

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 SEGUNDO 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 No. **6772**, emitido el 8 de abril de 2024 y notificado el 9 de abril de 2024, y para el cual solicité prórroga el 5 de julio de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

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

- Se eliminaron las Reivindicaciones 3 a 6, 10, 25 a 29.
- En la Reivindicación 1 se introdujo la materia reclamada en las Reivindicaciones 3 a 6 y 10 originales.
- En la nueva Reivindicación 5 (correspondiente a la antigua Reivindicación 9) se reemplazó el término "enzima" por "endonucleasa".
- En la nueva Reivindicación 18 (correspondiente a la antigua Reivindicación 23) se introdujo la materia reclamada en las Reivindicaciones 25 a 29.

Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se han ajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el nuevo Capítulo Reivindicatorio queda conformado por **23 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 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 un alcance más limitado. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

2.1. Respecto a la objeción para Reivindicación 1 sobre la supuesta falta de claridad y soporte por no definir el sistema de edición génica en términos de sus características técnicas completas, deseo señalar que, con el único objetivo de facilitar el trámite, se modificó la Reivindicación 1 para incorporar la materia reclamada en las Reivindicaciones 3 a 6 y 10 originales. Por lo tanto, la Reivindicación 1 ahora reclama las secuencias de los primeros segmentos de polinucleótidos en el extremo 5' y 3' de los exones 11-27 del gen CFTR, las secuencias del tercer polinucleótido que codifica el gRNA, y la secuencia del sitio de empalme aceptor. De esta forma, la materia reclamada en la Reivindicación 1 está claramente definida por sus características técnicas estructurales esenciales y el alcance de lo reivindicado es perfectamente claro para la persona medianamente versada en la materia y cuenta con suficiente soporte en el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, dicha objeción debe darse por superada.

2.2. Ahora bien, respecto a la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 1 por definir el sistema de edición génica en términos de resultados a alcanzar, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, toda vez que las características reclamadas en el literal (c) de la Reivindicación 1 no corresponden a resultados a alcanzar. Asimismo, manifiesto que la Reivindicación 1 ya define la invención por sus características estructurales, que corresponden a las secuencias de nucleótidos de la secuencia espaciadora del gRNA del

sistema de edición genética reivindicado. De esta manera, una persona medianamente versada en la materia reconocería que la secuencia espaciadora de gRNA se hibrida con el complemento inverso de la secuencia diana. Por lo tanto, la secuencia espaciadora de gRNA es el equivalente de ARN de la secuencia diana correspondiente a la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538 o 6150 del intrón 10 en el gen CFTR. De acuerdo con lo anterior dicha objeción también debe darse por superada.

Por otra parte, respecto al requerimiento del Examinador de definir la secuencia de nucleótidos del gRNA completa, deseo señalar que la Reivindicación 1 ahora reclama las secuencias de nucleótidos de la secuencia espaciadora del gRNA. En ese sentido, no es necesario definir la secuencia andamiaje que la acompaña ya que dicho elemento no corresponde a una característica técnica esencial. Además, la secuencia del sitio de empalme aceptor también se reclama en la Reivindicación 1.

Así las cosas, y contrario a las afirmaciones del Examinador, la definición de la secuencia andamiaje complementa la definición del sistema de edición de genes reivindicado, pero no es esencial para comprender la solución técnica propuesta por la invención. Es más, proceder con la especificación de dicho elemento 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 este componente adicional que no caigan dentro de la definición restringida. Por lo tanto, dicho requerimiento también debe darse por superado.

2.3. Respecto a la objeción para Reivindicación 23 sobre la supuesta falta de claridad y soporte por no definir el ácido nucleico en términos de sus características técnicas completas, con el único objetivo de facilitar el trámite, se modificó la nueva Reivindicación 18 (correspondiente a la antigua Reivindicación 23) para incorporar la materia reclamada en las Reivindicaciones 25 a 29 originales. Por lo tanto, la nueva Reivindicación 18 ahora reclama las secuencias de los primeros segmentos de polinucleótidos en el extremo 5' y 3' de los exones 11-27 del gen CFTR y las secuencias del quinto polinucleótido que codifica el gran. De esta forma, la materia reclamada en la Reivindicación 23 está claramente definida por sus características técnicas estructurales esenciales y el alcance de lo reivindicado es perfectamente claro para la persona medianamente versada en la materia y cuenta con

suficiente soporte en el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, dicha objeción debe darse por superada.

Adicionalmente, deseo señalar que la persona medianamente 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, las secuencias de los exones 11 a 27 de dicho gen pueden ser fácilmente determinadas. Asimismo, manifiesto respetuosamente que la nueva Reivindicación 18 está dirigida a un ácido nucleico para modificar un gen *CFTR*, de tal manera que, la endonucleasa de ADN guiada por ARN no hace parte de dicho ácido nucleico, sino más bien del sistema de edición genética. De esta manera, dicha objeción también debe darse por superada.

2.4. Finalmente, con respecto a la objeción por falta de claridad debido a errores tipográficos en la Reivindicación 29, deseo señalar que se eliminó dicha reivindicación del Capítulo Reivindicatorio Modificado. De acuerdo con lo anterior, dicha objeción debe darse por superada.

Con base en las anteriores explicaciones y modificaciones, 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.

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

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **6772**, el Capítulo Descriptivo actualmente presentado 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, en donde la endonucleasa de ADN guiada por ARN es una endonucleasa *Cas9* (para el caso del sistema), y iii) un RNAg complementario. Particularmente, la Reivindicación 1 y la nueva Reivindicación 18 definen las secuencias de los primeros segmentos de polinucleótidos en el extremo 5' y 3' de los exones 11-27 del gen *CFTR*, las secuencias del tercer polinucleótido que codifica el gRNA, y la secuencia del sitio de empalme aceptor.

Como lo reconocería una persona versada en la materia, los Ejemplos del Capítulo Descriptivo proporcionan evidencia técnica sobre el desarrollo de la invención asociada a dichas 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 acuerdo con los anteriores comentarios, me permito entonces manifestar que el Capítulo Descriptivo presenta 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.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera el siguiente documento como relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

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

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera también que la materia reclamada en la Reivindicación 1 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 medianamente versada en la materia, basándose en la enseñanzas de D2, 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 en el sistema de edición génica para modificar un gen CFTR de D1, 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 diana 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.**

Considerando las limitaciones realizadas en la Reivindicación 1, deseo resaltar que el arte previo citado no divulga dicha primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen CFTR en combinación con los sitios diana enumerados en la Reivindicación 1, ni una plantilla donante que tenga la estructura particular reivindicada, es decir, las secuencias de nucleótidos del brazo homólogo 5' arriba de la primera secuencia de nucleótidos; las secuencias de nucleótidos que contienen un sitio de empalme aceptor; la primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 de los genes CFTR; y las secuencias de nucleótidos del brazo homólogo 3' abajo de la primera secuencia de nucleótidos. Por lo tanto, el arte previo citado no revela ni sugiere las características particulares del sistema de edición genética reivindicado. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia requeriría al menos cierta habilidad inventiva para combinar una plantilla donante que comprenda los exones 11-27 de CFTR con los sitios objetivo específicos enumerados en la Reivindicación 1.

Lo anterior significa que, sólo a partir de las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia tendría que afrontar múltiples 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*). Además, dicha persona tendría que realizar experimentación adicional para determinar las secuencias particulares de los brazos homólogos correspondientes que permitan obtener los efectos técnicos de la presente invención. Sin embargo, no hay motivación en D1 para realizar tales cambios. De hecho, las enseñanzas de dicho arte previo 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, dicho documento no proporciona 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*). Una vez más, el arte previo citado por el Examinador no revela dicha plantilla donante que tiene la estructura particular reivindicada en combinación con las secuencias de nucleótidos de la secuencia espaciadora de gRNA que define los sitios diana enumerados en la Reivindicación 1.

Por otra parte, el Examinador indica también que el tercer polinucleótido que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica un ARN guía (gRNA) es anticipado por la

molécula de gRNA que comprende un dominio de direccionamiento que es complementario con una secuencia diana de un gen CFTR de D1. No obstante, difiero respetuosamente dado que, aunque D1 anticipa las secuencias que codifican la secuencia espaciadora de gRNA, dicho documento no divulga ni sugiere que dicha plantilla donante tenga la estructura particular reivindicada en combinación con las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia espaciadora de gRNA que define los sitios diana enumerados en la Reivindicación 1.

En este sentido, deseo resaltar que las conclusiones del Examinador parecen basarse en un enfoque retrospectivo, porque el Examinador simplemente combinó características estructurales no conectadas de partes dispersas de D1 y D2 a partir del conocimiento proporcionado por la presente invención. En el presente caso, la mera mención de secuencias de nucleótidos de gRNA en el estado de la técnica no orienta inequívocamente al experto en la materia a obtener la invención y esperar razonablemente los efectos específicos logrados. Dichas divulgaciones sólo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no orientan de ninguna manera al experto en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata el objeto reivindicado.

Cuando se enfrenta a la evaluación de la obviedad de la presente solicitud, la persona medianamente 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. En este sentido, dicha persona tendría que, como se explicó, seleccionar los exones 11 a 27, cambiar el intrón 2 por el intrón 10, desarrollar las secuencias específicas de la plantilla donante (es decir, los brazos homólogos correspondientes, el sitio de empalme aceptor y la secuencia que codifica los exones 11 a 27 de los genes CFTR) y determinar posiciones de escisión particulares de D1 para modificar con las enseñanzas de D2 con el objetivo de obtener el mismo sistema de edición genética. D2 podría sugerir la selección de los exones correspondientes e, incluso, motivar el cambio al intrón 10. Sin embargo, no habría ninguna orientación o sugerencia para seleccionar los diez sitios específicos de las diversas posibilidades y secuencias reveladas en D1, y tampoco habría ninguna sugerencia para obtener las secuencias específicas de la plantilla donante. Esta selección sería prácticamente imposible dado que D2 no discute ni menciona los sitios preferidos para la edición y tampoco menciona secuencias particulares para la plantilla del donante. En este sentido, la persona versada en la materia podría haber seleccionado los

puntos de escisión, pero habría carecido de una motivación convincente para hacerlo, así como de expectativas razonables de éxito al hacerlo.

En ese orden de ideas, la persona medianamente versada en la materia no habría estado motivada para obtener un sistema de edición genética como el reclamado, toda vez que D1 y D2 no enseñan ni sugieren que la introducción de los exones correspondientes en las posiciones particulares del intrón 10 del gen CFTR sería particularmente ventajosa para corregir las mutaciones alélicas perjudiciales en el gen.

Ahora bien, en relación con el efecto técnico de la invención, difiero respetuosamente del análisis del Examinador ya que no está reconociendo las ventajas asociadas a la invención reivindicada. En primer lugar, deseo resaltar que la evaluación del nivel inventivo de una solicitud solo implica determinar si una invención puede derivarse de manera evidente del arte previo. En otras palabras, el análisis del nivel inventivo no debe basarse en señalar si un producto es “*mejor*” que el estado de la técnica o tiene efectos mejorados, sino si la invención reivindicada se deriva obviamente de él. 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 nivel inventivo. En ese orden de ideas, la presente invención no solo no es una selección obvia a partir de información del arte previo, sino que cuenta con indicios de la existencia de la actividad inventiva, considerando que la combinación de componentes en el sistema de edición genética reivindicado trae consigo efectos técnicos inesperados y ventajosos con respecto al 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.

En este punto, es preciso resaltar que el Examinador reconoce indirectamente los efectos técnicos de los sistemas ejemplificados en el Capítulo Descriptivo, 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 10 y 11 del Oficio No. **6772**). En vista de tal afirmación y considerando las aclaraciones provistas sobre el alcance del Nuevo Capítulo 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.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. De manera similar, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”² (énfasis fuera del texto). En el presente caso, 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. Además, la persona medianamente versada en la materia no podría haber predicho razonablemente los efectos técnicos específicos del sistema de edición génica, por el contrario, dicha persona necesitaría recurrir a una extensa experimentación adicional para llegar a alguna conclusión en particular.

Finalmente, también considero importante resaltar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 23 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes de forma directa o indirecta de la nueva Reivindicación 1.

VI. PETICIÓN

¹ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

² Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

6.1. 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.

6.2. 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.

VII. ANEXOS

7.1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **23 reivindicaciones**; y

7.2. 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

GCJ\GCJ\ID-310702\WPCL8117

No. M-2024-310702\GCJ