

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2021/0008838**, solicitud de patente de invención a favor de **INTELLIA THERAPEUTICS INC.**, Título: **LÍPIDOS CON AMINA MODIFICADOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 12958 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 25 de julio de 2024.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Modificación a las reivindicaciones

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las antiguas reivindicaciones 4, 35 a 37, 39 y 41 a 78 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. En consecuencia, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada de conformidad con lo anteriormente mencionado.

- Se ha modificado la reivindicación 1 para definir que el sustituyente “X¹ es alquileo C₂₋₃” con el fin de definir la materia a proteger.
- Se han modificado las antiguas reivindicaciones 28 y 29 (nuevas reivindicaciones 27 y 28) para definir su dependencia de la reivindicación 1.
- Se ha modificado la antigua reivindicación 32 (nueva reivindicación 31), eliminando los compuestos que no están incluidos en el alcance de acuerdo con la modificación realizada a la reivindicación 1.
- Se ha modificado la antigua reivindicación 38 (nueva reivindicación 37) para especificar que la composición reclamada incluye un compuesto, un lípido auxiliar, un lípido neutro y un lípido PEG, con el fin de definir la materia a proteger.
- Se incluyen las nuevas reivindicaciones 33 a 36, las cuales se dirigen a compuestos específicos de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador establece que “...las reivindicaciones 66 a 78 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que aunque el preámbulo de estas reivindicaciones reclame un “método *in vitro*”, estas básicamente están reclamando el uso de la composición sobre una célula (...).”.

En este respecto, me permito señalar que las reivindicaciones 66 a 78 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por tanto, amablemente se solicita el retiro de dicha objeción.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Respecto a la falta de claridad porque “las reivindicaciones 35 a 37 se refieren únicamente a la siguiente frase “(...) el que el pK_a de la forma protonada del compuesto es desde (...) hasta (...)”, el cual es un resultado a alcanzar y no define al compuesto”, y “las reivindicaciones 54, 60 y 61 se refiere únicamente a las siguientes frases: “(...) el componente de ARN comprende una secuencia que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como un ARNm de nucleasa Cas” (Reiv. 54) “(...) ARNg es o codifica un ARN de guía doble (...)” (Reiv. 60 y 61), el cual es un resultado a alcanzar y no define la composición (...)”, me permito señalar que las antiguas reivindicaciones 35 a 37 y 54, 60 y 61 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por tanto, se supera dicha objeción.

El examinador establece que “la reivindicación 38 no es clara, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de esta reivindicación, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear esta reivindicación y sus dependientes, de manera que la reivindicación 38 incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger”.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que se ha modificado la antigua reivindicación 38 (nueva reivindicación 37) para especificar la composición reclamada y ahora recitar:

“37. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores; un lípido auxiliar seleccionado entre colesterol, 5-heptadecilresorcinol y hemisuccinato de colesterol; un lípido neutro seleccionado entre dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfocolina (DOPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), fosfatidilcolina (PLPC), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DAPC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilcolina de huevo (EPC), dilauriloilfosfatidilcolina (DLPC), -miristoil-2-palmitoil fosfatidilcolina (MPPC), 1-palmitoil-2-miristoil fosfatidilcolina (PMPC), 1-palmitoil-2-estearoil fosfatidilcolina (PSPC), 1,2-diaracidoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DBPC), 1-estearoil-2-palmitoil fosfatidilcolina (SPPC), 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DEPC), palmitoiloleoil fosfatidilcolina (POPC), lisofosfatidil colina, dioleoil fosfatidiletanolamina (DOPE), dilinoleoilfosfatidilcolina diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), dimiristoil fosfatidiletanolamina (DMPE),

dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), palmitoiloleoil fosfatidiletanolamina (POPE), y lisofosfatidiletanolamina y combinaciones de estos; y un lípido PEG seleccionado entre PEG-dilauroilglicerol, PEG-dimiristoilglicerol (PEG-DMG), PEG-dipalmitoilglicerol, PEG-distearoilglicerol (PEG-DSPE), PEG-dilauroilglicamida, PEG-dimiristolglicamida, PEG-dipalmitoilglicamida, y PEG-distearoilglicamida, PEG-colesterol (1-[8'-(Colest-5-en-3[beta]-oxi)carboxamido-3',6'-dioxaoctanil]carbamoil-[omega]-metil-poli(etilenglicol), PEG-DMB (éter de 3,4-ditetradecoxilbencil-[omega]-metil-poli(etileno glicol)), PEG2k-DMG (1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000]), PEG2k-DSPE (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000]), PEG2k-DSG (1,2-distearoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol), PEG2k-DMA (poli(etilenglicol)-2000-dimetacrilato), y PEG2k-DSA (1,2-disteariloxipropil-3-amina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000])”.

Por tanto, la nueva reivindicación 37 describe los componentes “*un lípido auxiliar, un lípido neutro y un lípido PEG*”, los cuales ahora se definen mediante opciones específicas para dichos componentes. Por lo cual, se solicita amablemente el retiro de dicha objeción.

En cuanto a lo indicado por el examinador que “*las reivindicaciones 41 a 48, 53, 57, 59, 62 y 65 no son concisas porque las definiciones de por ejemplo, “un lípido auxiliar”, “un lípido de PEG”, “un lípido neutro”, “crioprotector”, “buffer”, “agente biológicamente activo”, “polipéptido”, “ácido nucleico”, “ARN”, “ARNm”, “ARN modificado”, “ARNg modificado” o “ácido nucleico molde” son términos funcionales que son imprecisos, puesto que no se define un componente como tal, lo cual dificulta entender el alcance de la invención*”, me permito señalar que como se indicó previamente, los términos “*un lípido auxiliar*”, “*un lípido de PEG*” y “*un lípido neutro*”, se encuentran ahora definidos en la nueva reivindicación 37.

Además, me permito señalar que las antiguas reivindicaciones 41 a 48, 53, 57, 59, 62 y 65 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Por lo tanto, se superan dichas objeciones.

Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto

inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

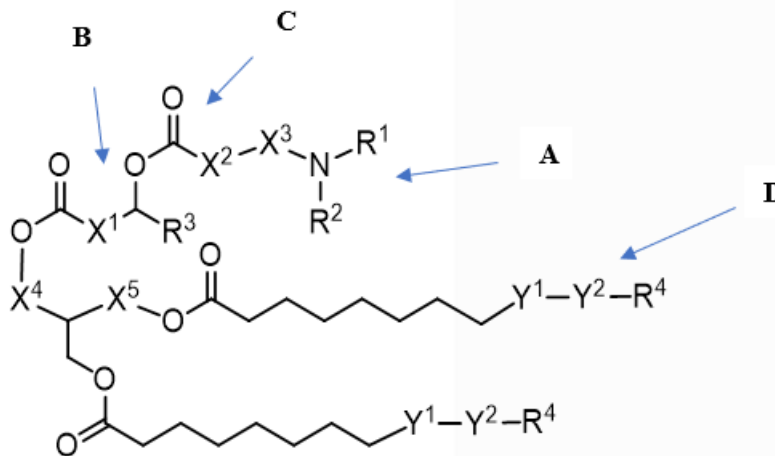
4. Nivel Inventivo

Con referencia al nivel inventivo de la presente solicitud, el Examinador asegura que la reivindicación independiente **1** carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos **D3** y **D1**.

A este respecto, y como se indicó previamente, la reivindicación **1** ha sido modificada para limitar el alcance de los compuestos reivindicados haciendo que la materia aquí definida difiera completamente de las enseñanzas de **D3** y **D1** tal como expongo a continuación.

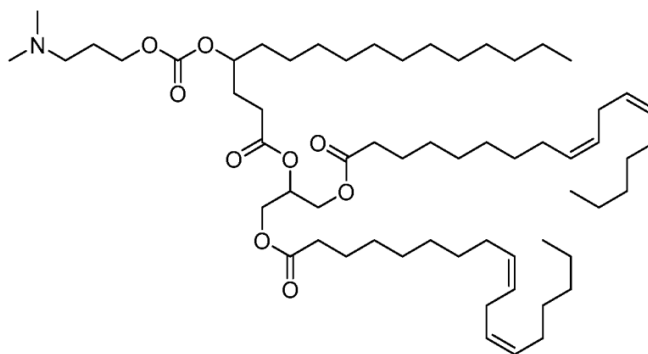
En primer lugar, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio está dirigido a compuestos de fórmula IA o sales del mismo que requieren:

- i) un grupo de cabeza cíclico en la posición **A**;
- ii) $-\text{OC}(\text{O})\text{X}^1-$ en la posición **B**;
- iii) ésteres en la posición **C**; y
- iv) una cola lipídica insaturada que comprende un alquileo en la posición **D** en la misma molécula, como se presenta a continuación:



Por el contrario, ninguno de los documentos **D3** y **D1** solos o en combinación, enseñan o sugieren un compuesto con la combinación mencionada previamente, tal como se presenta en la reivindicación 1. Además, en **D3** y **D1** no se encuentra ninguna motivación para modificar sus enseñanzas y así llegar a la combinación de características reivindicada, por lo cual, un experto en la materia no habría tenido expectativas de éxito para llegar al objeto de las reivindicaciones modificadas con base en las enseñanzas de **D3** y **D1**.

En segundo lugar, y con respecto al arte previo citado, me permito señalar que **D3** enseña composiciones de LNP y métodos para la administración de componentes de edición de genes CRISPR/Cas, tal como se encuentra en el párrafo [6] de **D3**. Adicionalmente, todos los lípidos descritos en **D3** tienen grupos de cabeza acíclicos, por lo cual, este documento no enseña ni sugiere **lípidos que tengan un grupo de cabeza cíclico** y no proporciona ninguna guía con respecto a lípidos con un grupo de cabeza **cíclico**, y mucho menos **un lípido que contiene específicamente la combinación de las características mencionadas en las posiciones A-D**, tal como se reivindica en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud. El lípido de **D3** citado por el examinador presenta el siguiente patrón estructural en donde se observa claramente que tiene un grupo de cabeza acíclico.

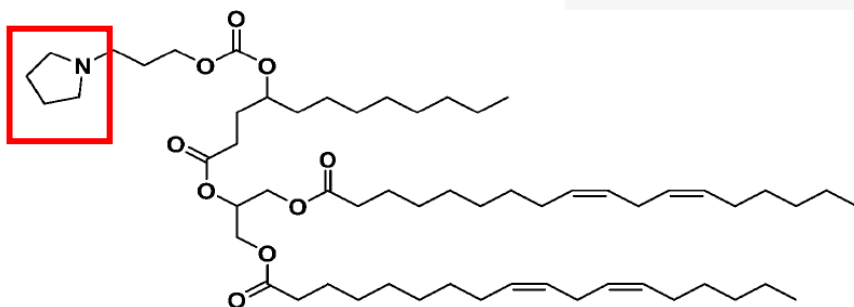
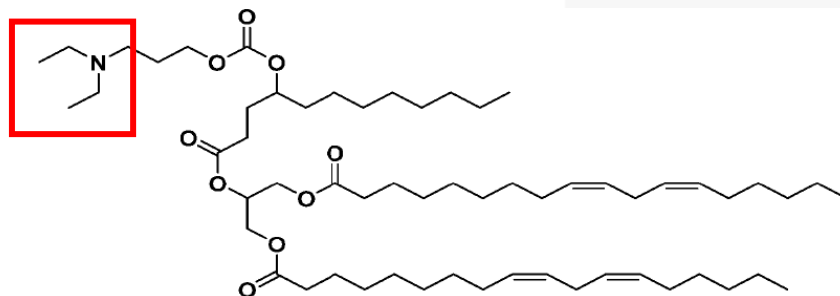


Esta es una gran diferencia que su despacho pasa por alto con respecto a **D3** y no basta con asumir que los lípidos de **D3** *son estructuralmente cercanos* a la invención (*cuando no lo son*) para concluir la supuesta falta de obviedad de la invención.

Por el contrario, la presente solicitud demuestra que los compuestos de la nueva reivindicación **1**, presentan capacidades de edición de genes inesperadamente superiores en promedio en comparación con los compuestos sin esta característica, como se observa por

ejemplo, en la Tabla 9, Experimento 3, al comparar los compuestos **50, 51, 72 y 76** que tienen un grupo principal **cíclico** con el compuesto **49** que tiene un grupo principal **acíclico**, y el Experimento 7 al comparar los compuestos **36, 45, 66 y 71** que tienen un grupo de cabeza cíclico con el compuesto **49**, también, en la Tabla 11 donde el compuesto **50**, que es un compuesto de la reivindicación 1, superó a todos los demás compuestos probados en ambas dosis probadas, y en la Tabla 14 donde los 6 principales de los 8 compuestos probados son compuestos de la reivindicación 1. Además, los datos de edición génica de la presente solicitud muestran que los compuestos con el grupo de cabeza **cíclico** reivindicado proporcionan **una mayor eficiencia de edición en comparación con compuestos estructuralmente idénticos que difieren sólo en la naturaleza acíclica del grupo de cabeza**, por ejemplo, el compuesto **36**, que tiene un grupo de cabeza **cíclico**, es casi **3 veces más eficiente** que el compuesto **32**, que es estructuralmente idéntico al compuesto **36** excepto por el **grupo de cabeza acíclico** (30,0% frente a 11,6%, como se observa en la Tabla 3), (**ver recuadros en rojo**).

Compuesto 32:



Compuesto 36

En este sentido, si el resto de la molécula permanece igual, un compuesto con un grupo de cabeza **cíclico** reivindicado **es más eficiente para efectuar la edición génica** que un compuesto con un grupo de cabeza **acíclico**.

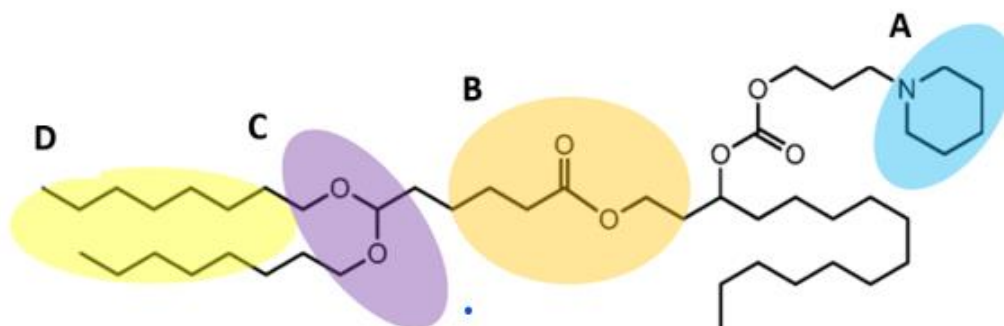
De acuerdo con lo anterior, es claro que un versado en la materia en vista de las enseñanzas de **D3** habría optado por **mantener** los lípidos con grupos de cabeza **acíclicos** para mantener la actividad allí descrita (*como el lípido C de la **reivindicación 86** de **D3** citado en el oficio técnico*) y por lo tanto **no habría cambiado** dicho patrón estructural de **D3** por el patrón que se reivindica en la presente invención en donde el grupo de cabeza es **cíclico** como se expresa en la reivindicación **1** (*R^2 tomado junto con el átomo de nitrógeno y R^1 forman un anillo de 4 miembros, de 5 miembros, o de 6 miembros*).

En consecuencia, un experto en la materia no habría encontrado motivación en las enseñanzas de **D3** para modificar sus enseñanzas o las enseñanzas de **D1** para llegar al objeto de la reivindicación **1** modificada en vista de las de las **diferencias estructurales sustanciales** entre los compuestos de la presente invención y los del arte previo.

En cuanto al documento **D1**, este no cura las deficiencias de **D3** ya que divulga lípidos catiónicos adecuados para encapsular agentes de ARN en nanopartículas lipídicas, pero no menciona la edición de genes. Además, **D1** enseña *más de 100 lípidos catiónicos*, pero **ninguno de ellos se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones modificadas**. Adicionalmente, la gran mayoría de los lípidos catiónicos de **D1** tienen **grupos de cabeza acíclicos**, por lo cual, este documento enseña al experto que los lípidos catiónicos preferidos tienen grupos de cabeza **acíclicos**.

Además, **D1** no revela ejemplos de compuestos que **contienen específicamente la combinación de las características previamente mencionadas en las posiciones A-D**. Por lo cual, no hay ninguna guía en **D1** para seleccionar estas características y **combinarlas** en una molécula, y tampoco hay ningún indicio en los datos divulgados en **D1** de que las moléculas que comprendan esta combinación de características **formarían** nanopartículas lipídicas (LNP) que serían **eficientes en la edición génica**. Como ejemplo de lo anterior, se presenta a continuación el Compuesto **107** de **D1**, que incluye i) un grupo de cabeza **cíclico** en la posición **A**, pero **ninguna** de las características en las posiciones **B-D** requeridas en los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Compuesto 107:



Como se puede observar, el Compuesto **107** tiene $-C(O)OX^1-$ en la posición **B**, es decir, un éster que tiene la orientación opuesta en comparación con los compuestos reivindicados; un grupo acetal en la posición **C**; y una cola lipídica con un alquileo en la posición **D**. De manera similar, ninguno de los otros lípidos con un grupo de cabeza **cíclico** divulgados en **D1** presenta la combinación de características reivindicada en las posiciones **B-D**, tal como se requiere en las reivindicaciones de la presente invención.

Además, para un experto en la materia no habría sido obvia la nueva reivindicación **1** en vista de **D1** al menos por las siguientes razones:

1. Ninguno de los compuestos de **D1** con un grupo de cabeza **cíclico** fue probado en ensayos de edición génica y, de hecho, en **D1** no se encuentra ningún dato de edición génica para alguno de los compuestos revelados. Por lo cual, **D1** no contiene ningún indicador que hubiera motivado a un experto en la materia a preparar o probar compuestos que tuvieran **un grupo de cabeza **cíclico****, y **mucho menos la combinación de características estructurales reivindicada** en la presente invención.
2. **D1** revela datos de encapsulación para varios compuestos, como se presenta en la Tabla 2, sin embargo, en ausencia de datos de edición génica para los compuestos que contienen un grupo de cabeza cíclico, un experto en la materia se habría basado en los datos de encapsulación para seleccionar los lípidos para su uso en LNP que comprenden ácidos nucleicos, y como se puede observar en dicha tabla, los dos lípidos con **peores resultados** fueron los compuestos **117** y **118**, los cuales tienen

grupos de cabeza cíclicos. Por consiguiente, un experto en la técnica no habría estado motivado para seleccionar un lípido que comprende un grupo de cabeza **cíclico** para encapsular de manera eficiente un ácido nucleico en una LNP para edición génica.

3. Asimismo, de los compuestos probados en los experimentos de inmunogenicidad del VRS, el compuesto con **peor rendimiento** fue el compuesto **115**, el cual tiene un alqueno en la cola de lípido como se presenta en la Página 259 de **D1**, por lo cual, un experto en la técnica no habría estado motivado para seleccionar un lípido que incluyera un doble enlace en la cola de lípido para una edición genética eficaz, como es requerido en la presente invención.

Por lo tanto, un experto no habría encontrado motivación en las enseñanzas de **D1** para **seleccionar y combinar compuestos que contienen específicamente la combinación de las características mencionadas en las posiciones A-D** tal como los reivindicados, y tampoco habría esperado razonablemente encapsular con éxito un ácido nucleico y posteriormente editar un gen de manera eficiente usando los compuestos reivindicados basándose en los datos de **D1**, que enseña que los lípidos que ofrecen la peor encapsulación de ácidos nucleicos tienen un grupo de cabeza **cíclico** y el lípido de peor rendimiento probado en los estudios de inmunogenicidad de RSV tiene un **doble enlace** en la cola de lípido. Por el contrario, **D1** no presenta datos sobre la eficiencia de la edición génica, y mucho menos datos que muestren dicha dependencia de la eficiencia de la edición génica de la naturaleza del grupo de cabeza cíclico, por lo cual, el experto en la técnica no habría tenido expectativas razonables de éxito en la edición de genes seleccionando compuestos con un grupo de cabeza **cíclico** en lugar de un lípido estructuralmente idéntico con un grupo de cabeza acíclico.

En vista de lo anterior, no entendemos cuál es la motivación que el experto en la materia tendría para combinar las enseñanzas de **D3** y **D1** y así llegar a los compuestos de la Fórmula IA definidos en la reivindicación **1** tal como lo indica el examinador en el Oficio que se contesta. Por tanto, podemos concluir que la reivindicación **1** es inventiva a la vista de **D3** solo o en combinación con **D1**.

Ahora bien, considerando lo indicado en el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina que establece que **“El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado**

de la técnica” (subrayado y negrilla fuera de texto), me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que como se demostró previamente, **la combinación de las características esenciales diferenciadoras** de la presente invención como son i) *un grupo de cabeza cíclico en la posición A*; ii) *-OC(O)X¹- en la posición B*; iii) *ésteres en la posición C*; y iv) *una cola lipídica insaturada que comprende un alquileo en la posición D en la misma molécula* se encuentran **ausentes** tanto en **D3** como en **D1** y por tanto, el examinador no demostró con argumentos válidos, **por qué** un experto en la técnica habría llegado a la invención reivindicada de forma obvia basándose en las enseñanzas de **D3** y **D1**.

Así las cosas, es claro que el examinador basó su análisis solo en la comparación de las diferencias de la presente solicitud con el documento **D3** y la búsqueda de otro documento que “*curara*” dichas diferencias. Específicamente, el examinador buscó en el arte previo compuestos que incluyeran lípidos que “*coincidieran*” con compuesto de fórmula IA de la invención y tratar de *armar un compuesto equivalente* al reclamado, y en esta búsqueda encontró el documento **D1** que simplemente divulga lípidos catiónicos, en donde la estructura “*similar*” a la de la presente invención tiene una amina cíclica y colas de lípidos insaturados de la fórmula I que “*podrían*” ser equivalentes con compuesto de fórmula IA de la reivindicación 1, pero no suministra ninguna motivación que hubiese llevado a combinar sus enseñanzas con el documento **D3** para llegar a la presente invención. En este sentido, el examinador no demuestra la motivación o guía para llevar a cabo esta combinación más allá de buscar de forma indiscriminada un compuesto que incluyera lípidos reivindicado en **D1** y “*usarlo*” en la combinación del documento **D3**. Además, tal como se argumentó previamente, tanto **D3** como **D1** no enseñan ni sugieren la combinación de características reivindicada en las posiciones **A-D** como se requiere para obtener el compuesto de fórmula IA de la presente invención. De acuerdo con lo anterior, es evidente que las enseñanzas de **D1** no curan las deficiencias de **D3** para llegar de forma obvia a la invención como se reivindica actualmente.

De lo anterior, se puede establecer que **D3** no puede considerarse como el documento más cercano a la presente invención ya que falla en divulgar un compuesto que comprende i) un grupo de cabeza cíclico en la posición A; ii) *-OC(O)X¹- en la posición B*; iii) *ésteres en la posición C*; y iv) *una cola lipídica insaturada que comprende un alquileo en la posición D en la misma molécula reclamado en las presentes reivindicaciones* y mucho menos podría haberse considerado a **D1** como un documento complementario para “*curar*” las deficiencias de **D3** ya que tampoco divulga un compuesto que comprende específicamente la combinación de las características mencionadas en las posiciones A-D como se reclama en la

reivindicación 1 lo que demuestra que los compuestos tanto de **D3** como **D1** corresponden a compuestos **completamente diferentes** a los del compuesto de fórmula IA reivindicado en la presente invención. Por lo tanto, no entendemos **cómo** un experto en la materia se vería motivado, considerando los argumentos del examinador, por las enseñanzas de **D3** o **D1**, tomados solos o en combinación, debido a que dichos documentos no divulgan las características esenciales de la presente invención y mucho menos los efectos asociados al compuesto de fórmula IA reivindicado en la presente solicitud.

En este sentido, y como se evidencia del análisis detallado del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona versada en la materia podría llegar al compuesto reivindicado en la presente invención, sería al realizar un **análisis en retrospectiva** partiendo de la misma invención aquí reclamada, y así realizar las modificaciones indicadas por el examinador, pero ignora completamente las diferencias entre **D3**, **D1** y la presente solicitud, así como los efectos asociados al compuesto de fórmula IA actualmente reivindicado.

En vista de lo anterior, y considerando el siguiente extracto del Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad relativo al “*análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight*” que indica: “... *El examinador de patentes debería evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo. Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante (...)*” (subrayado fuera de texto), y del análisis realizado al Oficio No. 12958, es posible señalar que no se proporciona ninguna evidencia que demuestre que el experto en la materia seleccionaría (no que *podría* seleccionar, sino que seleccionaría) específicamente los sustituyentes característicos de los compuestos de **D3**, para llegar a la materia tal como se reclama en el capítulo reivindicatorio adjunto al presente documento. De hecho, lo máximo que podría derivarse del análisis realizado por el examinador sería que el documento **D3** habría sugerido compuestos que incluyen lípidos usados para la encapsulación similares a los del compuesto de fórmula IA reivindicado, no obstante, las particularidades de la presente invención seguirían estando fuera del alcance de la divulgación de dicho documento.

Otro ejemplo de este fallo es que el examinador se refiere a apartados de **D1** en donde se menciona lípidos con grupos de cabeza cíclicos ninguna de ellas correspondiente a la combinación de las características mencionadas en las posiciones **A-D** del compuesto reivindicada, por lo que no existe **ninguna motivación válida y justificada** para que el experto en la materia seleccione específicamente un compuesto que comprende un grupo de cabeza cíclico en la posición A, -OC(O)X¹- en la posición B, ésteres en la posición C, y una cola lipídica insaturada que comprende un alquileo en la posición D en la misma molécula como se reclama en la presente solicitud.

Al respecto es importante resaltar que, más que indicar que los documentos del arte previo podrían divulgar “*compuestos que comprenden lípidos*”, la función del examinador es demostrar que un experto en la materia *seleccionaría* la combinación de características y el compuesto de fórmula IA como el reclamado actualmente, es decir, el análisis debería exponer **cómo** el experto en el campo técnico habría llegado a la materia reclamada a partir de las enseñanzas de esos documentos, lo cual no ocurre en el presente caso.

Visto lo anterior queda claro que las enseñanzas de **D3** y **D1**, solos o en combinación, son **insuficientes** para anticipar todas las características técnicas de la materia reclamada y sus efectos asociados. De esta manera, la única razón para considerar que la materia reclamada es obvia a la luz de dichos documentos, es que el examinador conoce de antemano la invención, lo cual lo lleva a seleccionar las partes de **D3** y **D1** que se relacionan con la invención reclamada. Por lo tanto, respetuosamente me permito señalar que el análisis realizado es retrospectivo.

En tercer lugar, me permito señalar que el examinador tratando de justificar su estudio de nivel inventivo realizado de forma errónea y sin ningún fundamento ni argumento válido para rechazar la presente invención, cita el siguiente documento como pie de página: “Zhi D. et al. (05/03/2013). *The Headgroup Evolution of Cationic Lipids for Gene Delivery. Bioconjugate Chemistry. Volumen 24 (4). Páginas 487-519*”, solamente con el fin de tratar de “**curar**” las deficiencias de **D3** y **D1** y justificar su análisis simplista para indicar que “es ampliamente conocido que para mejorar la eficiencia de transfección de lípidos, se utilizan lípidos catiónicos con grupos de cabeza de amina cíclica”, es así como al revisar el documento citado encontramos que se trata de un documento que menciona a los lípidos catiónicos con grupos de cabeza de amina cíclica de forma general pero no se deduce **cómo** habría podido combinarse con **D3** y **D1** para llegar a la invención reivindicada.

En este orden de ideas, la combinación de enseñanzas de los compuestos de **D3** y **D1** no revelan ni sugieren los patrones de sustitución altamente específicos reivindicados que incluyen:

- i) un grupo de cabeza cíclico en la posición **A**;
- ii) $-\text{OC}(\text{O})\text{X}^1-$ en la posición **B**;
- iii) ésteres en la posición **C**; y
- iv) una cola lipídica insaturada que comprende un alquileo en la posición **D** en la misma molécula

Por lo anterior, es claro que los 4 patrones de sustitución específicos arriba descritos, no son obvios a la luz de las enseñanzas de **D3** y **D1**, ya sea solos o en combinación, porque no habría razón para realizar las modificaciones específicas a cualquier compuesto en **D3** o **D1** necesarias para lograr desarrollar los compuestos de las presentes reivindicaciones **en vista de las innumerables y potenciales** modificaciones químicas que estaban disponibles para los expertos en la materia en el momento en que la solicitud fue presentada y además por **la falta de orientación específica en dicho arte previo para desarrollar los patrones de sustitución altamente específicos de los compuestos reivindicados**.

Además, consideramos que tampoco habría habido una expectativa razonable de éxito de que la modificación de los compuestos de **D1** tendría, de hecho, la capacidad para formar compuestos que **proporcionen una mayor eficiencia de edición génica**. Como tal, un experto en la técnica no habría llegado a los patrones de sustitución altamente específicos de los compuestos reivindicados basándose en las enseñanzas de **D3** o **D1**. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones modificadas de esta solicitud implica una actividad inventiva sobre **D3** y **D1**.

En vista de lo anterior, su despacho falla en explicar **por qué** una persona versada en la materia, partiendo de las enseñanzas del arte previo, *estaría motivada a modificar las cabezas de los lípidos por aminos cíclicos como en D1 o basada en el conocimiento general, sobre los lípidos de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1*, en vista de las siguientes consideraciones:

En primer lugar, **D3** y **D1** deberían indicarle al versado en la materia qué tipo de modificaciones y sobre qué parte de los compuestos allí descritos se deberían llevar a cabo dichas modificaciones de **entre las muchas posibilidades de sustitución** descritas en dichos documentos. Tal como lo establece el examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto lipídico divulgado en **D3**, consiste que **el compuesto en la solicitud tiene un grupo R² que forma un anillo de 4, 5 o 6 miembros con R¹, para así formar una amina cíclica**. Sin embargo, para concluir que hay obviedad en la invención reclamada, **D1** debería sugerir los compuestos con los sustituyentes específicos ahora reivindicados. Sin embargo, para concluir que hay obviedad en la invención reclamada, no es simplemente concluir que *el incluir lípidos con lípidos con cabezas de amina cíclica y colas insaturadas para mejorar la eficacia en la entrega de ácidos nucleicos, ya está divulgado en D1 que se refiere a un armazón de lípidos catiónicos que demuestra una eficacia mejorada junto con una toxicidad más baja (índice terapéutico mejorado) como resultado de niveles de lípidos sostenidos más bajos en los tejidos relevantes, que se pueden formular como nanopartículas lipídicas (LNP) donde la composición lipídica es adecuada para fines de inmunización y el agente biológicamente activo es un ARN o ADN que codifica un inmunógeno (Descripción, pág. 3 y 4, lín. 7-31; 1-7); estos lípidos pueden tener aminas cíclicas como parte de la cabeza del compuesto, como la piperidina y pirrolidina (Reivindicación 10), tal como erróneamente lo asume el examinador en el análisis de nivel inventivo del Oficio No. 12958.*

En este sentido, para concluir la obviedad de una invención, el arte previo debe indicarle al versado en la materia como desarrollar los compuestos ahora reivindicados de forma obvia sin que se hubiera requerido actividad inventiva. Por lo tanto, no es cierto la posición del examinador de que al “*modificar las cabezas de los lípidos por aminas cíclicas como en D1 o basada en el conocimiento general, sobre los lípidos de D3*” se obtenga el compuesto de fórmula IA como el reivindicado actualmente ya que a lo largo de este memorial se ha demostrado que existen sustituyentes en los compuestos en **D3** y **D1** que son necesarios para la obtención de los compuestos allí descritos y además también se demostró que los sustituyentes específicos del compuesto de fórmula IA ahora reivindicado se encuentran **completamente ausentes** en **D3** y **D1**.

En este orden de ideas, es importante tener en cuenta que, en un juicioso análisis de nivel inventivo, y tal como lo evidencia el siguiente extracto del instructivo de patentabilidad, el arte previo **debería indicarle** al versado en la materia **cómo modificar** el estado de la técnica más cercano para solucionar el problema técnico y así llegar a la invención reivindicada de manera obvia. No se trata simplemente de encontrar en el arte previo **una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios**, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

“Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva” (subrayado fuera de texto).

Nuevamente, consideramos que no existe obviedad en el desarrollo de la presente invención en la medida que el mismo arte previo **D3 y D1** no sugiere la combinación específica de: i) un grupo de cabeza cíclico en la posición **A**; ii) -OC(O)X¹- en la posición **B**; iii) ésteres en la posición **C**; y iv) una cola lipídica insaturada que comprende un alquileo en la posición **D** en la misma molécula establecidos en la nueva reivindicación **1**. En otras palabras, en los documentos **D3 y D1 debería existir una enseñanza concreta** con respecto a los sustituyentes específicos del compuesto de fórmula IA como se reclama en la presente solicitud.

En segundo lugar, en ninguna parte de los documentos **D3 o D1** se revela de manera específica la combinación de las características previamente mencionadas en las posiciones **A-D** del compuesto de fórmula IA ahora reivindicado y por lo tanto un versado en la materia no habría utilizado sus enseñanzas para llegar al compuesto ahora reclamado. Lo que hace el examinador es simplemente “*armar un rompecabezas*” basado en la similitud de compuestos del arte previo y “*pegarlos*” de manera conveniente en una única estructura para concluir la obviedad de la presente invención. Esto se hace muy evidente cuando el examinador omite por completo los patrones de sustitución que son responsables de la actividad biológica en los documentos **D3 y D1**. Esto también queda claro cuando el examinador concluye lo siguiente en el Oficio que se contesta:

“la enseñanza de D3 no se limita estrictamente a estructuras acíclicas, sino que ofrece una base técnica general para la modificación de lípidos con el fin de mejorar la eficacia de la entrega de ácidos nucleicos. La argumentación de que D3 no sugiere lípidos con grupos de cabeza cíclicos ignora el hecho de que la modificación de lípidos catiónicos, ya sea para tener cabezas cíclicas o colas insaturadas, es una práctica conocida y documentada en la literatura científica. Además, D1 demuestra de múltiples formas que las modificaciones a los lípidos para mejorar su eficiencia de transfección pueden contemplar la incorporación de cabezas con grupos heterociclos, que particularmente incluyen aminas cíclicas (Reivindicación 10), por lo que la persona versada en la materia tendría todas las sugerencias para llegar a los lípidos que reclama la solicitud”

La anterior conclusión es simplemente una apreciación personal del examinador en donde pasa por alto las mismas enseñanzas del documento **D3 y D1**. Al respecto, nos preguntamos lo siguiente: *¿Por qué razón un versado en la materia habría modificado las cabezas de los lípidos por aminas cíclicas como sugiere el examinador? ¿En qué parte de D3 se dice que esta modificación es deseable en los compuestos de D3? ¿Es más, en qué parte de D3 o D1 se establece que sería deseable modificar las cabezas de los lípidos por aminas cíclicas de D1 para incluirlo en los lípidos de D3 como concluye el examinador?*

Una vez más, el examinador solo trata de armar un rompecabezas estructural, pero falla completamente en demostrar **cual era la motivación** que tenía un versado en la materia para realizar las modificaciones que el examinador propone y concluye en el Oficio que se contesta a partir de las enseñanzas mismas de **D3 y D1**. Esto es algo que simplemente no se observa en el análisis llevado a cabo por su despacho en el Oficio 12958 y que nuevamente demuestra que la obviedad de la invención se basó en un evidente análisis en retrospectiva.

En tercer lugar, esperar que un experto en la materia hubiese llevado a cabo múltiples experimentos evaluando **todos los posibles compuestos** que existen en **D3 y D1** sin una enseñanza específica que lo hubiera llevado a la combinación específica de las características previamente mencionadas en las posiciones A-D del compuesto de fórmula IA ahora reivindicado no sustenta de ninguna manera una expectativa de éxito para llegar de manera obvia al compuesto reclamado. En este sentido, el experto en la materia se habría enfrentado a un número infinito de posibilidades de modificaciones de los compuestos de **D3 y D1** y no específicamente al compuesto de fórmula IA reclamado actualmente.

Deseamos resaltar también que, de acuerdo al instructivo de patentabilidad, *“uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente”*. Es claro entonces que a partir de las múltiples y potenciales modificaciones a los compuestos a partir de **D3 y D1**, la probabilidad razonable de éxito de llegar de forma obvia a la combinación específica de las características previamente mencionadas en las posiciones **A-D** del compuesto de fórmula IA ahora reclamado por un versado en la materia habría sido mínima, ya que contrario a lo expuesto por el examinador, **la combinación específica de las características en las posiciones A-D de los compuestos reclamados en la presente invención no son de ninguna manera predecibles o evidentes**.

Es más, no es posible prever el compuesto de fórmula IA de esta solicitud a partir de la lectura del arte previo citado, **ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención**. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia reclamada en la presente invención.

Así las cosas, es más que evidente que el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar *“posible de alcanzar”*, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, **las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo**. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de **D3 y D1**, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia modificada y aquí reclamada, ni podría esperar que ésta presentase los efectos que reviste y que se han discutido anteriormente.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, implica una actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

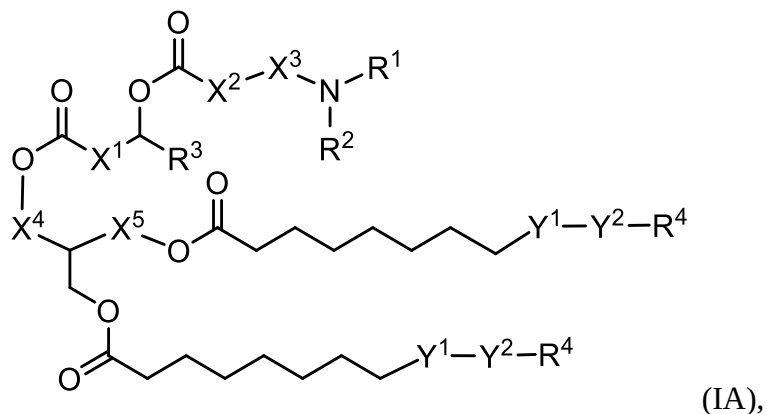
- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de la Fórmula IA o una sal del mismo:



en el que, independientemente para cada aparición,

X¹ es alquileo C₂₋₃;

X² se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace;

X³ es alquileno C₂₋₄;

X⁴ es alquileno C₁ o un enlace;

X⁵ es alquileno C₁ o un enlace;

R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y R¹ forman un anillo de 4 miembros, de 5 miembros, o de 6 miembros;

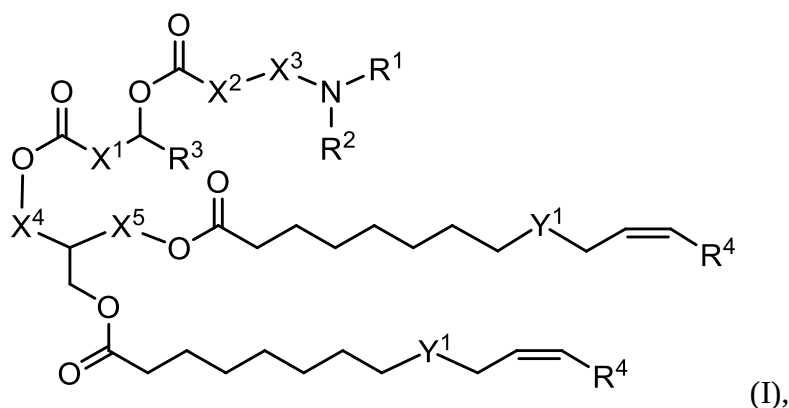
$$Y^1 \text{ es-CH=CH-};$$

Y² se selecciona de -CH₂-CH=CH- y alquileo C₃-C₄;

R³ se selecciona de H, cicloalquilo C₅₋₇, alquenilo C₈₋₁₀, y alquilo C₃₋₁₈; y

R⁴ es alquilo C₄₋₈.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo:



en el que, independientemente para cada ocurrencia,

X¹ es alquileo C₂₋₃;

X² se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace;

X³ es alquileo C₂₋₄,

X⁴ es alquileo C₁ o un enlace;

X⁵ es alquileo C₁ o un enlace;

R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y R¹ forman un anillo de 5 miembros o 6 miembros;

Y¹ es-CH=CH-;

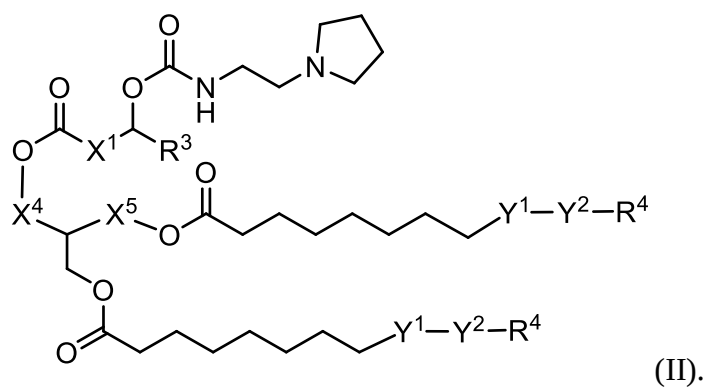
R³ se selecciona de H, cicloalquilo C₅₋₇, y alquilo C₃₋₁₈; y

R⁴ es alquilo C₄₋₇.

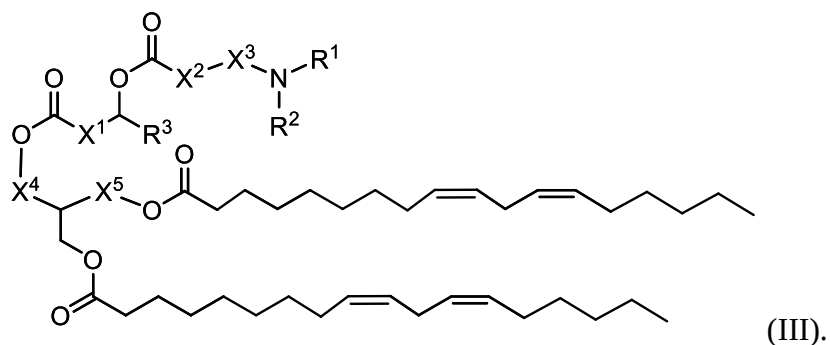
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que X¹ es alquileo C₂.
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que X¹ es alquileo C₃ lineal.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que X¹ es alquileo C₃ ramificado.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X² es NH.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que X² es O.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que X² es NMe.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que X² es un enlace.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X³ es alquileo C₂₋₃.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que X^3 es alquileno C_{3-4} .
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 4 miembros.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 5 miembros.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 6 miembros.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{8-16} lineal.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{7-12} lineal.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{7-9} lineal.
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R^3 es alquilo C_{3-6} lineal.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R^3 es alquilo C_{6-10} ramificado.
20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R^3 es cicloalquilo C_{5-7} .
21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R^3 es cicloalquilo C_6 .
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R^3 es alqueno C_{8-10} .
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R^3 es H.

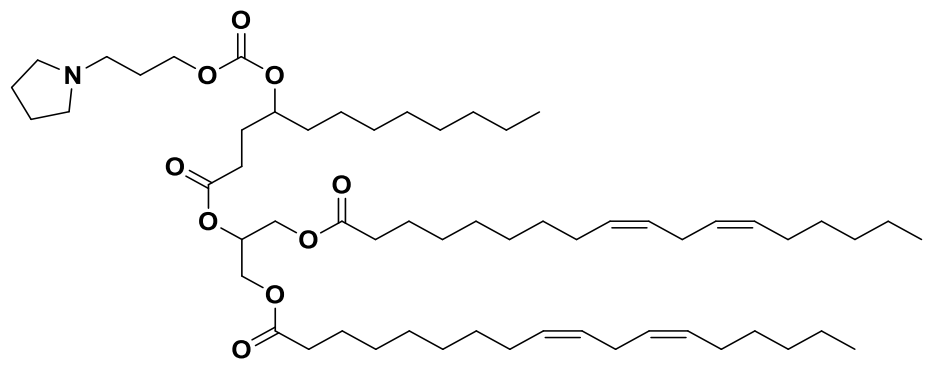
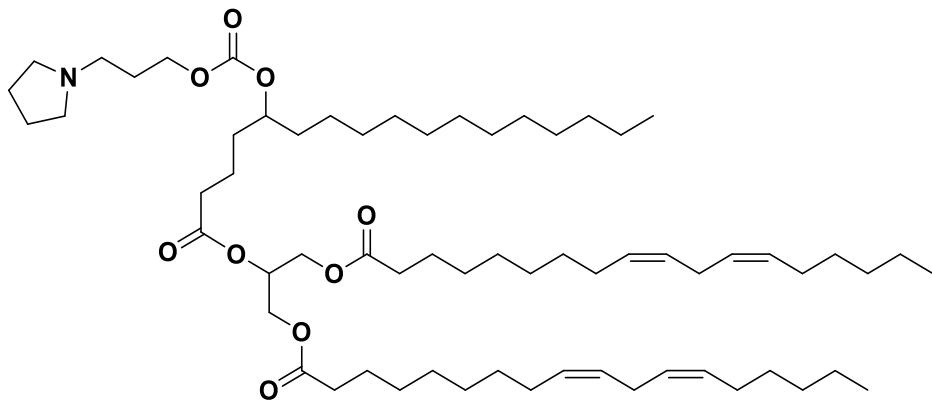
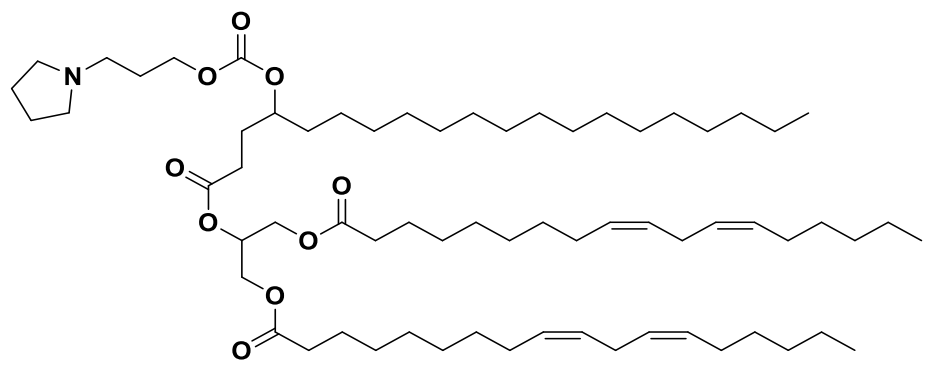
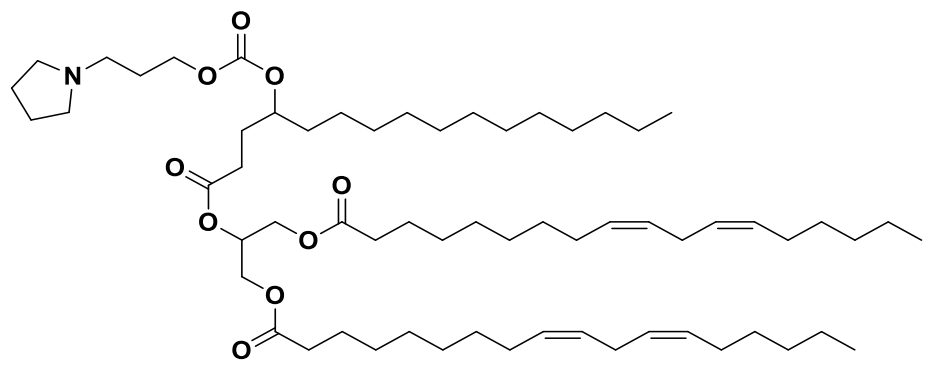
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^4 es alquilo C_{5-6} lineal.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^4 es un enlace.
26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^5 es alquileno C_1 .
27. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^2-R^4 es $-CH_2-CH=CH-R^4$.
28. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^2 es alquileno C_3 lineal.
29. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal del mismo:

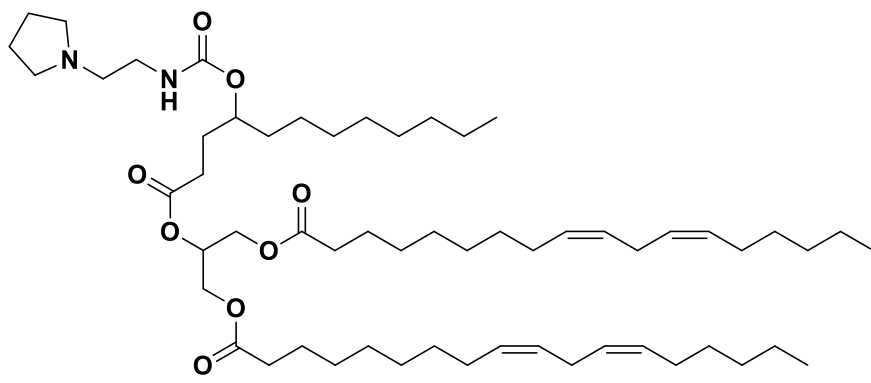
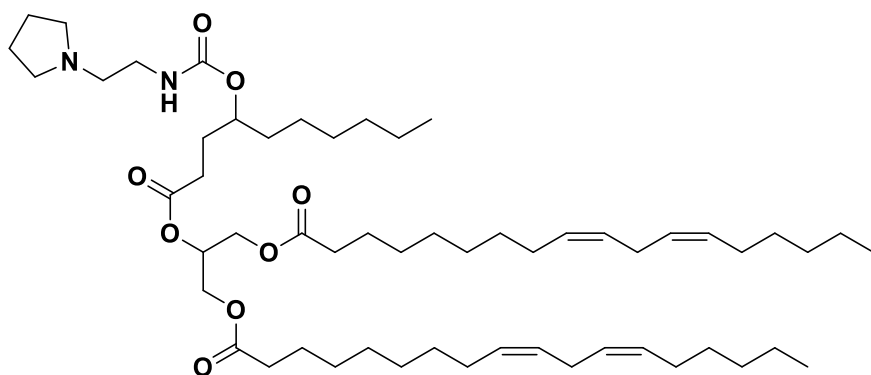
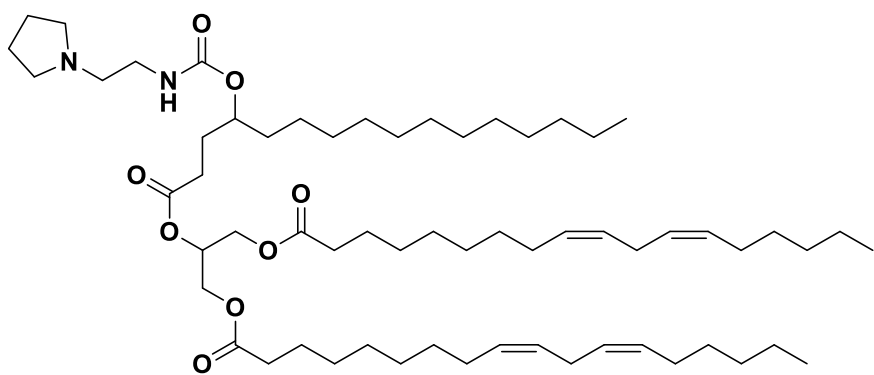
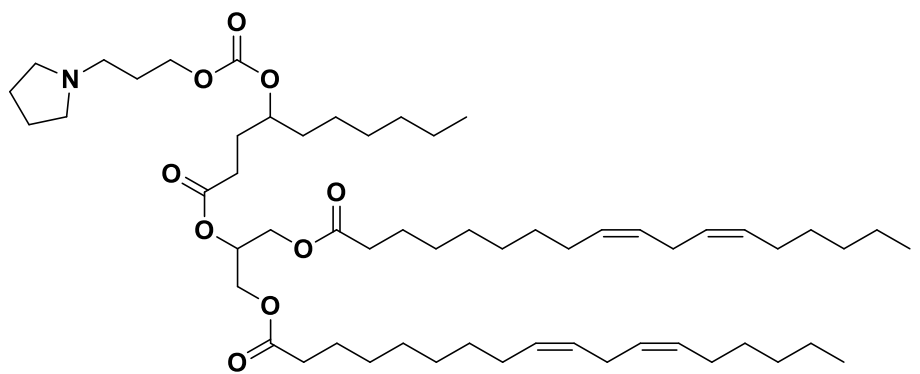


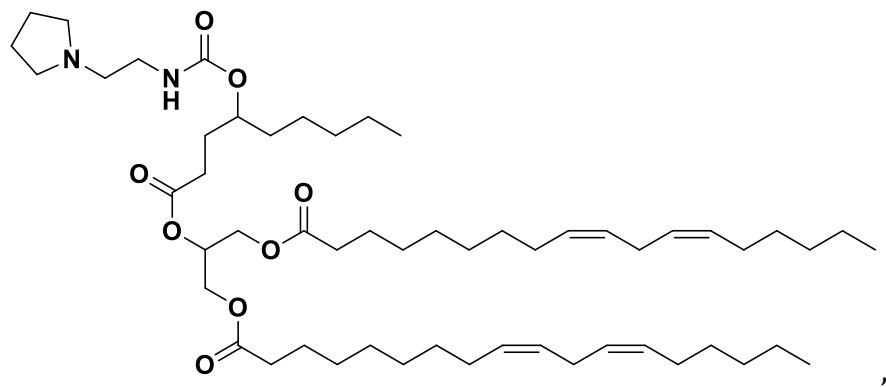
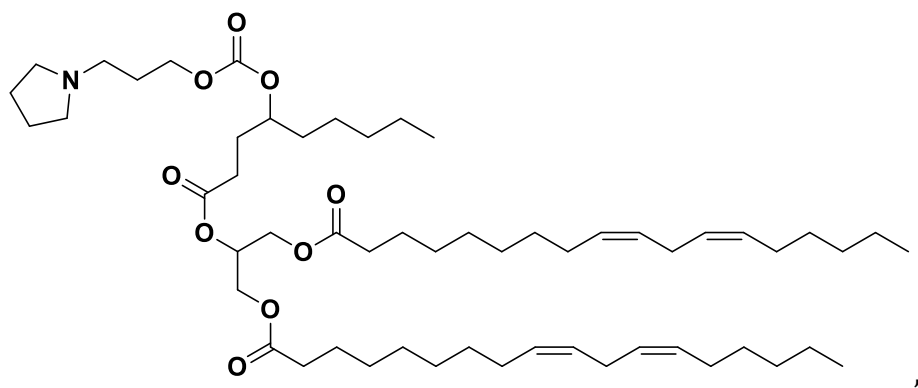
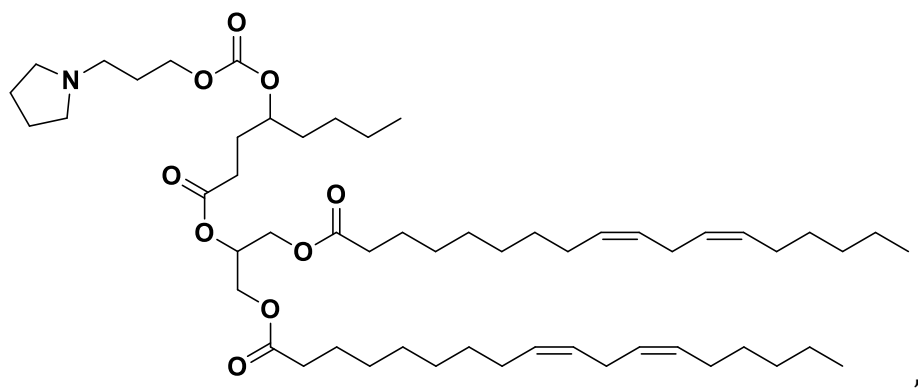
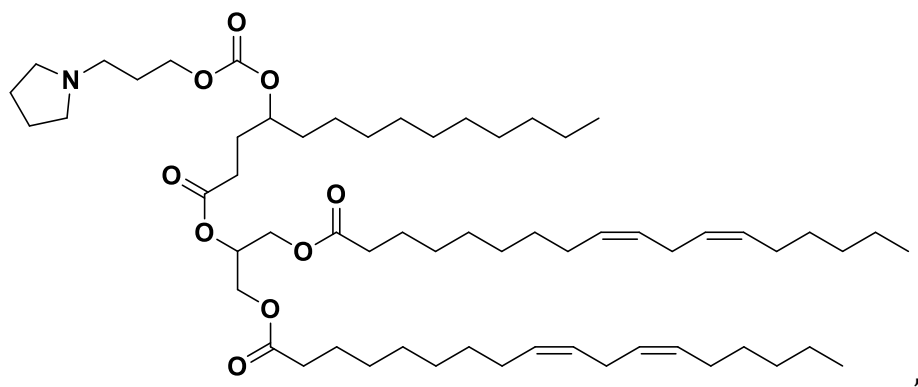
30. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal del mismo:

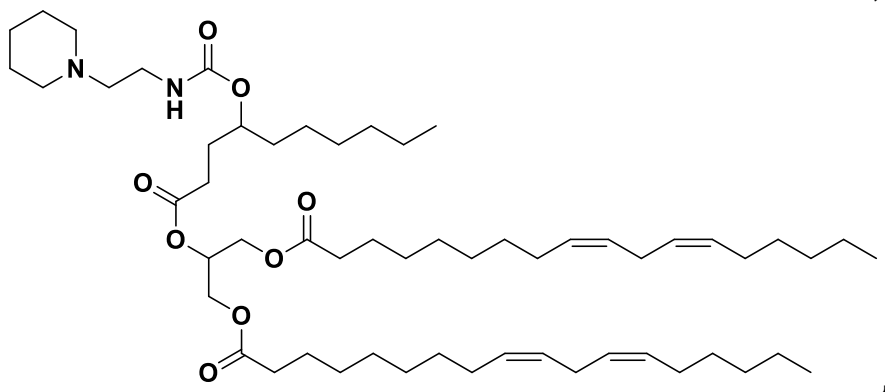
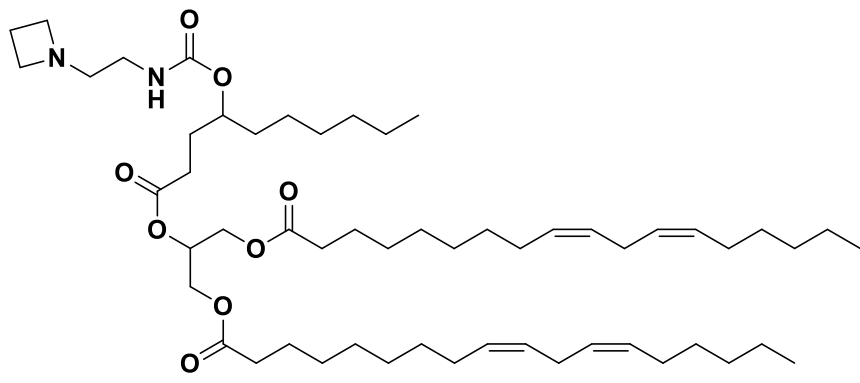
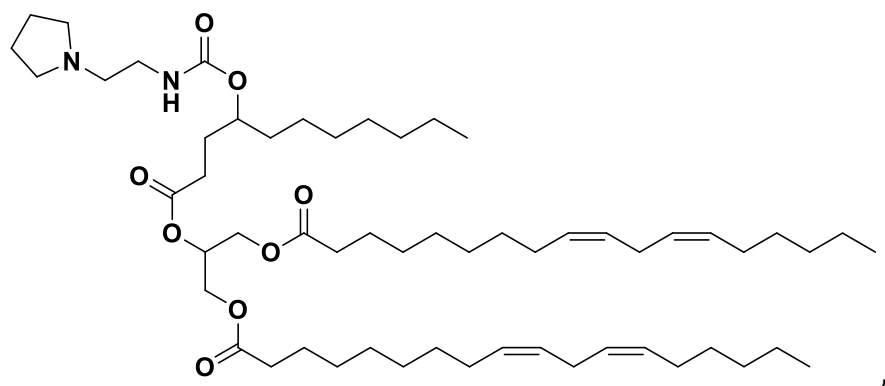
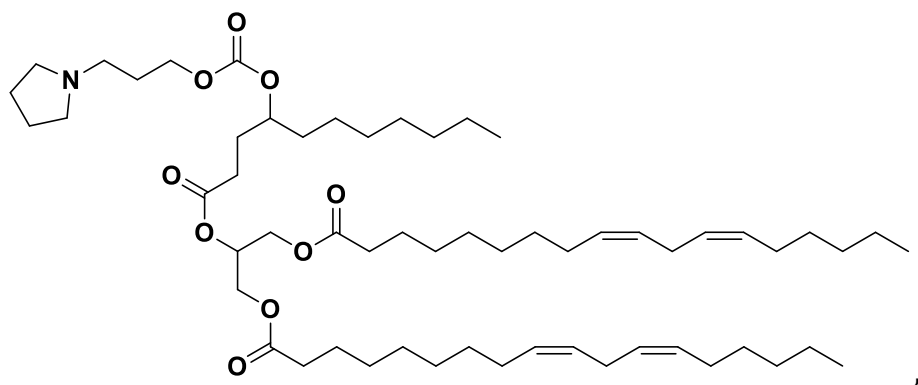


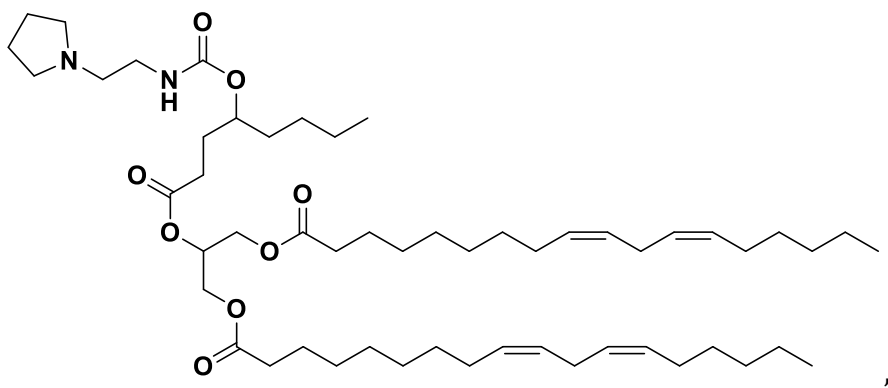
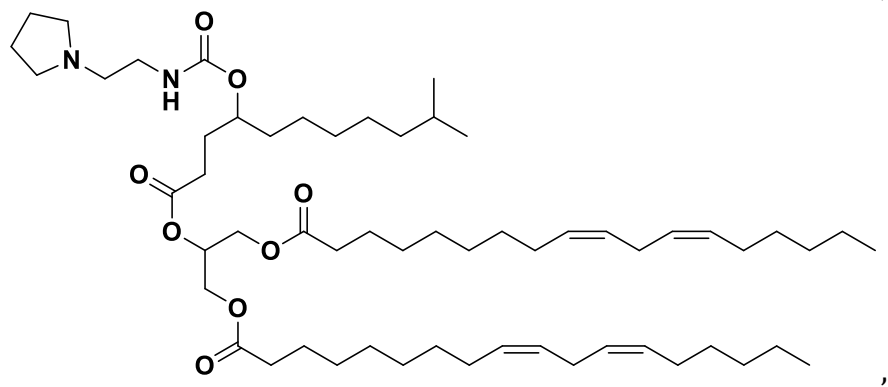
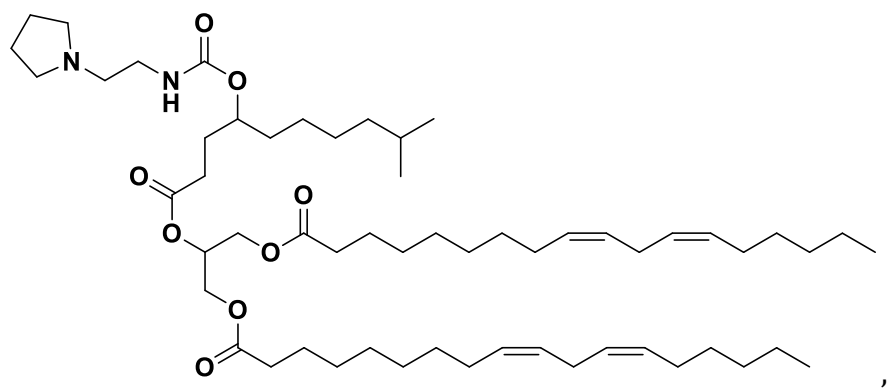
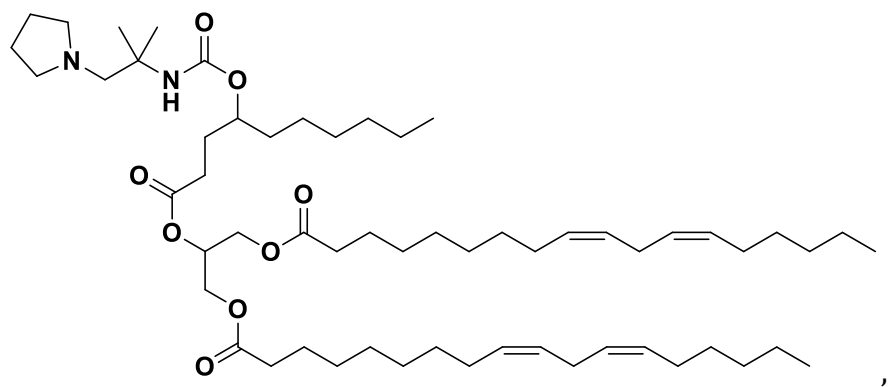
31. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

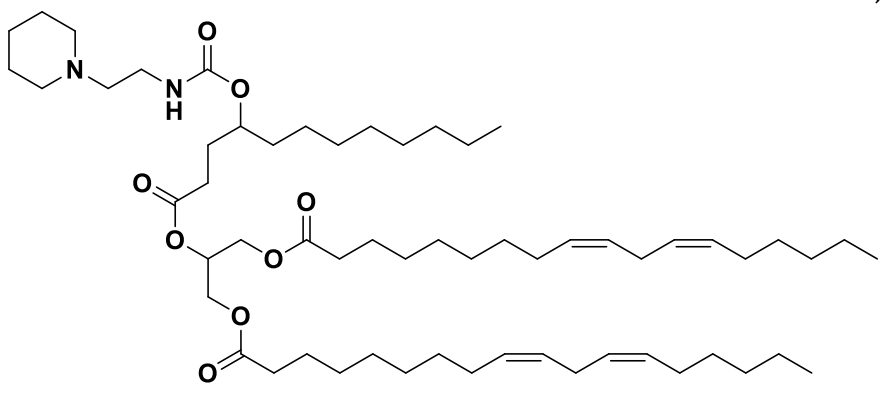
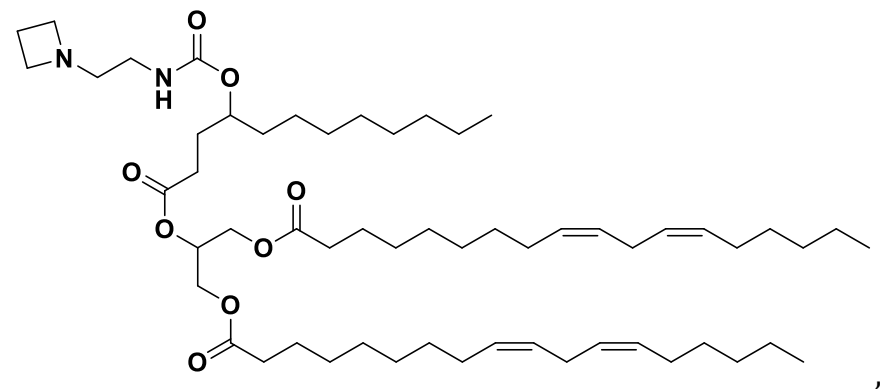
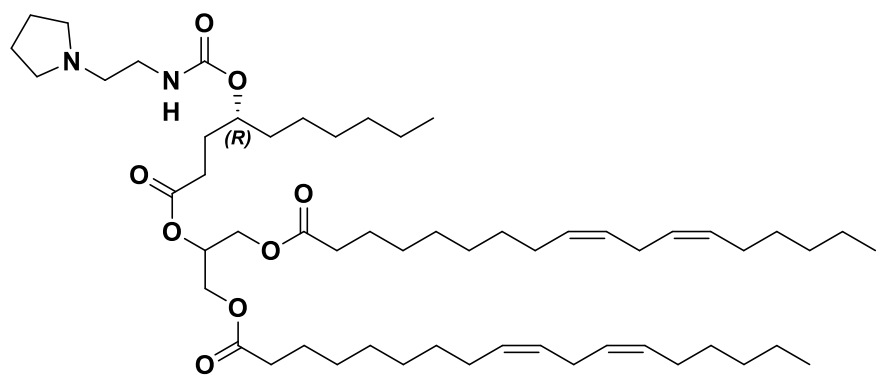
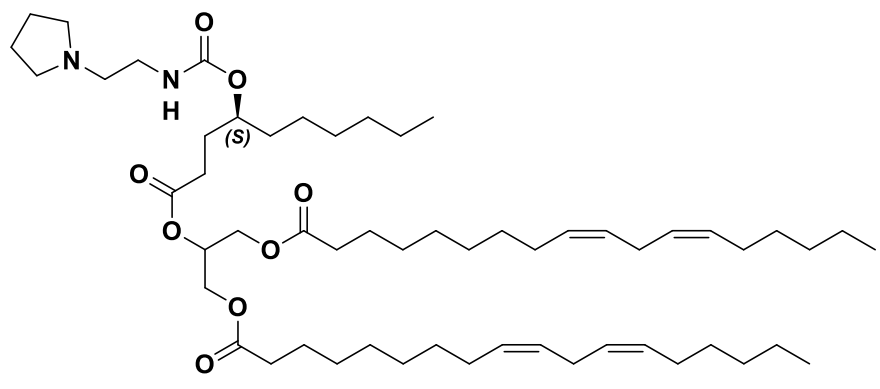


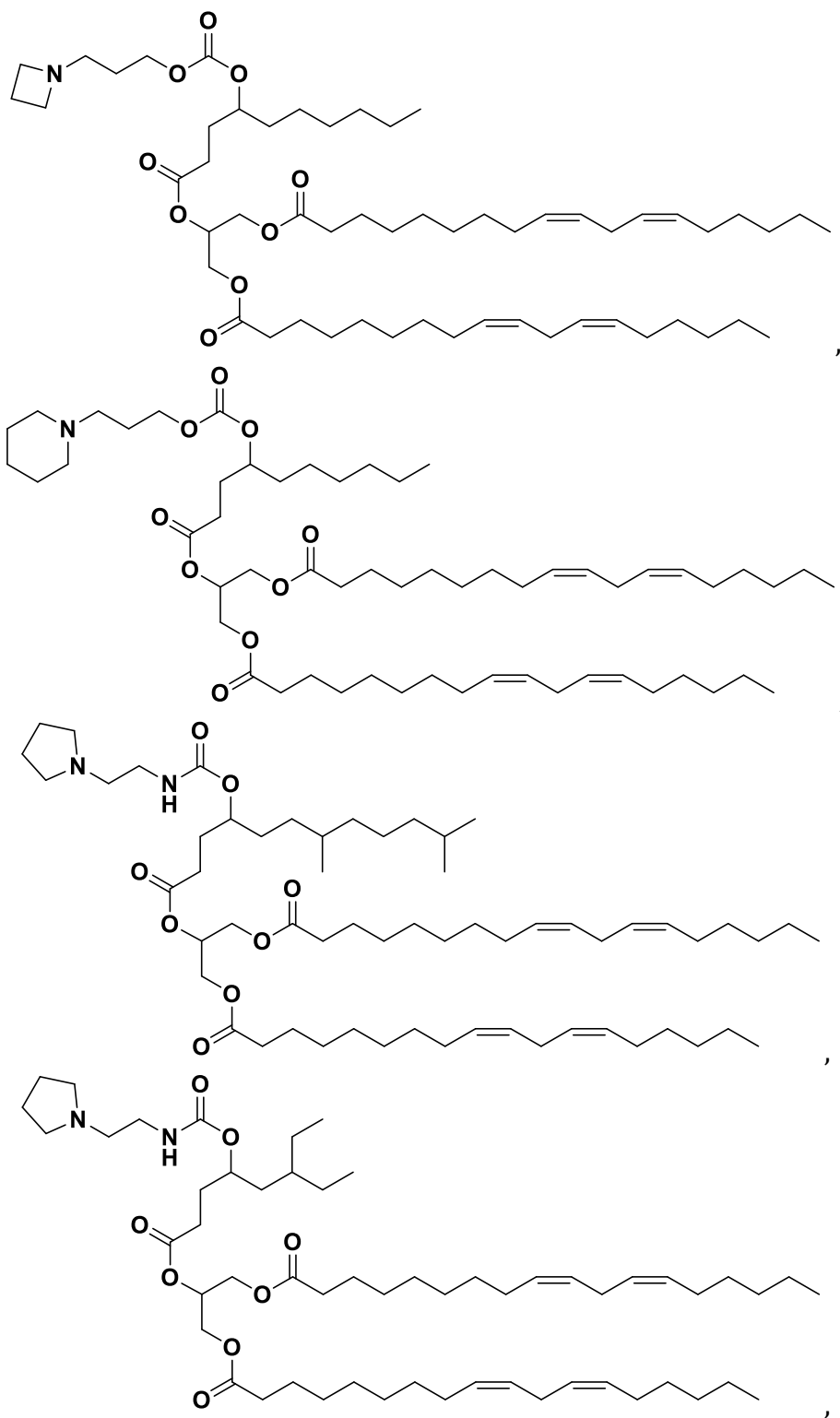


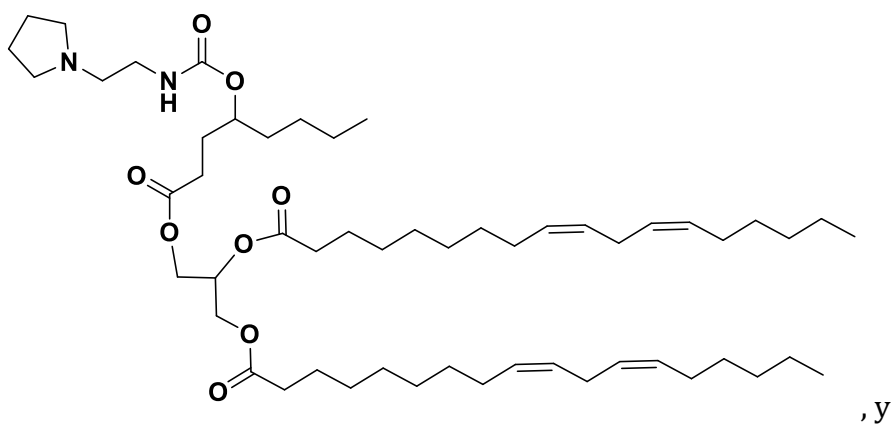
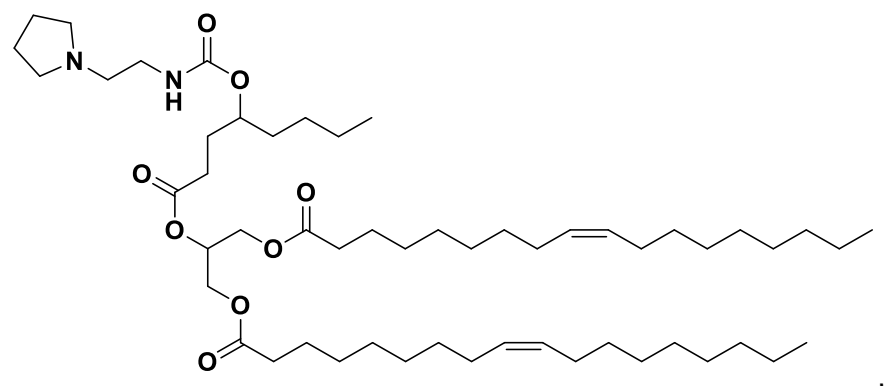
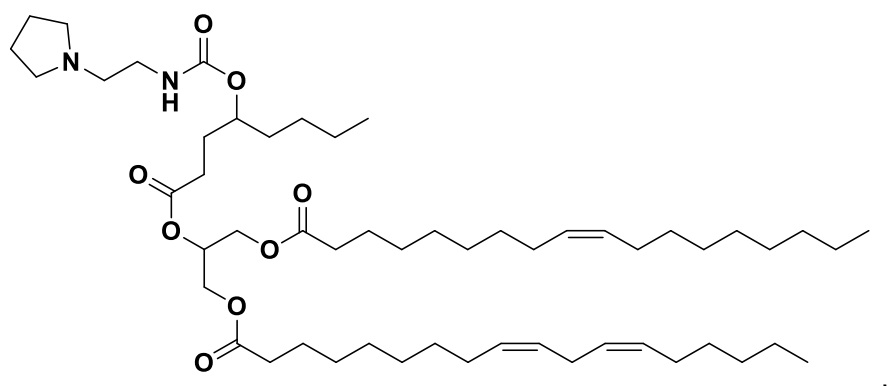
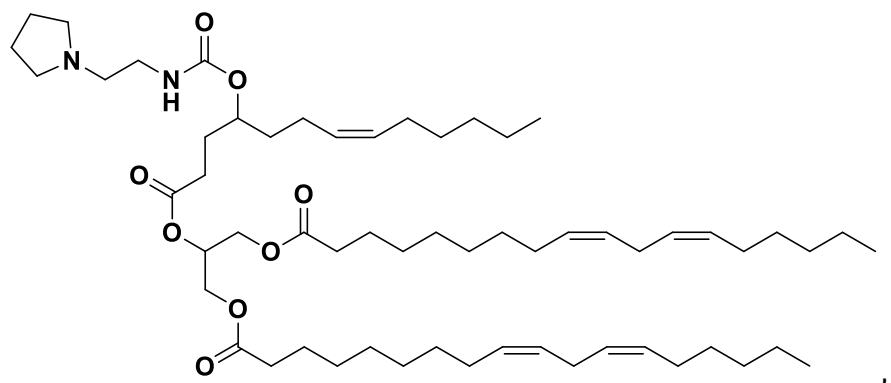


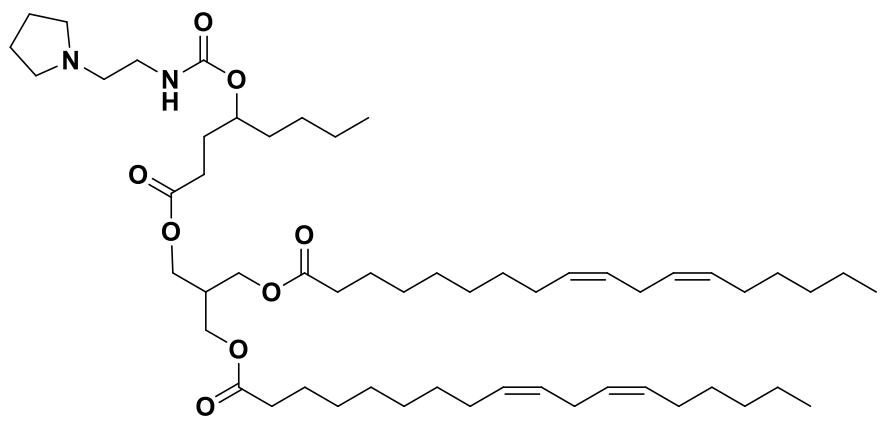






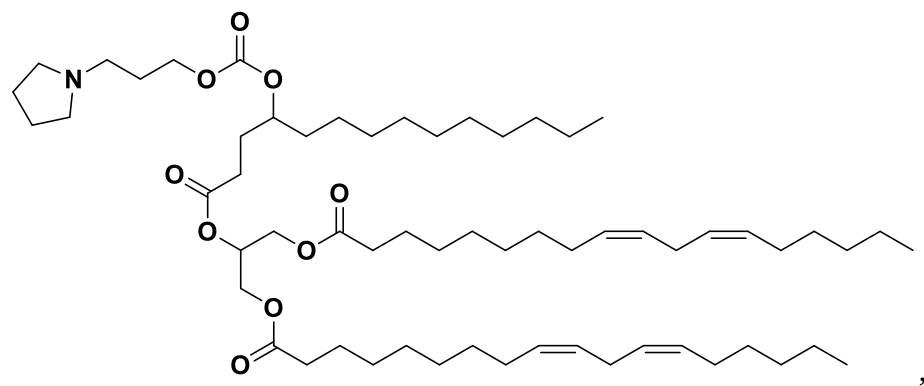
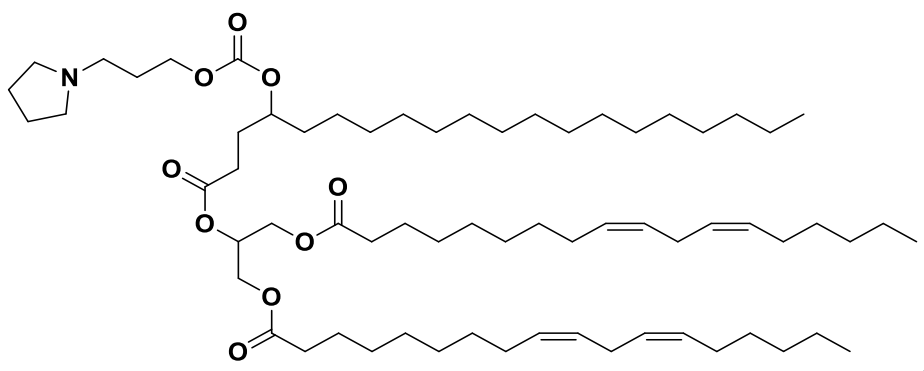


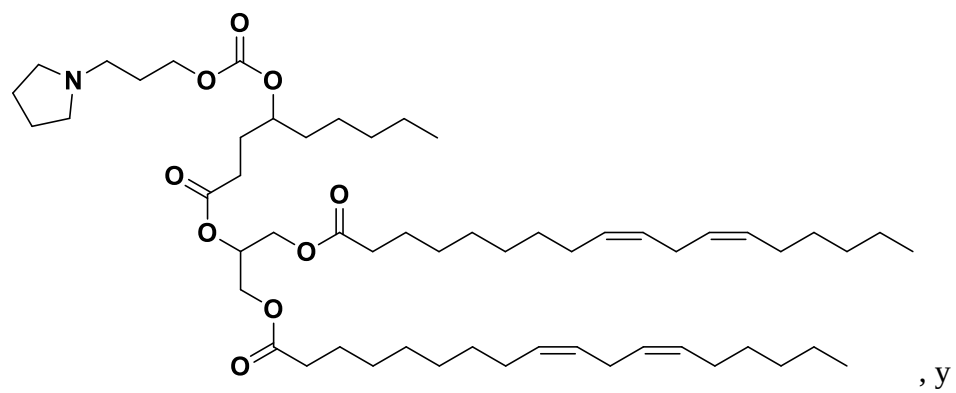
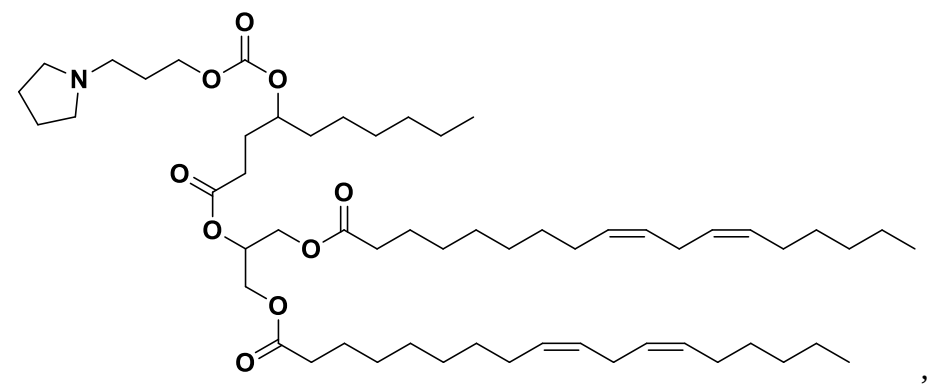
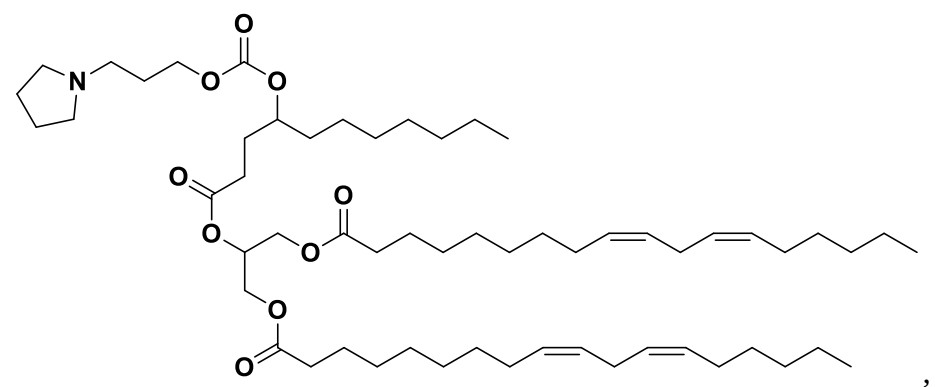
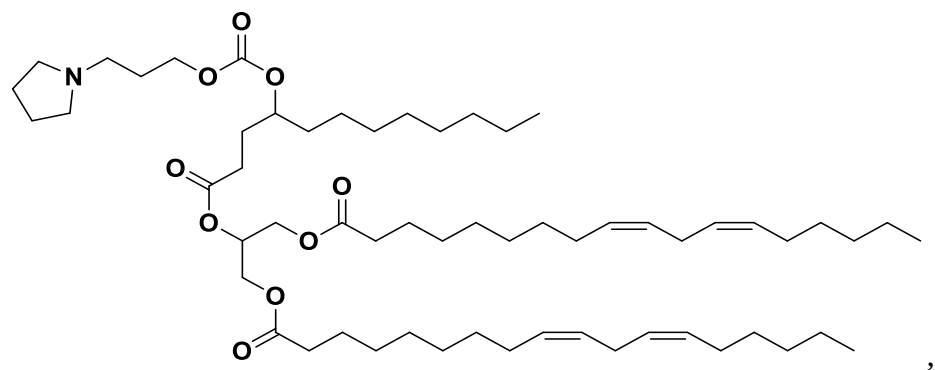


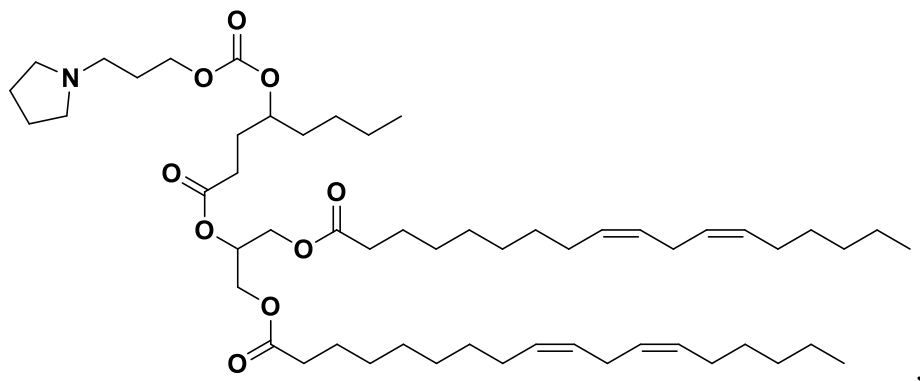


o una sal de los mismos.

32. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

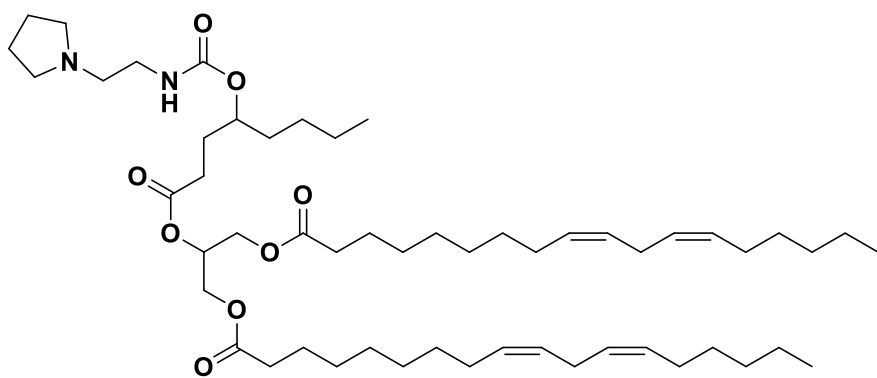






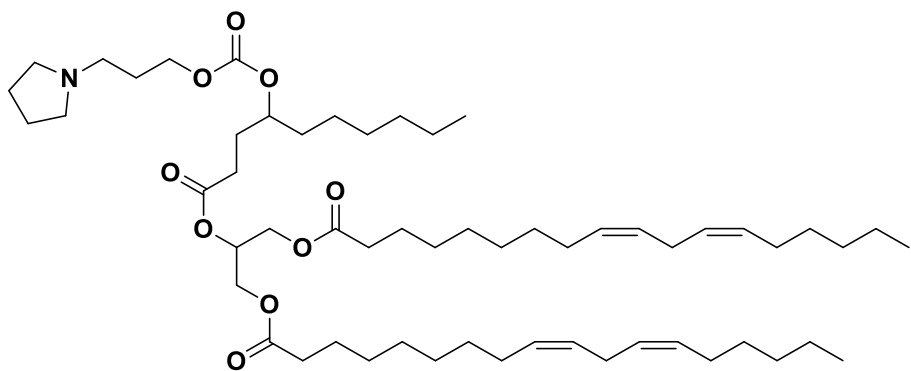
o una sal de los mismos.

33. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



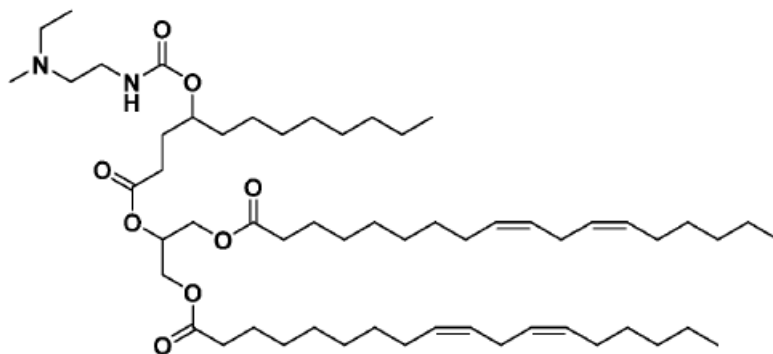
o una sal del mismo.

34. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal del mismo.

35. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal del mismo.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

37. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes;

un lípido auxiliar seleccionado entre colesterol, 5-heptadecilresorcinol y hemisuccinato de colesterol;

un lípido neutro seleccionado entre dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfocolina (DOPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), fosfatidilcolina (PLPC), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DAPC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilcolina de huevo (EPC), dilauroilfosfatidilcolina (DLPC), -miristoil-2-palmitoil fosfatidilcolina (MPPC), 1-palmitoil-2-miristoil fosfatidilcolina (PMPC), 1-palmitoil-2-estearoil fosfatidilcolina (PSPC), 1,2-diaracidoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DBPC), 1-estearoil-2-palmitoil fosfatidilcolina (SPPC), 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DEPC), palmitoiloleoil fosfatidilcolina (POPC), lisofosfatidil colina, dioleoil fosfatidiletanolamina (DOPE), dilinoleoilfosfatidilcolina diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), dimiristoil fosfatidiletanolamina (DMPE), dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), palmitoiloleoil fosfatidiletanolamina (POPE), y lisofosfatidiletanolamina y combinaciones de estos; y

un lípido PEG seleccionado entre PEG-dilauroilglicerol, PEG-dimiristoilglicerol (PEG-DMG), PEG-dipalmitoilglicerol, PEG-distearoilglicerol (PEG-DSPE), PEG-dilauroilglicamida, PEG-dimiristolglicamida, PEG-dipalmitoilglicamida, y PEG-distearoilglicamida, PEG-colesterol (1-[8'-

(Colest-5-en-3[beta]-oxi)carboxamido-3',6'-dioxaoctanil]carbamoil-[omega]-metil-poli(etilenglicol), PEG-DMB (éter de 3,4-ditetradecoxilbencil-[omega]-metil-poli(etilenglicol)), PEG2k-DMG (1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000]), PEG2k-DSPE (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000]), PEG2k-DSG (1,2-distearoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol), PEG2k-DMA (poli(etilenglicol)-2000-dimetacrilato), y PEG2k-DSA (1,2-disteariloxipropil-3-amina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000]).

38. La composición de la reivindicación 37, en la que la composición es una composición de nanopartículas de lípidos (LNP).