las reivindicaciones 11,12, 19, 67 a 71.
- Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 50, 52, 55 y 60 que describen el componente lipídico.
- La nueva reivindicación 1, es la anterior reivindicación 7 y en la cual se incluyeron las siguientes características:
 - *“en el que el componente de ARN comprende (i) un ARNm que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN y (ii) un ácido nucleico de ARNg”.*
 - *“donde el lípido neutro es un fosfolípido neutro”.*
 - *“donde el lípido auxiliar es un esteroide, esteroide o alquil resorcinol”.*
- Se eliminó el término “alrededor de” de las reivindicaciones 29 a 24 y 36 a 38.

- Se ajustó la numeración y dependencias de todo el capítulo reivindicatorio.

Las anteriores modificaciones presentan pleno sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

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.

2. Claridad y concisión

En relación con las objeciones de claridad y concisión me permito llamar la atención del Señor Examinador a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en donde se atendieron las sugerencias dadas por su despacho en el sentido de replantear las reivindicaciones independientes, dejando la mayoría dependientes de la reivindicación 1 que caracteriza completamente la composición lipídica. En este sentido, la nueva reivindicación 1 describe todos los componentes esenciales tal y como se explicó en el punto anterior y que permite de manera clara distinguir la materia reclamada del estado de la técnica. Asimismo, las reivindicaciones dependientes 2 a 10, describen de manera clara y concisa características esenciales del componente lipídico atendiendo de igual manera las sugerencias realizadas.

Respecto a la objeción de las reivindicaciones 50, 51 y 52 ahora las nuevas 47, 48 y 49, que son dependientes de la reivindicación 1, si cuentan con una estructura precedente divulgada en la reivindicación 1 y que la misma incluye los radicales R1 y R2 por lo que si corresponden a una estructura clara y definida. Adicionalmente, se eliminó el término “*alrededor de*” con el ánimo de darle mayor concisión a la materia reclamada. Finalmente, respecto a la objeción sobre las reivindicaciones 69 y 71 me permito informar que las mismas fueron retiradas por lo que la objeción quedaría superada.

Así las cosas, considero 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. Asimismo, luego de todas las modificaciones mencionadas anteriormente, el capítulo reivindicatorio adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la misma Decisión, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. Nivel inventivo

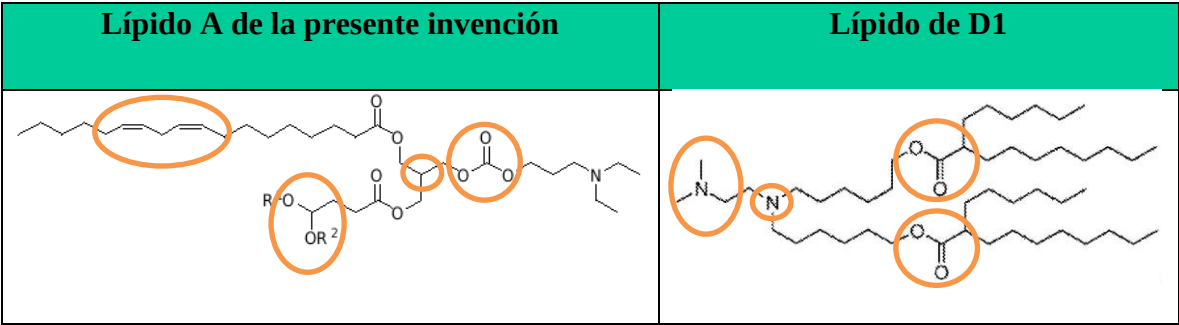
El Señor Examinador asegura que las reivindicaciones 1 a 72 no cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas combinadas del documento WO2017127750 (D1) y el documento WO2015095340 (D2).

Con respecto al anterior señalamiento, de manera atenta me permito manifestar que contrario a lo expuesto por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio modificado 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. 15591 como lo demuestro a continuación:

i) En primer lugar, el Señor Examinador establece que el documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicación 1 ya que éste divulga una composición de nanopartículas lipídicas que comprenden: mRNA, 45 a 65 % de un compuesto de fórmula (I) que es un lípido de amina, 5 a 10 % de fosfolípido (10% DSPC), 0,5 a 5 % de lípido de PEG, 25 a 40% de colesterol, en donde la relación N/P es de 2:1 a 30:1. Indica que la única diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la invención divulgada en D1, consiste en la estructura específica del lípido de amina y que dicha diferencia no reviste ningún efecto técnico diferente, por lo que el Señor Examinador establece que el problema técnico se reduce a: ¿Cómo modificar las composiciones farmacéuticas de nanopartículas lipídicas conocidas en el documento D1 con el fin de obtener formulaciones alternativas? y que esto ya se encuentra divulgado por el documento D2 que se refiere a composiciones en nanopartículas lipídicas que contienen como agente principal una amina lipídica de fórmula (X) y en donde la estructura específica que hace la diferencia con el documento D1 está revelada en el ejemplo 13; y en consecuencia una persona normalmente versada en la materia al verse enfrentada al problema técnico objetivo definido por el mismo, manipularía las enseñanzas de D1 y D2 para llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual se considera obvia.

ii) A este respecto, en primer lugar, me permito llamar la atención del Señor Examinador en las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, el cual a pesar de ser claro, se modificó en el sentido de describir todas las características esenciales de la composición en la reivindicación 1 y detallar las particularidades en las reivindicaciones dependientes.

En este sentido, la nueva reivindicación 1 describe que, en la composición de nanopartículas sólidas lipídicas de la presente invención, el componente de ARN comprende (i) un ARNm que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN y (ii) un ácido nucleico de ARNg, lo cual no había sido divulgado, ni siquiera contemplado por D1 ni D2. De otra parte, los componentes lipídicos de la presente invención son muy diferentes a los divulgados por D1, en particular los lípidos de amina como el lípido A descrito en la reivindicación 1, presenta diferencias estructurales muy importantes respecto a los lípidos ionizables divulgados en D1 como lo muestro a continuación:



Por lo que, contrario a lo que argumenta el examinador, no habría ninguna motivación o sugerencia en D1 que lleve al versado en la materia a utilizar un lípido estructuralmente diferente, con características ionizables y por ende de afinidad diferente, para transportar un componente de ARN que comprenda un ARNm que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN y un ácido nucleico de ARNg con la dificultad que reviste formular estos componentes, esperando obtener una composición estable. De hecho, los lípidos de amina reivindicados no podrían haber sido vistos como equivalentes reconocidos a los lípidos de D1. Por ejemplo, los lípidos de amina reivindicados tienen un carbono terciario central, un grupo carbonato, un grupo acetal y tres cadenas hidrocarbonadas largas, una de las cuales es insaturada y no ramificada, mientras que todas las estructuras enumeradas en las páginas 228-230 de D1 carecen de estas características y lo cual los hace fisicoquímicamente diferentes para incluirlos en una formulación de nanopartículas para transportar ARN que comprenda un ARNm que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN y un ácido nucleico de ARNg. Particularmente, contrario a los lípidos de amina de la presente invención, todas las estructuras enumeradas en las páginas 228-230 de D1 tienen dos cadenas hidrocarbonadas ramificadas, cada una unida a un grupo éster, y un grupo catiónico unido a una amina terciaria por un conector de etileno. D1 no brinda datos comparativos con respecto a las nanopartículas lipídicas que comprendan sus lípidos catiónicos/ionizables y no sugiere modificar sus lípidos catiónicos/ionizables para incorporar las características estructurales de los lípidos de amina reivindicados. Por lo tanto, D1 no habría motivado al experto en la materia a seleccionar los lípidos de amina reivindicados para su uso en sus composiciones lipídicas con una expectativa razonable de éxito. Por el contrario, la presente invención sí muestra evidencia de que la combinación de lípidos reivindicada presentó una mejora significativa en la entrega de ARNm y ARNm de Cas9 a células hepáticas en ensayos in vivo (ver ejemplo 1 figura 1A).

Ahora bien, D1 tampoco enseña ni sugiere las relaciones de los componentes lipídicos de la presente composición. El Examinador afirma que D1 revela nanopartículas de lípidos que comprenden 45-65% en moles de un lípido de amina. Sin embargo, no es cierto que ese rango sea el referido en las páginas 228-230 de D1, que enseña una sección titulada "Otros aminolípidos ionizables". De hecho, D1 solo se refiere a "45-65 mol % de un compuesto de fórmula (I)" (pág. 227). D1 describe a los "otros aminolípidos ionizables" como "uno o más lípidos ionizables **además de un lípido según la fórmula (I)**" (pág. 228). Por lo tanto, no es cierto que la proporción de los "otros aminolípidos ionizables" de D1 sea 45-65% ni tampoco existe ninguna sugerencia o enseñanza que lleve al experto en la materia a establecer la relación de cantidades de los componentes lipídicos como se menciona en la reivindicación 1.

En cuanto a D2, no hay ningún dato comparativo para los lípidos que son estructuralmente similares a los lípidos de amina reivindicados y, por tanto, no proporciona ninguna razón para modificar los lípidos divulgados en D1. De hecho, los datos que enseña D2 muestran que para encapsular ARNsi y/o ARNm hay mejores opciones de lípidos que el lípido A (que corresponde al lípido 13 en D2), tales como los lípidos 1, 15, 19, 25, 32-34, 40, 41, 48, 53, 51 y 71 como se observa en el cuadro 2, págs. 164-165.

Además, el lípido A está excluido de una serie de pruebas, como los estudios de inmunogenicidad de D2 (págs. 172-173). En consecuencia, tras las enseñanzas de D2 una persona versada en la materia no estaría motivada para seleccionar el Lípido A de todos los lípidos descritos en D2, ya que no demuestra el mejor rendimiento entre los lípidos probados y por lo mismo no fue completamente caracterizado como algunos de los otros lípidos.

Aprovechando la mención de los documentos citados por el Examinador, resulta interesante rescatar el hecho de que ambos analizan los desafíos asociados con desarrollar un sistema de entrega para ARN, por ejemplo, D1 reconoce que *"la entrega de ARN terapéuticos a las células generalmente se considera difícil, debido a la relativa inestabilidad y la baja permeabilidad celular de los ARN"*. Del mismo modo, D2 explica que *"la administración de agentes biológicamente activos (que incluyen compuestos terapéuticamente relevantes) a menudo se ve obstaculizada por las dificultades que tienen los compuestos para llegar a la célula o tejido diana. En particular, el tráfico de muchos agentes biológicamente activos hacia el interior de las células vivas está muy restringido por los complejos sistemas de membrana de las células. Estas restricciones pueden dar como resultado la necesidad de usar concentraciones mucho más altas de agentes biológicamente activos que las deseables para lograr un resultado, lo que aumenta el riesgo de efectos tóxicos y efectos secundarios"*.

Por lo tanto, dichos documentos confirman que un versado en la materia no habría encontrado motivación alguna en estos documentos para combinar componentes lipídicos tan diferentes estructuralmente con una expectativa razonable de éxito, es decir reemplazar lípidos de D1 con los lípidos ionizables de D2.

Con base en los argumentos anteriormente expuestos, es evidente que las enseñanzas combinadas de D1 y D2 no habrían guiado al versado en la materia a incluir los lípidos de amina reivindicados en las composiciones descritas por D1 o a modificar las proporciones de los componentes en las composiciones descritas por D2, y mucho menos hacerlo con una expectativa razonable de éxito en la entrega de un componente que incluye tanto un ARNm como un ARNg y para lo cual los inventores de la presente solicitud si dedicaron una inversión considerable de tiempo y dinero en una investigación que permitió concluir y llegar a los resultados enseñados a lo largo de la descripción de la invención.

Adicionalmente, vale la pena recordar que el Manual Andino para el Examen de Patentes (MAP) establece que para evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia *"consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza **que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría)** a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar un esfuerzo inventivo"*¹. Por ende, el hecho de encontrar en el arte previo composiciones lipídicas como sistemas de entrega de componentes biológicos, no indica que ya se hubiera anticipado el desarrollo de la presente invención como es una composición de nanopartículas lipídicas con una composición particular de lípidos, en especial el lípido de amina así como sus proporciones y utilizado para el transporte de un componente de ARN que comprende un

¹ https://www.comunidadandina.org/wpcontent/uploads/2022/08/Manual_ANDINO_CAN_2022_fv_por_paginas_.pdf Pág 185-186

ARNm que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN y un ácido nucleico de ARNg con las dificultades que una formulación de este tipo reviste. Por lo tanto, vale la pena recordar que la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en **si existen sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicaran de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el método y la formulación aquí reclamada **y no mediante un análisis en retrospectiva** una vez conoce la invención aquí reclamada tomando porciones de cada uno convenientemente y omitiendo aquellas características que son claves para una invención.

En consecuencia, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo tal y como se ha demostrado a lo largo de este memorial de respuesta. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

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
- Pago de la tasa por concepto de modificación

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