

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente Trámite: NC2021/0005956
Asunto: Solicitud de patente para: "MÉTODO PARA EDITAR UN ARN
OBJETIVO EN UNA CÉLULA HOSPEDERA, QUE COMPRENDE
INTRODUCIR UN ARN DE RECLUTAMIENTO DE DESAMINASA
(ARND)"
Solicitante: PEKING UNIVERSITY, EDIGENE THERAPEUTICS (BEIJING) INC.
Fecha de solicitud: 6 de mayo 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. 16771, notificado el 13 de octubre 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 35 reivindicaciones, en el que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se modifica la Reivindicación 1 incorporando el alcance de las antiguas Reivindicaciones 7 y 10 a 12, así como características que encuentran soporte en la Página 4 - líneas 12 a 24, Página 5 - líneas 10 a 17 y Página 35 - líneas 8 a 10 del Capítulo Descriptivo;
- Las nuevas Reivindicaciones 2 a 8 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 2 a 6 y 8 a 9, respectivamente;
- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 7 y 10 a 12;
- Las nuevas Reivindicaciones 9 a 29 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 13 a 33, respectivamente;
- Se elimina la antigua Reivindicación 34;

- Se modifica la nueva Reivindicación 30 (antigua Reivindicación 35) incorporando el alcance de las antiguas Reivindicaciones 7 y 10 a 12, así como características que encuentran soporte en la Página 5 - líneas 10 a 17 del Capítulo Descriptivo;
- Las nuevas Reivindicaciones 31 a 35 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 36 a 40; y
- Se elimina la antigua Reivindicación 41.

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 MATERIA NO CONSIDERADA UNA INVENCION

En respuesta a la objeción del Examinador emitida en el punto 4 de la Acción Oficial, en donde se manifestó que la Reivindicación 34 no se considera una invención, me permito señalar que la antigua Reivindicación 34 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio aquí modificado, de modo que dicha objeción ha quedado sin efecto.

III. EN CUANTO A LA MATERIA CONSIDERADA COMO EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

Con respecto a la objeción divulgada en el punto 5 de la Acción Oficial, en donde el Examinador manifestó que el objeto de las Reivindicaciones 1 a 33 no es patentable toda vez que equivale a un método de tratamiento terapéutico, me permito resaltar que las nuevas Reivindicaciones 1 a 33 han sido enmendadas de modo que ahora se define que el método reclamado es llevado a cabo en condiciones “*ex vivo*”. Por lo tanto, el objeto de dichas reivindicaciones no se relaciona más con un método de tratamiento terapéutico aplicado a los seres humanos o animales, y se considera que tal y como se presentan ahora se dirige a la protección de materia patentable.

IV. 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:

**“MÉTODO PARA EDITAR UN ARN OBJETIVO EN UNA CÉLULA HOSPEDERA, QUE COMPRENDE
INTRODUCIR UN ARN DE RECLUTAMIENTO DE DESAMINASA (ARNd)”**

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.

V. EN CUANTO A LA FATA DE CLARIDAD Y SUSTENTO

V.1. Con respecto a las objeciones emitidas sobre la materia de la Reivindicación 35, en donde se establece que dicha reivindicación no es clara al no incluir sus características técnicas esenciales completas y que no presenta sustento en el Capítulo Descriptivo, considero relevante destacar que la nueva Reivindicación 30 (antigua Reivindicación 35) ha sido modificada para incluir características técnicas estructurales, tal y como se muestra a continuación:

“... en donde la secuencia de ARN complementaria comprende un desajuste de citidina o adenosina directamente opuesto a la adenosina objetivo en el ARN objetivo, y en donde el desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos del extremo 5’ de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y al menos a 5 nucleótidos lejos del extremo 3’ de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, en donde el ARNd tiene de 50 a 260 nucleótidos de longitud, y en donde el ARNd no comprende un dominio de reclutamiento de ADAR.”

A la luz de dichas limitaciones, la nueva Reivindicación 30 busca la protección de un tipo de ARNd que tiene las características técnicas estructurales descritas, que se puede hibridar con y puede editar un ARN objetivo con una secuencia de ácido nucleico. Para una persona medianamente versada en la materia será claro que la estructura de la secuencia de ácido nucleico del ARNd reclamado depende del ARN objetivo a ser editado con base en el apareamiento de bases complementarias modelado por Watson-Crick, ya que se requiere hibridar el ARN objetivo para ser editado. Una persona versada en la materia entenderá la estructura de la secuencia de ácido nucleico del ARNd reclamado con base en lo divulgado en la reivindicación y en el conocimiento de uso común del apareamiento de bases complementarias descrito por Watson-Crick. Adicionalmente, la nueva Reivindicación 30 (antigua Reivindicación 35) especifica que el ARNd comprende un desajuste de citidina o adenosina directamente opuesto a la adenosina objetivo en el ARN objetivo, el desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos

del extremo 5' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y al menos a 5 nucleótidos lejos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, el ARNd tiene de 50 a 260 nucleótidos de longitud, y el ARNd no comprende un dominio de reclutamiento de ADAR. Todas estas características corresponden a características técnicas estructurales esenciales para la edición del ARN objetivo. Por lo tanto, se considera que la nueva Reivindicación 30 es clara y que tiene el debido soporte en el Capítulo Descriptivo.

V.2. Por otro lado, considero superado el error de dependencia que el Examinador señala sobre la nueva Reivindicación 33 (antigua Reivindicación 38) y al error tipográfico de la nueva Reivindicación 35 (antigua Reivindicación 40), pues estos han sido enmendados.

V.3. Finalmente, doy por superada la objeción de claridad sobre la antigua Reivindicación 41, pues esta ha sido eliminada del nuevo Capítulo Reivindicatorio.

Con base en 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 reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

VI. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

El Examinador objeta el Capítulo Descriptivo porque considera que este no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica pueda ejecutarla, toda vez que no presenta pruebas técnicas relativas a las invenciones correspondientes a las anteriores Reivindicaciones 35 y 41.

En respuesta a lo anterior, quisiera empezar por reiterar que, en vista de las modificaciones realizadas a las reivindicaciones, se considera que la objeción es superada. Particularmente, la nueva Reivindicación 30 (antigua Reivindicación 35) se enmienda para detallar la estructura del ARN objetivo, por lo que se considera que los ejemplos proporcionados en el Capítulo Descriptivo habilitan a la persona medianamente versada en la materia para ejecutar la invención que aquí se reclama. Por otro lado, la Reivindicación 41 ha sido eliminada, de manera que la objeción ha quedado sin efecto.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC), en relación con la suficiencia establece que:

“La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta:

Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción”¹. (énfasis añadido).

Por lo tanto, resulta claro que no se requiere presentar ejemplos para todas las modalidades reclamadas, por cuanto, con base en la información contenida en el Capítulo Descriptivo, la persona del oficio normalmente versada en la materia puede reproducir la materia aquí reclamada.

Por todo lo anterior, 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.

VII. 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 86 grupos inventivos diferentes. De acuerdo con lo anterior me permito resaltar que las nuevas Reivindicaciones 1 a 35 contienen las siguientes características técnicas:

“...en donde el desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos del extremo 5’ de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y al menos a 5

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.7.2.

nucleótidos lejos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y el ARNd no comprende un dominio de reclutamiento de ADAR.”

características que no se encuentran divulgadas por el documento Sinnamon J. R. et al., PNAS. Por lo tanto, se considera que las nuevas Reivindicaciones 1 a 35 están relacionadas por un mismo concepto inventivo y, por lo tanto, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención exigido en el Artículo 25 de la Decisión 486 y los métodos reclamados comparten las características estructurales necesarias para lograr los efectos técnicos previstos por los procesos que se reclaman.

VIII. ARTE PREVIO

El Examinador considera el siguiente documento como relevante 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: 12 de octubre de 2018.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Sinnamon J. R. et al., PNAS	“Site-directed RNA repair of endogenous Mecp2 RNA in neurons”	22 de septiembre de 2017

IX. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador argumenta que todas las características esenciales del ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) reclamado en la Reivindicación 35 se encuentran anticipadas por D1, por lo tanto, la materia reclamada carece del requisito de novedad.

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 reclamada en las Reivindicaciones 1 y 30.

La presente Reivindicación 1 se relaciona con un método para editar un ARN objetivo en una célula hospedera ex vivo, que comprende introducir un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) o una construcción que codifica el ARNd en la célula hospedera, en el que el ARNd comprende una secuencia de ARN complementaria que se hibrida con el ARN objetivo, y un desajuste de citidina o adenosina directamente opuesto a la adenosina objetivo en el ARN objetivo, el desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos del

extremo 5' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y al menos a 5 nucleótidos lejos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, el ARNd tiene de 50 a 260 nucleótidos de longitud, y en donde el ARNd es capaz de reclutar una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR) para desaminar una adenosina objetivo en el ARN objetivo, y el ARNd no comprende un dominio de reclutamiento ADAR.

Por otro lado, D1 se relaciona con un método de edición sitio-dirigida de ARN. En vista de lo divulgado por D1, la Reivindicación 1 de la presente invención tiene al menos las siguientes características técnicas distintivas:

(1) El ARNd no comprende un dominio de reclutamiento ADAR.

(2) El desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos del extremo 5' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y al menos a 5 nucleótidos lejos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd.

(3) El ARNd tiene de 50 a 260 nucleótidos de longitud.

En conexión con lo anterior, las nuevas Reivindicaciones 2 a 35 también comprenden las características técnicas descritas anteriormente.

A la luz de los argumentos expuestos anteriormente, me permito resaltar que, para afectar la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar todas y cada una de las características de la invención². 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”*³. En el presente caso, considerando las diferencias estructurales de la Reivindicación 1 ya resaltadas, el documento citado no divulga todas las características del método y del ARNd aquí reclamados, por lo que su novedad debe ser reconocida.

Basándose en las características técnicas mencionadas, me permito destacar que el objetivo de la presente invención al menos recae en el uso de diferentes ARNd para alcanzar una alta eficiencia de edición de la adenosina objetivo.

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022, Sección 10.5

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>)

Contrario a lo reclamado en la presente invención, el documento D1 (véase Fig. 1) claramente requiere que el ARNd comprenda un dominio de reclutamiento ADAR para editar ARN. En este sentido, D1 no enseña ni sugiere el uso de ARNd sin un dominio de reclutamiento ADAR para alcanzar el objetivo de editar ARN. En consecuencia, se considera que las nuevas Reivindicaciones 1 a 35 son novedosas a la luz de la materia descrita en D1.

Adicionalmente, el solicitante desea proporcionar argumentos en defensa del nivel inventivo de la presente invención, destacando que la solución técnica reclamada en la presente solicitud alcanza resultados técnicos significativos. Por ejemplo, para el ARNm de KRAS objetivo, la eficiencia de edición fue de 11.7% (Fig. 4B); para el sitio 1 de ARNm de PPIB objetivo, la eficiencia de edición fue de 14% (Fig. 4D). Utilizando el sistema de notificación en cis de p53-luciferasa para probar la actividad reguladora de transcripción de p53, se demostró que las tres versiones de ARNd podrían restaurar la actividad de p53 (Fig. 23D). Además, la presente solicitud también verificó el efecto de edición de ARN de la solución técnica reclamada en la presente solicitud en varias células primarias humanas. Por ejemplo, las tasas de edición en fibroblastos pulmonares primarios humanos, células epiteliales bronquiales primarias (Fig. 27B) y células T primarias (Fig. 27C) pueden alcanzar >40%, >80% y >30%, respectivamente, y ambos ARNar111- IDUA-V1 y ARNar111-IDUA-V2 pueden restaurar progresivamente la actividad catalítica de IDUA en células GM06214 deficientes en IDUA con el transcurso del tiempo (FIG. 29B, 29D) y el método reclamado puede restaurar la actividad de α -L-iduronidasa en ratones con síndrome de Hurler (Figuras 33A y 33B).

Para el sitio PPIB endógeno 1 (Ejemplo 4), las bases A76 objetivo (desajustes de AC) mostraron hasta un 14% de eficiencia de edición entre las regiones cubiertas de ARNd, mientras que las adenosinas flanqueantes del A76 objetivo, como A22, A30, A33, A34, A39, A49, A80, A91, A107 y A140 no fueron editadas (Figuras 5A y 5B). Los resultados de la no edición de adenosina no objetivo también se pueden ver en la Figura 20D y la Figura 21B de la presente solicitud, donde los resultados presentados muestran que no se detectó edición en los sitios fuera del objetivo previstos, lo que indica que el método reclamado en la presente solicitud es eficiente en la edición de objetivos y no en la edición fuera del objetivo.

Con relación a lo anterior, el solicitante sostiene que el D1 tampoco proporciona ningún tipo de motivación para que la persona medianamente versada en la materia pueda anticipar la presente invención. Por lo que el nivel inventivo, también debe ser reconocido.

X. 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.

XI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones; y
2. Pago en línea por concepto de Modificaciones Voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908