

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

Señores
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “SISTEMAS DE EDICIÓN GÉNICA PARA EDITAR UN GEN REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA (*CFTR*)”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/064718

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de diciembre de 2019.

PRIORIDAD: US 62/775,637 5 de diciembre de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 26 de marzo de 2024 bajo el número NC2024/0003800, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de generar nuevos mecanismos terapéuticos para tratar y mejorar la calidad de vida de sujetos que padecen fibrosis quística (CF).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), donde el sistema de edición génica comprende: (a) un primer polinucleótido, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*; (b) un segundo polinucleótido, que comprende una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN, o la endonucleasa de ADN guiada por ARN; y (c) un tercer polinucleótido, que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica un ARN guía (gRNA), en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, que es la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR*.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 26 de marzo de 2024 bajo el número NC2024/0003800.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 no es clara porque no define un 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 estructurales completas, es decir mencionado los siguientes componentes: (i) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el brazo homólogo 5' arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y un brazo homólogo 3' abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos del primer polinucleótido, en donde el brazo homólogo 5' comprende una cuarta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región arriba con respecto al sitio diana, y en donde el brazo homólogo 3' comprende una quinta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región abajo con respecto al sitio diana; y, la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el primer fragmento arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y abajo con respecto al brazo homólogo 5' de la primera secuencia de nucleótidos, en donde el primer fragmento contiene un sitio de empalme aceptor; y (ii) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el ARN guía (*gRNA*) que dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del sistema de edición genética reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir las características técnicas esenciales de la invención.
- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque define un sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), en términos de que este comprende "(a) un primer polinucleótido, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR* (...); y (c) un ARN guía (*gRNA*), en donde el *gRNA* dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana (...)", lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales para el sistema de edición genética, que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad para modificar y regular el gen *CFTR*. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los sistemas de edición génica generados de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 1 no es clara porque define un sistema de edición génica en términos de que este comprende "(...) (c) un ARN guía (*gRNA*), en donde el *gRNA* dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, en donde el sitio diana es la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR*, o un tercer polinucleótido que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica el *gRNA*", que corresponden a los resultados que se pretenden alcanzar con el ARNg de la

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

invención. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir el ARNg en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando su secuencia de polinucleótidos completa (Con su respectivo SEQ ID No.).

- La reivindicación 23 no es clara porque no define un ácido nucleico para modificar un gen *CFTR* en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionado: (i) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza la primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 de un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*); (ii) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el brazo homólogo 5' arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 5' comprende una segunda secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región arriba con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen *CFTR*; (iii) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza brazo homólogo 3' abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 3' comprende una tercera secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región abajo con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen *CFTR*; (iv) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN no fusionada o fusionada en marco con la NLS; y (v) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que codifica un gRNA, en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en el sitio diana. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales estructurales completas del ácido nucleico reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir las características técnicas esenciales de la invención.
- La reivindicación 23 no presenta sustento en la descripción porque define un ácido nucleico, en términos de que este comprende “(a) una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*; (b) un brazo homólogo 5' arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 5' comprende una segunda secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región arriba con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen *CFTR*; y (c) un brazo homólogo 3' abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 3' comprende una tercera secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región abajo con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen *CFTR* (...)”, definición que abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales de ácidos nucleicos, que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad de modificar el gen *CFTR*. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los ácido nucleicos generados de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 29 no es clara porque presenta errores tipográficos, en razón a que menciona “(...) en donde la tercera secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes (...)”, en lugar de indicar correctamente que “(...) en donde la quinta secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes (...)”, para referirse a los componentes del ácido nucleico para modificar un gen *CFTR* reclamado en la reivindicación 23. Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones que considere pertinentes.

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes”

Lo anterior porque, se reclama un sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), caracterizado porque comprende “cualquier” primer polinucleótido, que comprende “cualquier” primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR* caracterizado por “cualquier” secuencia de polinucleótidos; y “cualquier” tercer polinucleótido con “cualquier” secuencia de polinucleótidos que caracteriza “cualquier” ARN guía (gRNA) que dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana. Además, se pretende reclamar un ácido nucleico para modificar un gen *CFTR* que comprende “cualquier” primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR* caracterizada por “cualquier” secuencia de polinucleótidos; “cualquier” brazo homólogo 5' arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos que comprende “cualquier” segunda secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región arriba con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen *CFTR* caracterizada por “cualquier” secuencia de polinucleótidos; “cualquier” brazo homólogo 3' abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos que comprende “cualquier” tercera secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región abajo con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen *CFTR* caracterizada por “cualquier” secuencia de polinucleótidos; “cualquier” secuencia de nucleótidos que codifica “cualquier” endonucleasa de ADN guiada por ARN no fusionada o fusionada en marco con la NLS; y “cualquier” secuencia de nucleótidos que codifica “cualquier” gRNA que dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en el sitio diana, pero la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para la producción de sistemas de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) que comprenden secuencias de nucleótidos de pares de sgRNA y donadores molde específicas, en donde a manera de ejemplo el sitio diana 1220 del intrón 10 de *CFTR* se caracteriza por un sgARN de SEQ ID NO: 26 y un donador molde de SEQ ID NO: 335, en donde, las letras mayúsculas en negrita corresponden a la secuencia que comprende las ITR de AAV (SEQ ID NO: 15 para la ITR del extremo 5' y SEQ ID NO: 16 para la ITR de 3'); las letras mayúsculas subrayadas corresponden a la secuencia de nucleótidos que comprende los brazos de homología 5' y 3' (SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18, respectivamente); las letras mayúsculas en cursiva corresponden a la secuencia de nucleótidos que comprende el sitio de empalme aceptor (SEQ ID NO: 1); las letras minúsculas (sin negrita) corresponden a la secuencia de nucleótidos que comprende los exones 11-27 de *CFTR* (SEQ ID NO: 37); y las letras minúsculas en negrita corresponden a la secuencia de nucleótidos que comprende elementos UTR 3' (SEQ ID NO: 159) (Páginas 57 a 78).

5. Determinación del Estado de la Técnica

Página 4 de 14

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de diciembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	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

D1¹ divulga composiciones y métodos relacionados con CRISPR/CAS para el tratamiento de la fibrosis quística (Resumen).

D2² divulga la edición de genes relacionados con la fibrosis quística (CF) en el contexto del trasplante de células progenitoras de pulmón utilizando modelos de CF en ratones, el potencial de las células madre pluripotentes inducibles editadas genéticamente tanto para modelar la enfermedad de CF, como para la detección de fármacos, y el desarrollo y utilización de un modelo de ratón diseñado para expresar el gen *CFTR* humano para probar terapias de edición de genes *in vivo* (Pagina 11, Col. Izq. Párr. 2, Introducción).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0003800 del 26 de marzo de 2024) refiere a: “Un sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), donde el sistema de edición génica comprende: (a) un primer polinucleótido, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*; (b) una endonucleasa de ADN guiada por ARN o un segundo polinucleótido, que comprende una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN, en donde la endonucleasa de ADN guiada por ARN es una endonucleasa Cas9; y (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un sistema de edición génica para modificar un gen <i>CFTR</i> que comprende:	Una composición de ácido nucleico que comprende: (Página 928, Reiv.5 y 6).	Sistema de edición génica que comprende (Página 11, Col. Der. Párr. 1).

¹<https://patents.google.com/patent/EP3129485B1/de?q=EP3129485>

²Patrick T. H. et al., 2017. Gene editing & stem cells. Journal of Cystic Fibrosis. Vol: 17, Nr: 1, Page(s): 10 – 16. Recuperado desde: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(17\)30975-X/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30975-X/fulltext).



Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

(a) un primer polinucleótido, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen <i>CFTR</i>	un ácido nucleico molde que comprende una secuencia codificante contigua de los exones 3 al exón 27 de dicho gen <i>CFTR</i> (Página 928, Reiv.5 y 6).	una única combinación de nucleasa y donante, en donde el donante en este caso comprende los exones 11-27 del gen <i>CFTR</i> fusionados como un único "superexón" precedido por un sitio aceptor de empalme y seguido por un sitio poli A (Página 11, Col. Der. Párr. 1).
(b) una endonucleasa de ADN guiada por ARN o un segundo polinucleótido, que comprende una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN, en donde la endonucleasa de ADN guiada por ARN es una endonucleasa Cas9	una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una molécula Cas9 (Página 928, Reiv.5 y 6).	
(c) un ARN guía (gRNA), en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana.	una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de ARNg que comprende un dominio de direccionamiento que es complementario con una secuencia objetivo de un gen <i>CFTR</i> (Página 928, Reiv.5 y 6).	No menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición de ácido nucleico que comprende: (a) una primera secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de ARNg que comprende un dominio de direccionamiento que es complementario con una secuencia objetivo de un gen *CFTR*, en donde dicho dominio de direccionamiento comprende una secuencia de nucleótidos que es igual o difiere en no más de 3 nucleótidos de, una secuencia del dominio de direccionamiento seleccionada de las secuencias del dominio de direccionamiento descritas en las Tablas 37A-37D, 38A-38E y 39A-39D; y (b) un ácido nucleico molde que comprende una secuencia codificante contigua de los exones 3 al exón 27 de dicho gen *CFTR*. Además, la composición de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula Cas9, en la que dicha molécula Cas9 es una molécula Cas9 de *S.pyogenes* (Páginas 928 y 929, Reiv.5 a 8).

Por otro lado, se menciona un virus asociado a adenovirus (AAV) recombinante que comprende una composición de ácido nucleico descrita anteriormente, en donde este comprende repeticiones terminales invertidas; una secuencia promotora para expresar una secuencia que codifica Cas9; y una secuencia señal de poliadenilación (Página 929, Reiv. 11 a 14).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el sistema de edición génica para modificar un gen *CFTR* divulgado en D1, consiste en que en la molécula reclamada el primer polinucleótido comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dichas diferencias, dado que la reivindicación independiente no define 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 estructurales completas, es decir mencionado: (i) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el brazo homólogo 5' arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y un brazo homólogo 3' abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos del primer polinucleótido, en donde el brazo homólogo 5' comprende una cuarta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región arriba con respecto al sitio diana, y en donde el brazo homólogo 3' comprende una quinta secuencia de ácido nucleico que es homóloga



Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

a una región abajo con respecto al sitio diana; y, la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el primer fragmento arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y abajo con respecto al brazo homólogo 5' de la primera secuencia de nucleótidos, en donde el primer fragmento contiene un sitio de empalme aceptor; y (ii) la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el ARN guía (gRNA) que dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el sistema de edición génica para modificar un gen *CFTR* divulgado en D1 con el fin de modificar el sistema de edición génica alternativo?

Sin embargo, el incluir un sistema de edición génica que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*, con el objetivo de reparar mutaciones relevantes que causan fibrosis quística (CF), ya está divulgado en D2 que se refiere a un sistema de edición génica que comprende una única combinación de nucleasa y donante, en donde el donante en este caso 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 donde la construcción también contenía un marcador seleccionable para permitir el enriquecimiento de las células editadas y está flanqueado por brazos de homología para facilitar el proceso de recombinación homóloga (HDR). En este caso, cuando se usa con una nucleasa que crea una introducción de roturas de doble hebra (DSB) en el intrón 10 del gen *CFTR*, el superexón se incorpora con éxito al genoma, lo que da como resultado un ARNm que comprende los exones 1 a 10 del gen endógeno empalmados sin problemas con los exones 11-27 del superexón. El ARNm corregido se expresa bajo el control de los elementos reguladores endógenos del gen *CFTR*, por lo que debe conservar el perfil de expresión temporal y espacial correcto. La función del canal iónico se restableció cuando se probó en células homocigotas para c.1521_1523delCTT/ Mutación p.Phe508del (Página 11, Col. Der. Párr. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el 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) del D2 en el sistema de edición génica para modificar un gen *CFTR* de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona una célula iPSC editada genéticamente que comprende un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) endógeno editado genéticamente, en el que se inserta un ácido nucleico exógeno en el intrón 10 del gen *CFTR* endógeno (Pagina 14, Col. Der. Párr. 2).

Las reivindicaciones 2, 3, 5, 7 a 9, 11, 13 a 25, 28, 30, 32 y 33 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP3129485	1 a 3, 5, 7 a 9, 11, 13 a 25, 28, 30, 32 y 33	Nivel inventivo

Página 7 de 14



Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

D2	Patrick T. H. et al., <i>Journal of Cystic Fibrosis</i>	1 a 3, 5, 7 a 9, 11, 13 a 25, 28, 30, 32 y 33	Nivel inventivo
----	---	---	-----------------

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2024/0003800 del 26 de marzo de 2024) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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 componte (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 (...).”

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que, contrario a lo afirmado por el solicitante, el sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y el un ácido nucleico para modificar un gen CFTR reclamados en las reivindicaciones independientes de producto 1 y 23 respectivamente, no se encuentran definidos en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, además carecen de sustento en la descripción como se mencionó en detalle en el numeral 4.1 del presente Oficio. En este punto, se le aclara al solicitante que según los lineamientos establecidos por esta Oficina las moléculas de polinucleótidos o aminoácidos, así como lo productos que las incluyan, que para el caso particular corresponde a un sistema de edición génica, se deben definir en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando las secuencias de polinucleótidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.) que constituyen dicho producto.

Por otra parte, esta Oficina le aclara al solicitante que, las únicas características técnicas esenciales de los ARNg del componente (c) del sistema de edición génica reclamado son inequívocamente las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 a 11, 51, 61, 88, 96, 109, 110, 114, 115, 119 y 137; y no corresponden a la supuesta característica distintiva que menciona el solicitante, relaciona con que el ARNg *“(...) dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, en donde el sitio diana es*

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR* (...)", la cual a todas luces hace referencia a los resultados que se pretenden alcanzar con dichas moléculas de ARN. En este punto, vale decir que, el solicitante pretende incluir como características técnicas del ARNg de la invención, una serie posiciones de edición efectivas establecidas en el intrón 10 del gen *CFTR* que facilitan la inserción efectiva (según lo determinan la supervivencia de las células, las tasas de indel y los patrones de indel) de un ácido nucleico que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*, que no definen estructuralmente los ARNg del sistema de edición génica reivindicado. Considerando lo anterior, esta Oficina le recuerda al solicitante que según lo establecido Art. 30 D486, en una reivindicación independiente de producto se debe determinar sin ambigüedad hasta donde llegan los derechos del titular de la patente y, en consecuencia, esta debe ser clara por sí misma sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante defina sin ambigüedad todas las características técnicas esenciales del sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) generados en la presente invención, lo anterior con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Por estas razones, esta Oficina reitera la falta de claridad y sustento para el producto reclamado en la reivindicación independiente, y en consecuencia la objeción por Art. 30 D486 se mantiene.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *"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"*.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, el objeto reclamado en las nuevas reivindicaciones independiente de producto 1 y 23 (Radicado N° NC2024/0003800 del 26 de marzo de 2024), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el sistema de edición génica y el ácido nucleico, se abarcan un sinnúmero de estructuras polinucleótidas para dichos productos, que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad para editar eficientemente y corregir una mutación o mutaciones en un gen regulador de la conductancia transmembrana de la CF (*CFTR*). En este sentido, esta Oficina le reitera al solicitante que, como se evidencia en el capítulo descriptivo, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para la producción de sistemas de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) que comprenden secuencias de nucleótidos de pares de sgRNA y donadores molde específicas, en donde a manera de ejemplo el sitio diana 1220 del intrón 10 de *CFTR* se caracteriza por un sgARN de SEQ ID NO: 26 y un donador molde de SEQ ID NO: 335, en donde, las letras mayúsculas en negrita corresponden a la secuencia que comprende las ITR de AAV (SEQ ID NO: 15 para la ITR del extremo 5' y SEQ ID NO: 16 para la ITR de 3'); las letras mayúsculas subrayadas corresponden a la secuencia de nucleótidos que comprende los brazos de homología 5' y 3' (SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18, respectivamente); las letras

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

mayúsculas en cursiva corresponden a la secuencia de nucleótidos que comprende el sitio de empalme aceptor (SEQ ID NO: 1); las letras minúsculas (sin negrita) corresponden a la secuencia de nucleótidos que comprende los exones 11-27 de CFTR (SEQ ID NO: 37); y las letras minúsculas en negrita corresponden a la secuencia de nucleótidos que comprende elementos UTR 3' (SEQ ID NO: 159) (Páginas 57 a 78). En consecuencia, y contrario a lo afirmado por el solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que todos los sistemas de edición de génica y ácidos nucleicos para modificar un gen *CFTR* contemplados en las reivindicaciones independientes de producto, se pueden predecir y llevar a cabo por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2024/0003800 del 26 de marzo de 2024) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “(...) *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 (...).’

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que, las actuales reivindicaciones independientes de producto 1 y 23, no definen el sistema de edición génica y el ácido nucleico para modificar un gen *CFTR* en términos de sus características técnicas esenciales, tal y como se ha mencionado insistentemente a lo largo del presente Oficio. Por consiguiente, esta Oficina reitera que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, relacionados, como lo indica el solicitante en el presente memorial de respuesta, con el 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. Considerando lo anterior, es evidente que es el mismo solicitante el que le está dando la razón a esta Oficina, dado que, tales efectos técnicos están asociados específicamente a sistemas de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) que comprenden secuencias de nucleótidos de pares de sgRNA y donadores molde específicas; y, no puede ser asociado a la descripción, el sistema de edición génica

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

impreciso y especulativo que se genera con base en lo reclamado en las nuevas reivindicaciones independientes de producto. Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras la materia reclamada no se encuentre definida en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

Por otra parte, esta Oficina se permite aclarar con respecto a la diferencia establecida entre la materia reclamada y lo divulgado en D1 en el análisis de nivel inventivo, que contrario a lo afirmado por el solicitante, la única diferencia continúa siendo que, en el sistema de edición génica el primer polinucleótido comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen CFTR, lo anterior considerando que, el componente (c) de dicho sistema, es decir el ARNg no se define en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando la secuencia nucleótida exacta (Con su respectivo SEQ ID No.) que lo representa; y en su lugar se define en términos de los resultados que se pretenden alcanzar con dicha molécula, puesto que, se indica que el ARNg *(...) dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, en donde el sitio diana es la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen CFTR (...)*. En este punto, se le recuerda al solicitante que en el análisis de nivel inventivo se comparan únicamente las características técnicas esenciales de la invención con lo divulgado en el estado de la técnica; y, para el caso particular, al no existir secuencias de nucleótidos específicas que representan los ARNg que dirigen la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, no se puede establecer ninguna diferencia con D1, lo anterior, dado que, la referencia a las posiciones diana identificadas en el intrón 10 del gen CFTR no son características técnicas esenciales de la invención. En conexión con lo anterior, cabe mencionar que el mismo solicitante manifiesta con relación a D1 que *(...) 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 (...)*, por lo que se aplicaría el mismo raciocinio para el componentes (C) de sistema de edición génica reivindicado, en donde las secuencias de nucleótidas específicas de los ARNg de la invención (SEQ ID NO: 2 a 11, 51, 61, 88, 96, 109, 110, 114, 115, 119 y 137) son las que permiten dirigir la escisión por parte de la Cas9 en un sitio diana en la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen CFTR. Esto significa, que contrario a lo afirmado por él solicitante, las mencionadas secuencias de nucleótidos son características técnicas esenciales de la invención y, deben ser incorporadas en las reivindicaciones de producto que reclaman el sistema de edición génica y el ácido nucleico que permite modificar el gen CFTR.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al reconocimiento de la altura inventiva de la presente solicitud en la Opinión Escrita de la Autoridad Internacional para la Solicitud equivalente No. PCT/US2019/064718, en donde manifestó *(...) 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*".

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar frente a estos pronunciamientos, que en materia de patentes imperan los principios de territorialidad, autonomía e independencia, de manera que cada país es autónomo al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, debido a que lo hace con base en sus propios análisis y exámenes de patentabilidad, las circunstancias del caso y, por supuesto, la normativa aplicable.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007320		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/064718		5 de diciembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 05/12/2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante									
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 33
Palabras clave utilizadas	Editing a cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene, nucleotide sequence encoding exons 11 to 27 of the CFTR gene, nucleotide sequence encoding an RNA-guided DNA endonuclease Cas/Cas9, nucleotide sequence encoding a guide RNA (gRNA).
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/113, C12N 15/864, C12N 15/90

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2020/0004249	07/04/2020	-	-	A
ISA/EPO	EP3129485	15/02/2017	1 a 3, 5, 7 a 9, 11, 13 a 25, 28, 30, 32 y 33	(Página 16, Párr. [0159 -0160]). (Página 928, Reiv.5 y 6). (Página 929, Reiv. 11 a 14).	X
	Patrick T. H. et al., <i>Journal of Cystic Fibrosis</i>	09/12/2017	1 a 3, 5, 7 a 9, 11, 13 a 25, 28, 30, 32 y 33	(Página 11, Col. Der. Párr. 1). (Página 14, Col. Der. Párr. 2).	Y
	Bednarski C. et al., <i>PLOS ONE</i> .	15/08/2016	-	-	A
Patbase	WO18204469	08/11/2018	-	-	A
	WO18187493	11/10/2018	-	-	A
	US2018208903	26/07/2018	-	-	A
	US2013145485	06/06/2013	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Patrick T. H. et al., 2017. Gene editing & stem cells. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> . Vol: 17, Nr: 1, Page(s): 10 – 16. Recuperado desde: https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30975-X/fulltext . Bednarski C. et al., 2016. Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model. <i>PLOS ONE</i> . Vol: 11, Nr: 8, Page(s): e0161072. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985144/#:~:text=In%20conclusion%2C%20this%20study%20proves,5%20end%20of%20exon%2011 .			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		



Oficio N° 6772 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (01/04/2024)	

