

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0007320

Asunto: Solicitud de patente de invención para: “SISTEMAS DE EDICIÓN GÉNICA PARA EDITAR UN GEN REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA (*CFTR*)”

Solicitante: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Fecha de solicitud: 3 de junio de 2021

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio Nro. **21245** del 28 de diciembre de 2023 y notificado el 29 de diciembre 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de darle mayor claridad y limitar el alcance de la presente solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el originalmente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- La **Nueva Reivindicación 1** corresponde a la Reivindicación 1 originalmente presentada, cuyo alcance ha sido limitado para definir características técnicas adicionales de los componentes del sistema de edición génica de la invención. En este sentido, se especificó el tipo de endonucleasa de ADN guiada por ARN que hace parte del sistema y se especificó que el tercer componente (c) corresponde principalmente a un ARN guía, Dichas limitaciones encuentran pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción y, por ejemplo, en las características técnicas de la Reivindicación 9 originalmente presentada.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 2 a 8** corresponden a las reivindicaciones 2 a 8 originalmente presentadas, cuya redacción y terminología se modificó para reflejar el número y organización de los componentes definidos en el sistema de la Nueva Reivindicación 1.
- La **Nueva Reivindicación 9** corresponde a la Reivindicación 10 originalmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 10** corresponde a la Reivindicación 11 originalmente presentada, cuya redacción fue modificada para mejorar la definición de las opciones de secuencias de la tercera secuencia de nucleótidos del sistema reivindicado.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 11 y 12** corresponden a las reivindicaciones 12 y 13 originalmente presentadas.
- La **Nueva Reivindicación 13** corresponde a la Reivindicación 14 originalmente presentada, en donde se especificado que los componentes del sistema de la Nueva Reivindicación 1 se ubican en un único vector, siendo esto una característica técnica derivada de la reivindicación original.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 14 a 17** corresponden a las reivindicaciones 15 a 18 originalmente presentadas.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 18 y 19** corresponden a las reivindicaciones 19 y 20 originalmente presentadas, cuyo alcance ha sido limitado para definir únicamente una partícula viral según las enseñanzas de la Descripción originalmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 20** corresponde a la Reivindicación 21 originalmente presentada, cuyo alcance ha sido limitado para especificar que el método de edición de un gen *CFTR* ocurre en una célula *in vitro*. Dichas limitaciones encuentran pleno sustento en las líneas 10 y 11 de la página 23 de la Descripción originalmente presentada.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 21 y 22** corresponden a las reivindicaciones 22 y 23 originalmente presentadas.
- La **Nueva Reivindicación 23** corresponde a la Reivindicación 34 originalmente presentada, cuya redacción fue modificada para identificar de mejor manera el número y tipo de secuencias que hacen parte del ácido nucleico de la invención.
- La **Nueva Reivindicación 24** corresponde a la Reivindicación 35 originalmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 25** corresponde a la Reivindicación 36 originalmente presentada, cuya redacción fue modificada para identificar de mejor manera la naturaleza y posicionamiento de fragmentos y/o secuencias adicionales del ácido nucleico de la invención. Dichas modificaciones encuentran pleno sustento, por ejemplo, en las características técnicas de las Reivindicaciones 5 y 7 originalmente presentadas, y en las líneas 32 a 38 de la página 2 de la Descripción originalmente presentada.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 26 a 28** corresponden a las Reivindicaciones 37 a 39 originalmente presentadas, cuya redacción y terminología se modificó para reflejar el número de componentes y secuencias definidos en el ácido nucleico de la Nuevas Reivindicaciones 23 a 25.
- La **Nueva Reivindicación 29** corresponde a la Reivindicación 40 originalmente presentada, cuya redacción fue modificada para mejorar la definición de las opciones de secuencias de la quinta secuencia de nucleótidos del ácido nucleico reivindicado.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 30 a 33** corresponden a las Reivindicaciones 41 a 44 originalmente presentadas.

Según todo lo anterior, las **Reivindicaciones 9, 24 a 33, y 45 a 58** del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el **nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 33 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en 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 LAS REIVINDICACIONES CON MATERIA NO PATENTABLE

El Examinador manifiesta que la materia de las Reivindicaciones 21 a 33 estudiadas no es considerada como patentable y, por lo tanto, no puede aceptarse para estudio ni concesión. Esto debido a que dichas reivindicaciones definen un método para editar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), cuyas etapas involucran la administración del sistema reivindicado a un sujeto que lo necesite. Según el Examinador, dicha caracterización conculca las disposiciones del literal d) del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior, y de acuerdo con las modificaciones descritas en el Numeral I del presente Memorial, el Solicitante ha eliminado del Nuevo Capítulo Reivindicatorio las Reivindicaciones 24 a 33 originalmente presentadas.

Por otro lado, y respecto de las Reivindicaciones 21 a 23 originalmente presentadas, el Solicitante ha especificado que el método de edición del gen *CFTR* de la Nueva Reivindicación 20 (*basada en la Reivindicación 21 original*) ocurre en una célula *in vitro*. Tal caracterización encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción original (*líneas 10 y 11 de la página 23*), en donde se especifica que los métodos para editar dicho gen *CFTR*, de manera alternativa o adicional, “(...) *pueden realizarse en una o más células que existen en cultivo (p. ej., in vitro) (...)*”.

Dicha caracterización significa que el alcance de dichas reivindicaciones ha sido limitado para especificar que la ejecución del método reivindicado no implica un paciente animal o humano y, por tanto, no se reivindica directamente como método de tratamiento. De hecho, y a pesar de existir la modalidad en la Descripción, el alcance de las nuevas reivindicaciones **no incluye** la administración de la célula editada a un sujeto, como una opción de un tratamiento basado en células.

Es preciso notar también que las Nuevas Reivindicaciones 21 y 22 -*dependientes de la Nueva Reivindicación 20*- no incluyen ninguna característica directamente relacionada con algún tratamiento terapéutico, sino que simplemente definen los sitios de mutación de la célula que se modifica genéticamente según el método *in vitro* reivindicado. De esta forma, manifiesto que el nuevo alcance de la invención se encuentra definido por materia completamente patentable, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 20 de la Decisión Andina 486.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con pleno soporte en la Descripción originalmente presentada. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

3.1. *El Examinador considera que la Reivindicación 1 originalmente presentadas no define adecuadamente el sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en términos de sus características técnicas esenciales completas. En este sentido, el Examinador indica que no se incluyen las secuencias de los diferentes componentes esenciales de dicho sistema. Asimismo, el Examinador manifiesta que dicha reivindicación no presenta sustento en la descripción, debido a que los componentes del sistema se caracterizan en términos muy generales, lo cual conllevaría a abarcar un sinnúmero de posibilidades de productos que no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad para modificar y regular el gen CFTR. Finalmente, el Examinador menciona que el método para la producción de una célula positiva para CD3 o para el cultivo de expansión de una célula positiva para CD3 de dichas reivindicaciones se define en más de una reivindicación independiente, lo cual no es recomendable.*

Frente a tales observaciones, el Solicitante muy respetuosamente quisiera manifestar su desacuerdo con el Examinador e indicar que los principales componentes del sistema reivindicado son fácilmente identificados y determinados por una persona experta en la

técnica, basándose en el contexto de la Descripción y en las características técnicas de todas las reivindicaciones del Nuevo Capítulo Reivindicatorio.

En este sentido, el componente (a) del sistema de la Nueva Reivindicación 1 define un primer polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*, cuya secuencia es ampliamente conocida en el campo técnico. En este sentido, una persona versada en la materia puede determinar fácilmente la secuencia de nucleótidos de los exones 11 a 27, sin requerir su especificación dentro de la reivindicación.

Respecto al componente (b) de dicho sistema, el Solicitante ha especificado que se trata de una endonucleasa de ADN guiada por ARN, o la secuencia que la codifica, la cual es específicamente una endonucleasa tipo Cas9. Dado que dicha enzima es ampliamente conocida en el campo de modificación e ingeniería genética, la persona versada en la materia estaría en la capacidad de buscar y determinar la secuencia de nucleótidos que la codifica y, por lo tanto, no habría necesidad de incluir su secuencia polipeptídica.

El mismo raciocinio de claridad aplicaría al componente (c) del sistema reivindicado, dado que la característica distintiva del ARN guía (gRNA) está relacionada con las posiciones de direccionamiento de escisión en la secuencia del intrón 10 del gen *CFTR*. Esto significa que un experto en la técnica, que puede fácilmente obtener la secuencia de dicho intrón, también podría determinar las secuencias complementarias en el gARN para que guíe la escisión de la endonucleasa en tales posiciones específicas.

Por otro lado, el Examinador indica que es necesario incluir las secuencias de ciertos componentes adicionales del sistema, como los son los brazos homólogos de la primera secuencia polinucleótida, del primer fragmento arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, y la secuencia de andamiaje de la tercera secuencia de nucleótidos del sistema. Sin embargo, el Solicitante desea manifestar que dichos elementos no son características técnicas esenciales dado que efecto técnico de la invención se asocia con la inserción de las secuencias de los exones en el gen *CFTR* mutado en las posiciones específicas del intrón 10 del gen *CFTR*.

Así las cosas, y contrario a las afirmaciones del Examinador, estos elementos adicionales complementan la definición del sistema de edición de genes reivindicado, pero no son

esenciales para comprender la solución técnica propuesta por la invención. Es más, proceder con la especificación de dichos elementos en la reivindicación principal representaría una restricción excesiva e injusta al alcance de la protección, pues cualquier tercero podría fácilmente aprovechar el desarrollo del Solicitante al diseñar sistemas con los mismos elementos esenciales, pero con secuencias diferentes para estos componentes adicionales que no caigan dentro de la definición restringida.

En vista de todo lo anterior, me permito manifestar que el sistema de la Nueva Reivindicación 1 está debidamente definido por sus componentes principales y, por lo tanto, dicha reivindicación no debe considerarse poco clara o redundante. De hecho, su alcance podría ser fácilmente comprendido si se consideran las limitaciones adicionales, descritas tanto en las reivindicaciones dependientes adicionales como en la Descripción, de manera que la persona versada en la materia entendería que no se trata de cualquier sistema de edición genética, sino de uno que consta de tres componentes génicos puntuales que permiten la inserción de los exones 11 a 27 del gen *CFTR* en 10 posiciones particulares del intrón 10 del mismo gen *CFTR*.

Por todo lo anterior, se considera que se da respuesta a todas las observaciones sobre el alcance de la Reivindicación 1 originalmente presentada, el cual es completamente claro, limitado, y puede ser comprendido por la persona versada en la materia teniendo en cuenta las nuevas características técnicas incluidas en la reivindicación. De esta forma, se solicita amablemente se retire cualquier objeción adicional al respecto.

3.2. *El Examinador también considera que las Reivindicaciones 34 y 45 originalmente presentadas no definen adecuadamente el ácido nucleico para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en términos de sus características técnicas esenciales completas. En este sentido, el Examinador indica que no se incluyen las secuencias de los diferentes componentes esenciales de dicho ácido. Asimismo, el Examinador manifiesta que dicha reivindicación no presenta sustento en la descripción, debido a que los componentes del ácido se caracterizan en términos muy generales, lo cual conllevaría a abarcar un sinnúmero de posibilidades de productos que no han sido contemplados ni explorados por el solicitante. Finalmente, el Examinador menciona que tales reivindicaciones*

tampoco son concisas porque reclaman un ácido nucleico en más de una reivindicación independiente.

En conexión con los comentarios y explicaciones anteriores, el Solicitante también muy respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la posición del Examinador, e indica que el alcance actual de las Reivindicaciones 34 y 45 originalmente presentadas es lo suficientemente claro, considerando el contexto de las otras reivindicaciones, la Descripción y el conocimiento del experto en la técnica. En este sentido, y como se explicó anteriormente, la persona versada en la materia tendría toda la capacidad para determinar las secuencias de nucleótidos del ácido nucleico reivindicado, considerando que las secuencias del gen *CFTR* son ampliamente conocidas en el campo técnico y, por lo tanto, los exones 11 a 27 y las posiciones de inserción en el intrón 10 de dicho gen pueden ser fácilmente determinadas.

Ahora bien, para estas reivindicaciones particulares, el Examinador también solicita que la definición de ácido nucleico especifique que a) el ácido nucleico es un vector viral como el AAV, y b) la característica funcional o el propósito del ácido nucleico. Al respecto, el Solicitante no considera necesario incluir la característica (a), ya que representaría una restricción significativa e injusta al alcance de protección reclamado. De hecho, la definición del ácido nucleico como vector viral corresponde a una realización adicional, no esencial, por lo que dicha materia se introduce como reivindicación dependiente (*por ejemplo, en las Nuevas Reivindicaciones 32 y 33*). Limitar el alcance de la protección a dicha característica permitiría a un tercero aprovechar la divulgación de la invención para preparar y obtener ácidos nucleicos con los mismos componentes pero que no corresponden a vectores virales, eludiendo así la protección solicitada por la presente invención.

Por otro lado, y tal como se describió en el Numeral I del presente memorial, se ha incluido en el preámbulo de la Nueva Reivindicación 23 la función del ácido nucleico reivindicado, de modo que ahora es claro que dicho ácido está destinado a modificar un gen *CFTR*.

Finalmente, el Examinador también indica que las Reivindicaciones 34 y 45 originalmente presentadas reivindican de forma independiente el mismo objeto. Quisiera manifestar muy respetuosamente mi desacuerdo frente a tal observación y resaltar que el Solicitante tiene derecho a incluir todas las realizaciones preferidas de su invención como reivindicaciones

independientes, siempre que haya respaldo en la Descripción y las reivindicaciones compartan un concepto inventivo común. En este caso, los ácidos nucleicos de las Reivindicaciones 34 y 45 originalmente presentadas cumplen con dichos requisitos y definen realizaciones diferentes e importantes del desarrollo. Sin embargo, y con el único propósito de facilitar el trámite de la solicitud, se han eliminado las Reivindicaciones 45 a 52 originalmente presentadas del Nuevo Capítulo Reivindicatorio.

3.3. El Examinador indica también que la Reivindicación 53 originalmente presentada tampoco es clara porque no incluye todas las características esenciales de la célula pulmonar genéticamente editada reivindicada o de una célula precursora de la misma. En opinión del Examinador, el alcance general de dicha materia tampoco está respaldado por las enseñanzas de la Descripción.

De igual manera, y como también se describió en el Numeral I del presente memorial, las Reivindicaciones 53 a 58 originalmente presentadas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio que se presenta junto con este memorial.

Con base en las anteriores explicaciones, considero entonces que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad, concisión, y suficiencia, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

IV. EN CUANTO A LA FALTA DE SUSTENTO DE LA DESCRIPCIÓN

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **24245**, la Descripción actualmente presentada no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, debido a que el capítulo descriptivo no presenta evidencia del desarrollo de “cualquier” sistema de edición génica o ácido nucleico para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*).

Ante tales observaciones, quisiera reiterar la invención no se refiere a *cualquier* secuencia de nucleótidos posible, a ser utilizada en *cualquier* sistema de edición para modificar *cualquier* gen existente. Por el contrario, dicha invención se refiere a un sistema y/o ácido nucleico que comprende tres polinucleótidos particulares, los cuales están restringidos a aquellos que codifican: i) los exones 11 a 27 del gen *CFTR*, ii) una endonucleasa de ADN guiada por ARN -la cual fue definida como endonucleasa *Cas9*- (para el caso del sistema), y

iii) un gARN complementario a diez posiciones de escisión particulares en el intrón 10 de el gen *CFTR*. Como lo reconocería una persona versada en la materia, los Ejemplos de la Descripción originalmente presentada respaldan tales secuencias y, por lo tanto, no hay razón para alegar que la invención reivindicada no está debidamente sustentada por las divulgaciones de la solicitud.

En este punto quisiera notar que reducir el alcance de la invención a sólo las divulgaciones ejemplares dejaría fuera del alcance de protección solicitado las realizaciones resultantes de otras secuencias de nucleótidos que pueden lograr la modificación del gen *CFTR* en términos de los mismos exones introducidos en los sitios particulares de escisión en el intrón 10 del mismo gen. En este sentido, cualquier tercero podría usar fácilmente las divulgaciones de la presente solicitud para preparar, fabricar y usar esas realizaciones alternativas, sin incurrir en ningún riesgo de infracción. Esto afectaría negativamente el interés del Solicitante porque descartaría materia inventiva que cae dentro del alcance de una generalización razonable de los sistemas y ácidos nucleicos ejemplificados.

De acuerdo con los anteriores comentarios, me permito entonces manifestar que la Descripción originalmente presentada describe de manera clara y suficiente la caracterización estructural y funcional del sistema y ácido nucleico para modificar genéticamente un gen *CFTR*, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000. Por lo tanto, solicito a ese Despacho retire cualquier objeción por falta de claridad y sustento al respecto.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

Nro.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	EP3129485	“Crispr/cas-related methods and compositions for treating cystic fibrosis”	15 de febrero de 2017
D2	Patrick T. H. et al., <i>Journal of Cystic Fibrosis</i>	“Gene editing & stem cells”	9 de diciembre de 2017

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

Ese Despacho primero considera que la materia reclamada en la Reivindicación 45 originalmente presentada carece de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1. Particularmente, el Examinador asegura que las características técnicas estructurales del ácido nucleico definido en la Reivindicación 45 son anticipadas por el ácido nucleico del documento D1.

Al respecto, tal y como se explicó en el Numeral I del presente memorial, la Reivindicación 45 originalmente presentada (*incluyendo sus dependientes*) ya no hace parte del alcance del Nuevo Capítulo Reivindicatorio, por lo que cualquier objeción frente a la Novedad de dicha materia queda completamente superada.

En este punto, es preciso resaltar que, tal y como reconoce el Examinador implícitamente en su Concepto Técnico (*al no emitir ninguna objeción y observación al respecto*), las características técnicas de la materia de las Nuevas Reivindicaciones que definen el sistema y el ácido nucleico adicional para modificar genéticamente el gen *CFTR* no son anticipadas por las enseñanzas de ninguno de los documentos del arte previo citados.

Así las cosas, **el sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) y el asociado ácido nucleico de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 23 presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.**

También considero relevante mencionar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 22 y 24 a 33 también son novedosas, pues al ser dependientes – *directa o indirectamente*- de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 23 presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, revisten de novedad.

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Finalmente, ese Despacho considera también que la materia reclamada en la Reivindicación 1 originalmente presentada carece de nivel inventivo a la luz de la combinación de las

enseñanzas de los documentos D1 y D2. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D2, estaría motivada a incluir un donante que comprende los exones 11-27 del gen *CFTR* fusionados como un único "superexón" precedido por un sitio aceptor de empalme y seguido por un sitio poli A en el sistema de edición génica de D1 para modificar el gen *CFTR*, para así obtener de manera evidente las mismas características del sistema de edición génica de la Reivindicación 1 originalmente presentada. De esta manera, se descartaría cualquier actividad inventiva por parte del Solicitante para la invención.

Sobre estas objeciones, difiero respetuosamente toda vez que las enseñanzas del arte previo no permiten derivar de manera evidente todas y cada una de las características técnicas esenciales del sistema para modificar el gen *CFTR*, tal como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

En su Concepto Técnico, el Examinador considera que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención, y reconoce como única diferencia la inclusión de las secuencias de nucleótidos que codifican los exones 11 a 27 del gen *CFTR* y los sitios dianas para la escisión de la endonucleasa en el intrón 10 del mismo gen. Sin embargo, **esta diferencia no tan simple como lo plantea el Examinador y comprendería factores adicionales relevantes que no fueron considerados en su análisis.**

Por ejemplo, el Examinador indica que el tercer polinucleótido que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica un ARN guía (gARN) es anticipado por la molécula de gARN que comprende un dominio de direccionamiento que es complementario con una secuencia objetivo de un gen *CFTR* de la composición de ácido nucleico de D1. Sin embargo, el Examinador parece omitir el hecho de que dichos dominios en D1 están definidos por las secuencias divulgadas en las Tablas 37A-37D, 38A-38E y 39A-39D (*Ver Reivindicación 5 de D1*). Esta definición es fundamental para el análisis de patentabilidad, porque todas dichas secuencias están relacionadas con moléculas de gARN complementarias a sitios diana en el intrón 2 del gen *CFTR*, no en el intrón 10. Por lo tanto, la diferencia con la invención ya no se limita a los sitios específicos de escisión dentro del intrón 10., sino también al intrón completo del gen en donde se introducen los exones 11 a 27.

Lo anterior significa que, sólo a partir de las enseñanzas de D1, la persona versada en la materia tendría que afrontar, por lo menos, dos modificaciones importantes para obtener el sistema de edición de genes reivindicado. En primer lugar, tendría que reducir el número de exones que se insertarán en el gen mutado. Es decir, tendría que definir que son los exones 11 a 27 los que se van a insertar, y no los exones 3 a 27 del gen *CFTR*. Dicha persona también tendría que seleccionar las posiciones específicas para la escisión, pero en un intrón completamente diferente (*es decir, cambiar del intrón 2 al intrón 10 y seleccionar las posiciones en dicha secuencia*).

Como lo reconocería la persona versada en la materia, no hay motivación en D1 para proceder con tales cambios. De hecho, las divulgaciones de dicha anterioridad especifican que los exones 3 a 27 deben introducirse dentro del intrón 2 (*p. 45, líneas 3 a 23 de D1*). Por lo tanto, a partir únicamente de las divulgaciones citadas en el Concepto Técnico (*es decir, las reivindicaciones 5 y 6 de D1*), el experto en la técnica estaría motivado para obtener un sistema de edición de genes con diferentes secuencias de nucleótidos.

En cuanto al documento D2, el Examinador indica que sus divulgaciones brindarían complemento técnico suficiente para resolver estas relevantes diferencias con las enseñanzas de D1. Sin embargo, D2 no proporciona tal motivación técnica para seleccionar específicamente los sitios de escisión definidos en el intrón 10. En primer lugar, dicho arte previo no describe el desarrollo de un sistema de edición de genes específico. De hecho, D2 simplemente revisa y discute en general estudios científicos asociados a la edición de genes. El primer estudio discutido allí es el que utilizó componentes similares, en el que se introdujo, a través de un sistema de edición génica, un donante de los exones 3 al 27 en el intrón 10 del gen *CFTR*. Sin embargo, no hay discusión sobre las secuencias de polinucleótidos específicas asociadas a esos componentes, y mucho menos a posiciones específicas en el intrón 10 para escindir e introducir tales exones (*de hecho, nada indica que deben ser los exones 11 a 27 y no 3 a 27*).

Cuando se enfrenta a la evaluación de la obviedad de la presente solicitud, la persona versada en la materia tiene que centrarse en la motivación más que en la capacidad de modificar la divulgación más cercana a partir de algún documento complementario. Es decir, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el por qué la persona versada en la materia en la materia debería llevar a cabo alguna modificación a partir de las

enseñanzas del arte previo, y no si podría hacerlo con la simple mención de fragmentos con descripciones relacionadas.

Para este caso, dicha persona tendría que seleccionar los exones 11 a 27 del gen *CFTR* para ser usados como donantes, cambiar el intrón 2 al intrón 10 para que sea el lugar de inserción, y determinar por lo menos 10 posiciones de escisión de la endonucleasa particulares de D1 para modificar con las enseñanzas de D2 con el objetivo de obtener el mismo sistema de edición génica. Si bien el documento D2 podría sugerir la selección de los exones correspondientes e, incluso, motivar el cambio al intrón 10, no habría ninguna guía o sugerencia para seleccionar los diez sitios específicos entre las diversas posibilidades y secuencias reveladas en D1. Esta selección sería prácticamente imposible dado que D2 no discute ni menciona los sitios preferidos para la edición.

En este sentido, la persona versada en la materia podría haber seleccionado los puntos de escisión particulares en el intrón 10 (*porque es parte de su capacidad técnica*), pero habría carecido de una motivación convincente para hacerlo, así como de expectativas razonables de éxito al hacerlo. No hay nada en D2 -ni en D1- que asegure o guíe que la modificación del gen *CFTR* en esos sitios del intrón 10 resultara en tasas indel y de reparación HDR incrementadas, tal como se describe en los Ejemplos de la Descripción originalmente presentada.

Así las cosas, la única forma de lograr obtener la misma materia reivindicada sería a través de una evaluación "*en retrospectiva*" o *hindsight* del arte previo, en donde se usan simplemente fragmentos del estado de la técnica, junto con conocimientos generales, sin considerar realmente las sugerencias dentro de las limitaciones de las reivindicaciones. Sin embargo, tal evaluación no sería válida pues ninguno de los documentos proveería motivación real para realizar las modificaciones ya que no hay información en el arte previo que: i) considere o resuelva las deficiencias adicionales entre la invención y D1, y ii) asegure que el sistema reivindicado sea ventajoso sobre las divulgaciones del arte previo.

Frente a dichas ventajas, quisiera primero esclarecer que la existencia de un efecto técnico inesperado o superior se considera como un indicio de la existencia de nivel inventivo (*según la misma Guía de evaluación de solicitudes de la SIC, numeral 2.13.5.3.1.*) más no un elemento determinante en la patentabilidad de una invención. Si bien la evaluación de

dicho requerimiento se basa en la obviedad de la invención a partir del arte previo, tener un “*efecto técnico sorprendente*” es una indicación válida de la existencia de altura inventiva. De acuerdo con esto, el sistema de edición génica de la Nueva Reivindicación 1 no sólo no es una selección obvia a partir de información del arte previo, sino que también representa un sistema cuya caracterización estructural resulta en una ventaja inesperada y sorprendentemente en términos de incremento en las tasas *indel* y de reparación HDR, al insertar los exones 11 a 27 del gen *CFTR* en posiciones particulares del intrón 10 del mismo gen.

Es preciso notar que el Examinador reconoce indirectamente los efectos técnicos de los sistemas ejemplificados en la Descripción originalmente presentada, pero menciona que “*no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada*” debido a los problemas de claridad y generalidad de la definición de las reivindicaciones (Páginas 8 y 9 del Oficio No. **21245**). En vista de tal afirmación y considerando las aclaraciones provistas sobre el alcance del Nuevo Pliego Reivindicatorio, me permito manifestar que la presente invención **sí goza de un efecto técnico**, dado que *-tal y como se presenta la solución técnica en la Descripción-* el incremento en las tasas *indel* y de reparación HDR se logra en los 10 sitios diana de gRNA del intrón 10 donde se insertaron los exones 11 a 27 del gen *CFTR*. Este efecto se evidencia en los ejemplos de la Descripción, particularmente en los resultados de las páginas 78 a 80 de la Descripción originalmente presentada.

Consecuentemente, **los documentos D1 y D2 no proveen enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia derivar de forma obvia el sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) reivindicado, por lo que la presente solicitud cuenta con Nivel Inventivo sobre el Arte Previo.**

Por favor también note que la altura inventiva para la materia reivindicada en las Nuevas Reivindicaciones fue reconocida en el Opinión Escrita de la Autoridad Internacional para la Solicitud equivalente No. PCT/US2019/064718:

- 2.9 In contrast, an inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1-44. The skilled person would require at least some inventive skill to combine a donor template comprising exons 11-27 of *CFTR* with the specific target sites listed in claims 1.

Extracto de la Página 7 de la Opinión Escrita para la Solicitud Internacional PCT/US2019/064718

Es preciso aclarar que con dicha mención de ninguna manera se desconoce la autonomía técnica y administrativa de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar la patentabilidad de una solicitud. Sin embargo, sí considero importante resaltar que el nivel inventivo de materia con el mismo alcance fue reconocido por una autoridad reconocida en materia de patentes a nivel mundial como es la OMPI. Esto representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

Finalmente, también considero importante resaltar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 22 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes de forma directa o indirecta de la Nueva Reivindicación 1.

VIII. PETICIÓN

8.1. Puesto 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.

8.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

IX. ANEXOS

9.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **33 reivindicaciones**; y

9.2. 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-08117-0841-0008-0
SRR\SRR\ID-310448\WPCL8117
No. M-2024-310448\SRR