

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 SEGUNDO 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. 15389, notificado el 25 de septiembre 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 25 reivindicaciones, en el que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 4 y 11 a 14;
- se modifica la Reivindicación 1 agregando la definición estructural de la región del tallo superior y la región horquilla, lo cual encuentra soporte en la Tabla 2 del Capítulo Descriptivo, se elimina la expresión “*al menos*” y se incorporan las posiciones de las modificaciones 2'-O-Me;
- en la Reivindicación 3 se reemplaza la expresión “*una o más*” por “*dos o más*”;
- en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) se define la estructura completa de la región horquilla y el nucleótido “N” de acuerdo con el soporte de la

Tabla 2 del Capítulo Descriptivo y se eliminan los literales v. a xvii. y la expresión “*al menos*”;

- se elimina la expresión “*al menos*” de la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 7);
- en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8) se reemplaza la referencia “*H1-1 a H1-5 y H2-1 a H2-12*” por las posiciones exactas de los nucleótidos dentro de la SEQ ID NO: 400;
- las nuevas Reivindicaciones 8 y 9 (antiguas Reivindicaciones 9 y 10) se hacen dependientes de la Reivindicación 1, se eliminan las SEQ ID Nos: 6, 7, 15, 16, 23, 24, 28, 29, 31, 41, 42, 45-48, 50, 51, 53 y 54 y se agrega la característica estructural “*en donde las Ns en la secuencia colectivamente forman la región guía*”;
- en la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 15) se elimina la referencia a los nucleótidos 15, 16 y 17; 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 A LA FATA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

II.1. Dentro del señalado Oficio 15389, el Examinador reitera que las Reivindicaciones 1 a 4 carecen de claridad y sustento pues la solicitud no ha explorado cualquier molécula ARNg que comprenda dicha región conservada, con cualquier deleción en cualquier posición, que tenga cualquier blanco génico y cualquier modificación en sus extremos 5' y/o 3'. Además, el Examinador considera que los términos región horquilla y modificación se consideran ambiguos porque no se refieren a posiciones específicas en la secuencia de referencia.

En respuesta, me permito resaltar que dando alcance 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) es un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en donde la porción conservada comprende una región del tallo superior que comprende los nucleótidos 9-20 de la SEQ ID NO: 400, y una región horquilla que

comprende los nucleótidos 49-76 de la SEQ ID NO: 400, donde la región horquilla carece de 5-10 nucleótidos y donde 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 los nucleótidos 10, 11, o 12 en la región del tallo superior. Así entonces, esta modificación deja claras las características estructurales esenciales según lo solicitado por el Examinador, de manera que la reivindicación modificada ahora proporciona posiciones específicas de la región del tallo superior (nucleótidos 9-20 de SEQ ID NO: 400) y la región de horquilla (nucleótidos 49-76 de SEQ ID NO: 400).

Aunado a lo anterior, considero relevante llamar la atención del Examinador sobre el hecho de que no existe obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a modalidades que están ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo, así como lo sugiere en su Examen al indicar que debe reclamarse las posiciones sobre las cuales se da la delección de 5 a 10 nucleótidos y refiriendo los tipos específicos de alteraciones químicas contempladas sobre las posiciones específicas de las moléculas exploradas, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho, en tanto los ejemplos del Capítulo Descriptivo son meramente ilustrativos y no limitativos.

A este respecto, me permito resaltar respetuosamente que es el Solicitante quien puede determinar las características esenciales de su desarrollo a la luz del estado de la técnica y en vista de los efectos técnicos que dichas características proporcionen, por lo que es incorrecto requerir que el alcance de la invención se restrinja únicamente a lo que está revelado en los ejemplos. Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor y reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Sea esta la oportunidad para resaltar que, según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC), en primer lugar, las reivindicaciones no necesitan referirse a elementos no esenciales de la invención, sino únicamente a aquellas características esenciales que distinguen la materia reivindicada del estado de la técnica, como es el presente caso. En segundo lugar, se permite que las reivindicaciones reclamen una

generalización razonable de las modalidades específicas divulgadas en el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, el Solicitante tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado el cual en la presente solicitud corresponde a un ARNsg corto definido en la Reivindicación 1 aquí modificada, sin importar la amplitud de este, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como se demostrará más adelante.

II.2. Por otro lado, el Examinador objeta la claridad y sustento de la Reivindicación 2 pues considera que la característica *“una cola 3' de hasta 20 nucleótidos”* no menciona su estructura específica, de manera que la solicitud no ha explorado cualquier secuencia de nucleótidos en dichas regiones. En respuesta, me permito señalar que dicha característica encuentra soporte en el Párrafo [077] del Capítulo Descriptivo que cita “en algunas realizaciones, una cola 3' que comprende entre 1 y aproximadamente 20 nucleótidos sigue a la porción conservada del ANRsg en su extremo 3'”, el párrafo [00130] describe además que, en algunas realizaciones, “la cola 3' comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20 o más nucleótidos, por ejemplo, que no están asociados con la estructura secundaria de una horquilla. En algunas realizaciones, la región de la cola 3' comprende 1, 2, 3 o 4 nucleótidos que no están asociados con la estructura secundaria de una horquilla. En algunas realizaciones, la región de la cola 3' comprende 4 nucleótidos que no están asociados con la estructura secundaria de una horquilla. En algunas realizaciones, la región de la cola 3' comprende 1, 2 o 3 nucleótidos que no están asociados con la estructura secundaria de una horquilla”. Por lo tanto, es claro que el Capítulo Descriptivo proporciona un amplio soporte para la estructura de la cola 3' que se reclama.

Además, considerando que la materia que se reclama corresponde a una generalización razonable de aquello probado experimentalmente, las modalidades con la misma función y estructura diferente se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención y deberían así mismo estar cubiertas equitativamente por las reivindicaciones, de manera que como es mundialmente reconocido en el ámbito de las patentes, las reivindicaciones deberían permitir diferentes modalidades dentro de un mismo concepto inventivo. Por lo tanto, el alcance de la Reivindicación 2 es lo suficientemente claro y encuentra debido soporte en el Capítulo Descriptivo, para que la persona normalmente versada en la materia pueda comprender y reproducir la invención sin acudir a experimentación adicional excesiva.

II.3. Con respecto a la afirmación del Examinador de que las Reivindicaciones 3 y 4 no son claras ni poseen soporte en el Capítulo Descriptivo, pues se refieren a modificaciones de cualquier

tipo en la “*región horquilla*”, el extremo 3' y/o el extremo 5', en donde el término “*modificaciones*” es ambiguo e impide establecer el tipo de alteración química contemplado, así como la “*región horquilla*” no ha sido ubicada mediante posiciones específicas con respecto a una secuencia de referencia, me permito indicar que como se establece en el Párrafo [0324] del Capítulo Descriptivo, “el término 'ARNsg corto modificado' generalmente se refiere a un ARNsg corto que tiene una modificación en la estructura química de una o más de las bases, el azúcar y el enlace fosfodiéster o las porciones de la estructura, inclusive fosfatos nucleotídicos, todo esto según se detalla y ejemplifica en la presente”. A la luz de estas divulgaciones del Capítulo Descriptivo, una persona medianamente versada en la materia entendería que la expresión “*modificación*” se refiere a modificaciones particulares (por ejemplo, 2'-O-metilo) dentro del ARNsg corto.

Adicionalmente, los Párrafos [072], [074] y [0248] del Capítulo Descriptivo definen específicamente las posiciones de las modificaciones del extremo 5', las modificaciones del extremo 3' y las modificaciones en la *región horquilla*, respectivamente. El Párrafo [076] proporciona tipos ejemplares de modificaciones de los extremos 5' y 3', mientras que los Párrafos [0426] a [0436] proporcionan tipos ejemplares de modificaciones en la *región de la horquilla*. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia entendería fácilmente las modalidades que se encuentran comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ahora bien, respecto al término “*región horquilla*” me permito resaltar que la Reivindicación 1 ha sido modificada para reclamar una *región horquilla* que comprende los nucleótidos 49-76 de la secuencia de SEQ ID NO: 400. Por lo tanto, considero que con esta modificación se aclaran aún más las posiciones específicas respecto a la secuencia de referencia. Además, el Párrafo [059] del Capítulo Descriptivo indica que una “*región de horquilla*” se refiere a “la horquilla 1 y la horquilla 2 y la 'n' entre la horquilla 1 y la horquilla 2 de una porción conservada de un ARNsg”. Además, la Tabla 2 (SEQ ID NO: 400) muestra la secuencia de una *región horquilla* ejemplar con respecto a su correspondiente ARN guía.

II.4. El Examinador considera que las Reivindicaciones 5, 8, 12 y 14 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 indicar que la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) ha sido modificada para reclamar que la región horquilla comprende la horquilla 1, la cual comprende los nucleótidos 49-60 de SEQ ID NO: 400, la horquilla 2, que comprende los nucleótidos 62-76 de SEQ ID NO: 400, y un nucleótido ("N") entre la horquilla 1 y la horquilla 2, en donde la "N" comprende el nucleótido 61 de SEQ ID NO: 400. De manera similar, la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8) se ha modificado para reclamar que "el ARNsg corto comprende modificaciones en los nucleótidos 49-53 y 62-73 de la SEQ ID NO: 400" y las antiguas Reivindicaciones 12 y 14 han sido eliminadas. Por lo tanto, considero que las modificaciones aquí incorporadas dejan en claro las definiciones de las expresiones objetadas.

II.5. Respecto a la expresión "*al menos*", "*tal como*", "*y/o*", "*combinaciones de estos*" y/o "*una o más*" de las Reivindicaciones 5 a 8, 10 a 13, 16, 17 y 30, me permito reiterar que la expresión "*al menos*" se refiere al número mínimo de nucleótidos que se encuentran modificados o a la posición de los 5-10 nucleótidos faltantes, por lo que contrario a las afirmaciones del Examinador, esta expresión proporciona un límite inferior de las característica señaladas que es necesario para lograr los efectos técnicos del ARN guía reivindicado, lo cual no le resta claridad al Capítulo Reivindicatorio.

Ahora bien, con respecto a la expresión "*tal como*", me permito indicar que es permisible porque limita la modificación protectora del extremo a un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me), un nucleótido modificado con 2'-O-(2-metoxietil) (2'-O-moe), un nucleótido modificado 2'-flúor (2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos y/o un nucleótido modificado abásico invertido.

Por último, en relación con las expresiones "*y/o*", "*combinaciones de los mismos*" y "*uno o más*", considero que deben permitirse porque indican diferentes opciones dentro de un número limitado de posibilidades, lo que no impide que una persona medianamente versada en la materia pueda establecer el alcance de la invención.

II.6. El Examinador señala que las Reivindicaciones 9 y 10 no son claras porque se refieren a secuencias específicas de ARN guía y, señalan la expresión: "*que incluyen las modificaciones m: 2'-O-Me, *: enlace PS, y f: 2'-F*" o "*donde la modificación en cada nucleótido del ARNsg corto es idéntico a la modificación m: 2'-O-Me, *: enlace PS, o f: 2'-F*" que se refieren a alteraciones químicas particulares, pero no se definen con referencia a posiciones específicas con respecto a

las secuencias suministradas. Además, la nomenclatura: "m:", "*" y "f:" no está incluida en las secuencias suministradas.

Sin embargo, considero que 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, 341, 341, 342, 345-348, 350, 351, 353 y 354 incluyen modificaciones químicas como se muestra en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo. Por ejemplo, la Tabla 1 muestra que la secuencia de SEQ ID NO: 206 es GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAA CUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC. Así, contrario a las afirmaciones del Examinador, las modificaciones reclamadas si se encuentran definidas por sus posiciones específicas.

Además, como se describe en el Párrafo [053] del Capítulo Descriptivo, "m" corresponde a 2'-O-Me, "*" indica enlaces PS y "f" indica 2'-fluoro.

II.7. Ahora bien, en relación con la objeción sobre porcentajes de identidad, quisiera reiterar 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 9, 11 y 12 (antiguas 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, reitero 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.

II.8. Doy por superada la objeción de claridad que eleva el Examinador sobre la redundancia de las antiguas Reivindicaciones 11 y 12, por cuanto estas han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto.

II.9. El Examinador señala que las Reivindicaciones 15 y 16 no son claras porque se refiere a modificaciones estructurales, pero de acuerdo a como se presentan en el listado de secuencias no incluyen modificaciones.

Al respecto, y como se indicó anteriormente, es la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo en donde se muestran las modificaciones químicas de las secuencias reclamadas en las nuevas Reivindicaciones 10 y 11 (antiguas Reivindicaciones 15 y 16).

II.10. Finalmente, el Examinador afirma que la Reivindicación 30 no es clara porque se refiere a un método que comprende un paso de suministrar a la célula "*un molde*" y dicha expresión no es conocida en el campo técnico por lo que no puede establecerse a qué se refiere.

Sin embargo, me permito resaltar que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería fácilmente el significado del término "molde" en vista de las enseñanzas del Capítulo Reivindicatorio y el conocimiento común dentro de la técnica, pues tal y como se divulga en el Capítulo Descriptivo (Párrafo [0485]), el método o uso de edición basado en CRISPR puede dar como resultado la reparación dirigida por homología (HDR) de una rotura de doble cadena (DSB) (alternativamente, unión de extremos no homólogos (NHEJ) de un DSB). La persona medianamente versada en la materia entendería que la edición basada en HDR requiere una secuencia de ADN homóloga exógena (que es una "plantilla" para la reparación) para que la plantilla pueda usarse para introducir la mutación en el ADN objetivo en o cerca del sitio de la rotura de la doble hebra. Por consiguiente, dicha persona entendería fácilmente el término "plantilla" en el contexto de la reparación de DSB basada en HDR inducida por el método/uso con proteína Cas y ARN guía.

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.

III. 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. Particularmente, los Ejemplos describen la prueba de más de 200 de las secuencias de ARN guía que se muestran en las Tablas 1-3, los datos mostrados en los Ejemplos demuestran así el impacto de diferentes modificaciones químicas y patrones de modificación sobre la eficacia de estos ARNsg, en particular dentro del alcance de la Reivindicación 1 aquí modificada. Por lo tanto, a partir de los datos, la persona medianamente versada en la materia tendría suficiente orientación para comprender los efectos de diferentes secuencias y modificaciones químicas sobre la eficacia de los ARN guía que caen dentro del alcance de la Reivindicación 1. Por tanto, amablemente solicito a la Examinadora considerar superada la presente objeción.

Por 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.

IV. 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 57 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 por las Reivindicaciones 1 a 25, que reclaman secuencias estructuralmente relacionadas definidas por una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en el que la porción conservada comprende una porción superior región del tallo que comprende los nucleótidos 9-20 de SEQ ID NO: 400 y una región de horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de SEQ ID NO: 400, en donde la región de horquilla carece de 5-10 nucleótidos y en donde el ARNsg corto comprende (i) un 5' modificación del extremo, (ii) una modificación del extremo 3', o (iii) una modificación del extremo 5' y una modificación del extremo 3', y comprende además modificaciones 2'-O-metil (2'-O-Me) en 10, 11 o 12 nucleótidos en la región superior del tallo, de manera que las secuencias comparten todas las características del ARNsg corto como se reclama en la Reivindicación 1 modificada. Por lo tanto, los ARNsg cortos reivindicados comparten las características estructurales necesarias para lograr los efectos técnicos previstos por el producto que se reclama, las cuales no se enseñan ni sugieren en D1 como se analizará más adelante y así esta objeción debe darse por superada.

V. 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: 08 de junio de 2018.

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

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, dado que el ARNsg 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 refiere la ubicación precisa mediante posiciones específicas de las regiones estructurales del tallo y la horquilla 1 con respecto a la secuencia de nucleótidos de referencia, así como tampoco refiere con posiciones específicas respecto a la secuencia 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 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, la Reivindicación 1 se ha modificado para reclamar un ARN guía (ARNg) que es un ARN guía único y corto (ARNsg corto) que comprende una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en donde la porción conservada comprende una región del tallo superior que comprende los nucleótidos 9-20 de SEQ ID NO: 400 y una región en horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de SEQ ID NO: 400, en donde la región en horquilla carece de 5-10 nucleótidos y en donde el el ARNg corto comprende (i) una modificación del extremo 5', (ii) una modificación del extremo 3', o (iii) una modificación del extremo 5' y una modificación del extremo 3', y además comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 en la región superior del tallo".

Como se señaló anteriormente, D1 no describe ni sugiere ARNsg cortos con nucleótidos modificados, y mucho menos ARNsg cortos que tienen modificaciones 2'-O-Me en 10, 11 o 12 nucleótidos en la región del tallo superior.

Al igual que D1, D2 no revela ni sugiere al menos esta característica de la Reivindicación 1 aquí modificada, por ejemplo, las páginas 18-23, Tabla 3 y Figura 1 de D2. Además, no habría sido obvio para una persona medianamente versada en la materia modificar los ARNsg descritos por D2 para llegar a los ARNsg de acuerdo con la Reivindicación 1 modificada.

En vista de D2, dicha persona no habría tenido ninguna razón o motivación legítima para modificar los ARNsg de D2 para proporcionar un ARNsg que entre dentro del alcance de la

presente Reivindicación 1. La Tabla 4 de D2 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:

“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%	[...]GCUAUGCUGGUAACAGCAUAGC[...]
174	85%	[...]GCUA-----GUA-----AUAGC[...]
177	0%	[...]GCUA-----GUA-----AUAGC[...]

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. Además, sabiendo que "no todas las posiciones en los ARN guía tolerarán 2'-O-metilos" y que el patrón de modificación de la SEQ ID NO: 177 está asociado con una pérdida completa de la actividad del ARNsg, la persona medianamente versada en la materia no ha tenido ninguna razón o motivación para modificar aún más uno o dos, y mucho menos tres, de los cinco nucleótidos no modificados en SEQ ID NO: 177 con modificaciones 2'-O-Me para producir ARNsg que escindan su objetivo designado de manera eficiente.

De hecho, D2 prevé 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 reiterar 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, y las limitaciones estructurales ahora incorporadas con la esperanza de obtener los efectos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales, por lo que el nivel inventivo de la presente solicitud debe ser reconocido.

VII. 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.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 25 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

COLO-25334-0841-0004-9
ANR\ANR\ID-310366\WPC25334
No. M-2024-310366\ANR