

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

**Referencia:** Expediente Trámite: NC2021/0000051

**Asunto:** Solicitud de patente para: "ARN GUÍA PARA EDICIÓN GÉNICA QUE COMPRENDEN UNA DELECCIÓN DE ENTRE 5 A 10 NUCLEOTIDOS EN SU REGIÓN HORQUILLA Y MODIFICACIONES PROTECTORAS DE EXTREMO"

**Solicitante:** INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

**Fecha de solicitud:** 6 de enero de 2021

**RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

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. 6995, notificado el 26 de abril de 2023.

**I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por **30** reivindicaciones, en el que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2, 7 y 11;
- se modifica la Reivindicación 1 agregando las siguientes características:
  - el ARN guía (ARNg) comprende una región guía, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 7;
  - el ARNg comprende la secuencia de SEQ ID NO: 400, lo cual encuentra soporte en la realización 25, página 5 del Capítulo Descriptivo;
  - el ARNg comprende una región del tallo superior, lo cual encuentra soporte en la realización 63, página 13 del Capítulo Descriptivo;
  - se incorporan las modificaciones del alcance de la antigua Reivindicación 2;

- el ARNg comprende además modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior, lo cual encuentra soporte en la realización 79, página 15 del Capítulo Descriptivo;
- en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3) se adiciona como limitación que la cola 3' del ARNsg comprende 1 a 20 nucleótidos y sigue el extremo 3' de la porción conservada, lo cual encuentra soporte en el párrafo [00372] del Capítulo Descriptivo;
- en las nuevas Reivindicaciones 5 y 12 (antiguas Reivindicaciones 6 y 13) se elimina el término "*opcionalmente*" del literal xi., y se incorpora el nuevo literal xii. que reclama la opción cuando los al menos 5-10 nucleótidos faltantes del ARNg están dentro de la horquilla 1 o la horquilla 2, sin incluir la "N" entre la horquilla 1 y la horquilla 2;
- se elimina el antiguo literal (ix) de la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 8);
- se elimina el término "*opcionalmente*" de las nuevas Reivindicaciones 7 y 13 (antiguas Reivindicación 9 y 14, respectivamente) y se incorpora dicha característica que era opcional en las nuevas Reivindicaciones 8 y 14;
- la antigua Reivindicación 10 se divide en las nuevas Reivindicaciones 9 y 10, en donde se limitan las secuencias a las SEQ ID Nos: 6, 7, 15, 16, 23, 24, 28, 29, 31, 41, 42, 45-48, 50, 51, 53, 54, 206, 207, 215, 216, 223, 224, 228, 229, 231, 241, 242, 245-248, 250, 251, 253, 254, 306, 307, 315, 316, 323, 324, 328, 329, 331, 341, 342, 345-348, 350, 351, 353, o 354, se reemplaza la referencia de la Tabla 1 por las modificaciones particulares que allí se describen y se eliminan las referencias al 85, 80, 75 o 70% de identidad;
- en la nueva Reivindicación 15 se elimina la expresión "*al menos*";
- en la nueva Reivindicación 16 se reemplaza el porcentaje de identidad de 75% por 90%, se limitan las secuencias a las SEQ ID Nos: 6, 7, 15, 16, 23, 24, 28, 29, 31, 41, 42, 45-48, 50, 51, 53, 54, 206, 207, 215, 216, 223, 224, 228, 229, 231, 241, 242, 245-248, 250, 251, 253, 254, 306, 307, 315, 316, 323, 324, 328, 329, 331, 341, 342, 345-348, 350, 351, 353, 354, 1212, 3153-3194, 3198-3239, 3243-3284, 3295-3341, 3343-3385, o 3388-3430;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 17 y 18, las cuales encuentran soporte en la realización 98, página 19 del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 25, la cual encuentra soporte en la realización 462, página 74 del Capítulo Descriptivo; y

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

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

## **II. EN CUANTO AL TÍTULO**

Con respecto al título de la presente solicitud, me permito señalar que es deseo del Solicitante modificarlo de acuerdo con la sugerencia del Examinador en el oficio que aquí se contesta, es decir, de la siguiente manera:

*“ARN GUÍA PARA EDICIÓN GÉNICA QUE COMPRENDEN UNA DELECIÓN DE ENTRE 5 A 10 NUCLEOTIDOS EN SU REGIÓN HORQUILLA Y MODIFICACIONES PROTECTORAS DE EXTREMO”*

Así pues, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título refleja de manera clara y concisa el objeto de la solicitud en estudio.

## **III. EN CUANTO A LA FATA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN**

III.1. Dentro del señalado Oficio 6995, el Examinador indica que las Reivindicaciones 1 a 4 carecen de claridad y sustento pues la solicitud no ha explorado cualquier molécula ARNg que tenga cualquier blanco génico y cualquier estructura con modificaciones.

En respuesta, me permito resaltar que en atención a las amables sugerencias del Examinador; se ha incorporado en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial las características estructurales específicas requeridas, indicando que el ARN guía (ARNg) comprende una región guía y una porción conservada de un ARNsg que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 400, que comprende una una región del tallo superior y una región de horquilla, en la que la región de horquilla carece de al menos 5-10 nucleótidos y en la que el ARNsg corto comprende ((i) una modificación en el extremo 5', (ii) una modificación en el extremo 3', o (iii) una modificación en el extremo 5' y una modificación en el extremo 3' y además comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del

tallo superior. Así entonces, esta modificación deja claras las características estructurales esenciales según lo solicitado por el Examinador (incluida la secuencia de nucleótidos del ARN guía y los tipos y posiciones de las modificaciones químicas del mismo).

Sin embargo, en cuanto a la mención del blanco genético, me permito resaltar que no se considera necesario incorporar esta limitación dentro del alcance de las reivindicaciones, por cuanto en el cambio de la biotecnología y tal como lo establece la sección 2.6.4.1 de la Guía de Examen de solicitudes de patentes sobre anticuerpos la definición de este tipo de invenciones debe ser reclamando la secuencia de aminoácidos de su estructura, tal como ocurre en el presente caso, por lo que las características que le confieren novedad y nivel inventivo a la presente invención son las ya reclamadas, de modo que no es necesario incluir el objetivo sobre el cual el ARN guía reivindicado (ARNg) realiza el efecto terapéutico para hacer claridad sobre las reivindicaciones. De hecho, definir características adicionales no esenciales en el producto reivindicado daría lugar a una restricción injusta del concepto inventivo al que el inventor tiene derecho, permitiendo a un posible competidor aprovechar la solicitud incluyendo modificaciones no esenciales sin infringir la patente, haciendo así el sistema de patentes inútil.

III.2. Por otro lado, en atención a las amables sugerencias del Examinador, la caracteriza *“que comprende 1 a 20 nucleótidos y sigue el extremo 3’ de la porción conservada”* se ha incorporado en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3), de manera que se mencionan las características técnicas estructurales de la cola 3’ del ARNg, por lo cual doy por superada la objeción de claridad al respecto.

III.3. En atención a la objeción de claridad elevada por el Examinador respecto a las Reivindicaciones 5, 6, 9, 12, 13 y 14 por incluir los términos *“al menos”* y *“opcionalmente”*, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde el término *“opcionalmente”* ha sido completamente eliminados del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial.

Sin embargo, considero que la expresión *“al menos”* en las nuevas Reivindicaciones 4 y 11 (antiguas como Reivindicaciones 5 y 12) se refiere al número mínimo necesario de nucleótidos que se eliminarán de la región horquilla, por lo que contrario a las afirmaciones del Examinador, esta expresión proporciona un límite inferior para el tamaño de la eliminación que es necesaria para lograr los efectos técnicos del ARN guía reivindicado, lo cual no le resta claridad al Capítulo Reivindicatorio.

Ahora bien, con respecto a la afirmación del Examinador de que las reivindicaciones no definen la horquilla mediante posiciones específicas con respecto a una secuencia de referencia, me permito indicar que la Reivindicación 1 se ha modificado para reclamar una porción conservada de un ARNsg que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 400, por lo que la persona medianamente versada en la materia entendería que la Reivindicación 1 ahora define claramente la posición de la horquilla dentro de la estructura de SEQ ID NO: 400 y así, sus reivindicaciones dependientes también incorporan dicha referencia estructural.

III.4. El Examinador considera que las Reivindicaciones 6, 9 y 13 no son claras porque se refieren a los nucleótidos faltantes de la horquilla del ARNg empleando los términos: *“horquilla 1”, “N”, “horquilla 2”, “H1-1 a H1-5 y H2-1 a H2-12”* los cuales se refieren a una estructura indeterminada que no ha sido suministrada ni referenciada previamente.

Al respecto, me permito reiterar que la Reivindicación 1 aquí modificada reclama una porción conservada de un ARNsg que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 400, por lo que, los términos objetados se encuentran claramente definidos en las nuevas Reivindicaciones 5, 8 y 12 (antiguas Reivindicaciones 6, 9 y 13, respectivamente) en relación con la SEQ ID NO: 400. Adicionalmente, cualquier persona medianamente versada en la materia a partir de las divulgaciones del Capítulo Descriptivo se encontraría en la capacidad de entender que las Tablas 2 y 3 incluyen regiones conservadas ejemplares; los párrafos [0124]-[0128] definen la región de horquilla; y el párrafo [0059] define la posición de la “N” entre la horquilla 1 y la horquilla 2, por lo que dichas expresiones resultan completamente claras.

III.5. Considero superada la objeción relacionada con la falta de claridad de las antiguas Reivindicaciones 7 y 11 por cuanto estas han sido completamente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto.

III.6. El Examinador señala que la Reivindicación 8 no es clara porque supuestamente no especifica una secuencia de referencia para el ARNg. Sin embargo, como se señaló anteriormente, la Reivindicación independiente 1, de la que depende la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 8), se ha modificado para reclamar una porción conservada de un ARNsg que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 400. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia entendería que los elementos estructurales de dicha reivindicación se encuentran relacionados con la SEQ ID NO: 400.

III.7. Doy por superada la objeción de claridad relacionada con la referencia a tablas dentro del Capítulo Reivindicatorio, por cuanto esta ha sido reemplazada por las modificaciones puntuales que dicha tabla ilustra en el Capítulo Descriptivo.

Ahora bien, en relación con la objeción sobre porcentajes de identidad, quisiera señalar que a la luz de las disposiciones de la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC) se indica que *“si una reivindicación independiente define todas las características técnicas esenciales de un anticuerpo y una reivindicación dependiente define en términos de porcentajes de identidad secuencias diferentes, que comprenden las características técnicas esenciales de la reivindicación independiente, se considerará aceptable su mención”*. Por lo tanto, las nuevas Reivindicaciones 10, 16 y 17 cumplen con los requisitos de las directrices colombianas, y así entonces, corresponden al concepto inventivo desarrollado por el Solicitante, por lo que no es necesario limitarse a la secuencia completa exacta del ARNsg que conforma el producto reclamado como el Examinador lo requiere.

Así entonces, contrario a la opinión del Examinador, considero que la referencia a porcentajes de identidad en las reivindicaciones objetadas de ninguna manera impide establecer la estructura de las secuencias contempladas en el alcance de las mismas, pues el porcentaje de identidad se presenta mediante un rango limitado que no es impreciso y por el contrario, establece que la estructura de las secuencias que contempla el alcance de dichas reivindicaciones corresponde a una secuencia particular definida por la SEQ ID NO. que pueden presentar modificaciones estructurales de máximo el 10% en relación con los aminoácidos que la conforman. Por lo tanto, la definición de las secuencias de ARNsg por ser al menos un 90% idénticas a las secuencias de referencia, no le resta claridad al alcance que se encuentra cubierto por las reivindicaciones y debe ser permitido.

III.8. El Examinador argumenta que la Reivindicación 16 carece de claridad porque está definida por resultados a alcanzar en lugar de una estructura específica. Difiero al respecto, pues de hecho, esta Reivindicación reclama una característica estructural del ARNsg reivindicado, incluso, la Reivindicación 16 objetada se basa en el mismo tipo de definición estructural que se menciona en la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 10), para la cual el Examinador reconoce que corresponde a una característica estructural.

Por todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente

memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

#### **IV. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO**

El Examinador objeta el Capítulo Descriptivo porque considera que este carece de suficiencia para que la persona normalmente versada en la materia técnica pueda ejecutar la invención, toda vez que se reclama cualquier molécula de ARN guía corta dirigida a cualquier blanco génico que comprende una región horquilla que carezca de entre 5 a 10 nucleótidos y cualquier modificación en su extremo 5' o 3'; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para los ARNsg cortos que comprenden cualquiera de las SEQ ID Nos: 1-54, 201-254, 301-354, 401-535, 601, 607- 732, 801, 807-932, 1001, 1007-1132, 1205-1212, 1322-1406, 1417-1501, 1511-1596, 018-3059, 3063-3104, 3108-3149, 3153-3194, 3198-3239, 3243-3284, 3295-3341, 3343-3385 o 3388-3430 que incluyen las modificaciones expuestas en la Tabla 1.

En respuesta a lo anterior, quisiera resaltar nuevamente que el ARN guía (ARNg) se encuentra ahora definida en función de sus características estructurales esenciales, de manera que la definición estructural requerida por el Examinador en el mencionado Oficio ha sido incorporada, lo cual permite limitar el alcance a una generalización bastante razonable de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo. Así, las divulgaciones del Capítulo Descriptivo proporcionan suficiente y adecuado soporte para todo el alcance reivindicado, y la persona normalmente versada en la materia puede comprender y reproducir la invención. Por tanto, amablemente solicito a la Examinadora considerar superada la presente objeción.

Adicionalmente, quisiera llamar la atención del Examinador sobre el hecho de que los ejemplos en el campo de patentes únicamente tienen propósitos ilustrativos y no deben por tanto considerarse como limitantes de una solicitud. En el presente caso, no existe requerimiento alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todos y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo puedan reclamar lo ilustrado en los ejemplos, pues si bien estos soportan la presencia del efecto técnico asociado, la existencia de tal efecto no se restringe explícitamente a aquello ejemplificado, al respecto la solicitud ya presenta enseñanzas suficientes mediante los cuales una persona medianamente versada en la materia podría extrapolar y obtener la totalidad del alcance reclamado. Por tanto, el Capítulo Descriptivo expone la mejor manera de llevar a cabo la

invención de manera una suficiente y adecuada para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

En consecuencia, considero que el concepto inventivo que aquí se reclama se encuentra divulgado y sustentado de manera clara y suficiente en la descripción para que la persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, de tal forma que los límites y el alcance de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto resultan claros y comprensibles en el marco de los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

**V. EN CUANTO A LA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION**

El Examinador ha presentado el argumento de que la invención carece de unidad, y ha propuesto 1049 grupos inventivos diferentes. De acuerdo con lo anterior y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, junto al presente memorial se encuentra un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado únicamente por las Reivindicaciones 1 a 30, que reclaman secuencias estructuralmente relacionadas definidas por la región conservada específica del ARNsg corto en relación con la SEQ ID NO: 400. Por lo tanto, los ARNsg cortos reivindicados comparten las características estructurales necesarias para lograr los efectos técnicos previstos por el producto que se reclama. Así las cosas, esta objeción debe darse por superada.

**VI. ARTE PREVIO**

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

| No. | Documento                            | Título                                                                | Fecha de Publicación  |
|-----|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1  | Briner, A.<br><i>Molecular cell.</i> | “Guide RNA Functional Modules Direct Cas9 Activity and Orthogonality” | 23 de octubre de 2014 |
| D2  | WO2016089433                         | “Guide RNA with chemical modifications”                               | 9 de junio de 2016    |

**VII. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD**

El Examinador considera que todas las características esenciales del ARN guía (ARNg) reclamado en la Reivindicación 1 se encuentran anticipadas por D1, por lo tanto, la materia reclamada carece del requisito de novedad.

Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo cómo el arte previo citado no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada en la Reivindicación 1 ahora modificada y sus dependientes.

La presente invención se encuentra dirigida a la protección de un ARN guía (ARNg) que es un ARN guía simple corto (ARNsg corto), el cual ahora establece que el ARNsg corto comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior. En este sentido, considero pertinente resaltar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado en virtud de incluir como característica técnica estructural esencial, al menos modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en la estructura del ARNsg para la cual el requisito de novedad es reconocido por el Examinador.

Aunado a lo anterior, me permito resaltar que dicha característica incorporada en la Reivindicación 1 aquí modificada está ausente en D1, el cual enseña ARNsg que no comprenden nucleótidos modificados químicamente, y mucho menos los nucleótidos modificados 2'-O-Me de la Reivindicación 1 que se reclama en la presente invención. Por lo tanto, se hace evidente que nada en D1 divulga un producto como se reclama en la Reivindicación 1, por lo que dicho documento no anticipa las características estructurales que aquí se reivindican.

Además, considero que el análisis del Examinador no es acertado cuando equipara la modificación en el extremo 5' y la modificación del extremo 3' de la Reivindicación 1 con mutaciones en la región de horquilla 3' de D1, que simplemente alteran la estructura primaria de nucleótidos, es decir, la secuencia de nucleótidos. Cualquier persona normalmente versada en la materia, entendería fácilmente que el término "modificación" tal como se menciona en las reivindicaciones se refiere a una modificación química de un nucleótido particular, más aun teniendo en cuenta las divulgaciones del Capítulo Descriptivo, por ejemplo en los párrafos [00324], [00340] a [00371] y [00377] a [00417]. Así las cosas, el argumento del Examinador de que D1 enseña nucleótidos químicamente modificados en el extremo 5' y/o 3' es incorrecta.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que, para afectar la novedad de una invención, el Manual Andino de Patentes (MAP) exige que el arte previo debe divulgar todas y cada una de

las características de la invención<sup>1</sup>. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la *“divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”*<sup>2</sup>. En el presente caso, considerando que al menos la característica estructural de la Reivindicación 1 que indica que el ARNsg corto debe tener una modificación química, a saber, modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior no se encuentra anticipada por D1, el documento citado no divulga todas las características del ARNg aquí reclamado, por lo que su novedad debe ser reconocida.

### **VIII. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

El Examinador considera que la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 8) carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, dado que el ARNg podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicho arte previo citado. Adicionalmente, el Examinador indica que no existe un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D1, la cual considera que consiste en que el ARN guía de la solicitud comprende una modificación en el extremo 5' que puede ser un 2'-O-metilo, pues, la reivindicación no señala el blanco génico del ARNsg, no incluye alguna secuencia de nucleótidos que lo caracterice estructuralmente, así como tampoco refiere con posiciones específicas respecto a secuencias de referencia los nucleótidos suprimidos en la región horquilla, por lo que, no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción.

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

Tal y como se ha reiterado a lo largo del presente memorial, la Reivindicación 1 aquí modificada incorpora la definición estructural del ARNsg corto requerida por el Examinador, de manera que ahora se reclama una generalización razonable de las estructuras ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo. En este sentido, entre otras cosas, el ARNsg corto reivindicado comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior, característica que ninguno de los documentos del arte previo citados anticipa o sugiere.

---

<sup>1</sup> Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022, Sección 10.5

<sup>2</sup> Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>)

Similar al caso de D1, que no enseña ARNsg cortos que comprendan nucleótidos modificados químicamente, y mucho menos ARNsg cortos con las modificaciones químicas específicas y los patrones de modificación que se reclaman, D2 tampoco divulga ni sugiere al menos estas características de la Reivindicación 1 modificada (remítase por ejemplo a las páginas 18-23, Tabla 3 y Figura 1 de D2), por lo que no habría sido obvio y evidente para la persona medianamente versada en la materia modificar los ARNsg divulgados en D2 para llegar a los ARNsg de la Reivindicación 1 modificada.

De hecho, D2 disuade explícitamente a la persona normalmente versada en la materia a modificar los ARNsg de D2 para proporcionar un ARNsg que caiga dentro del alcance de la presente Reivindicación 1, tal como lo señalan las enseñanzas de la Tabla 4 de D2, en donde se describe la eficacia de escisión de varios ARNsg modificados y no modificados. En relación con los datos de la Tabla 4, el párrafo 0286, líneas 6 a 12 del D2 establece que:

*“Las modificaciones de 2'-O-metilo se toleran en la mayoría de las posiciones internas, **pero no en todas**, lo que permite la estabilización contra diversas nucleasas, incluidas las endonucleasas (entradas 146, 153-168, 174-179 [de la Tabla 4])... no todas las posiciones en los ARN guía tolerarán 2'-O-metilos (como lo muestran las entradas 151-152 y 171-173 [de la Tabla 4]) [...] (énfasis añadido).”*

Por lo tanto, D2 deja claro a partir de estas divulgaciones que las modificaciones adicionales de 2'-O-Me no son necesariamente ventajosas para producir ARNsg que escindan su diana de manera eficiente. Esto se demuestra además al comparar y contrastar las entradas 171, 174 y 177 de las Tablas 3 y 4 de D2 (D2, páginas 48 y 67, respectivamente).

La Tabla 3 de D2 proporciona las secuencias y los patrones de modificación 2'-O-Me de estos ARNsg y la Tabla 4 de D2 proporciona, entre otras cosas, la eficacia de la escisión diana para los ARNsg definidos en la Tabla 3. Las secuencias de la región del tallo superior para cada de las entradas 171, 174 y 177, y sus respectivas eficiencias de escisión, se establecen en la siguiente tabla con los nucleótidos modificados con 2'-O-Me mostrados subrayados:

| Entrada | Eficiencia de escisión objetivo | Secuencia de nucleótidos de la región superior del tallo   |
|---------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 171     | 7%                              | [...]GCUA <u>UGCUGGUAACAGCAUAGC</u> [...]                  |
| 174     | 85%                             | [...]GCUA- - - - - <u>GUA</u> - - - - - <u>AUAGC</u> [...] |
| 177     | 0%                              | [...]GCUA- - - - - <u>GUA</u> - - - - - <u>AUAGC</u> [...] |

| SEQ ID NO. de la presente invención | Secuencia de nucleótidos de la región superior del tallo |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 306                                 | [...]GCUA - - - - - GAA - - - - AUAGC[...]               |

A modo de comparación, la región del tallo superior de SEQ ID NO: 306 de la presente invención se proporciona arriba, en el mismo formato que se usó anteriormente para las entradas 171, 174 y 177 de D2, es decir, la secuencia se proporciona con la modificación 2'-O-Me de los nucleótidos (subrayados). La región del tallo superior de SEQ ID NO: 306 es sustancialmente idéntica a la región del tallo superior de las entradas 174 y 177 de D2 (excepto por GAA frente a GUA).

Es evidente que las secuencias de nucleótidos primarias de las regiones del tallo superior de las entradas 174 y 177 son idénticas. Sin embargo, los patrones de modificación difieren y es evidente que tienen asociados efectos muy significativos sobre la eficiencia de la escisión de la diana, por ejemplo, 85% para la entrada 174 y 0% para la entrada 177.

Los patrones de modificación en la región superior del tallo entre las entradas 174 y 177 contrastan exactamente. Al observar tal cambio en la eficiencia de edición asociada con estas modificaciones 2'-O-Me de la misma secuencia primaria, la persona medianamente versada en la materia se vería disuadido de modificar más el ARNsg. Tal persona, ciertamente no se vería motivado a combinar los patrones de modificación de las entradas 174 y 177, para producir "modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región superior del tallo" como se reclama en la Reivindicación 1 aquí modificada.

D2 percibe efectos técnicos desfavorables causados al realizar modificaciones adicionales de 2'-O-Me y sus datos desvían al experto de proporcionar ARNsg que comprendan dichas modificaciones adicionales. Por lo tanto, D2 no proporciona ninguna motivación para que una persona normalmente versada en la materia modifique completamente la región del tallo superior con modificaciones 2'-O-Me para producir ARNsg que escindan su diana de manera eficiente.

Así las cosas, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos a combinar las enseñanzas de los documentos. De este modo, la evaluación del nivel inventivo no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en dichos documentos una motivación

específica para llevar a cabo de manera obvia y evidente las modificaciones necesarias para conducir a la persona medianamente versada en la materia con certeza al objeto que se reclama.

Lo anterior no sucede en el presente caso, pues como se señaló anteriormente, D1 no divulga de ninguna manera ARNsg cortos que comprendan nucleótidos modificados químicamente y D2 de hecho, dirige sus enseñanzas en sentido contrario, y por ende no proporciona ninguna sugerencia que pudiera llevar a la persona medianamente versada en la materia a combinar sus enseñanzas con las de cualquier otro documento y así obtener la materia reclamada en la presente invención.

En consecuencia, D2 no supera las deficiencias de D1, de tal manera que ninguno de ellos solos o en combinación motivaría a la persona medianamente versada en la materia para hacer los cambios necesarios y arribar la estructura de la presente invención. En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues el ARNg y las ventajas asociadas a sus características estructurales esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos productos.

En conclusión, a la luz de la evidencia a favor del nivel inventivo aportada anteriormente, es claro que la invención no podría haber sido dilucidada y mucho menos prevista a partir de la información proporcionada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado ninguna sugerencia o motivación que lo llevara directamente a desarrollar el ARNg reclamado con sus modificaciones químicas estructurales reclamadas, con la esperanza de obtener los efectos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales.

Así pues, a la luz de las diferencias estructurales señaladas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, considero oportuno resaltar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química 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 previo<sup>3</sup>. En el presente caso, ambas condiciones se cumplen, por lo tanto, considero que el nivel inventivo de la presente solicitud debe ser reconocido.

**IX. 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. 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.

**X. ANEXOS**

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **30** reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de Modificaciones Voluntarias;
3. Pago en línea por concepto de 3 reivindicaciones adicionales.

Señora Directora,

**ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI**

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25334-0841-0004-9  
ANR\ANR\ID-310162\WPC25334  
No. M-2023-310162\ANR

---

<sup>3</sup> Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO. Comunidad Andina de Naciones, 2022, Sección 11