



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 10 de junio de 2020 con el N° NC2020/0007046, por UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PLATAFORMAS DE ENTREGA CRISPR OBJETIVO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/060126 del 9 de noviembre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 902 el 31 de agosto de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0007046 el 26 de agosto de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 13 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0007046 el 26 de agosto de 2024 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención



Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar secuencias mejoradas de Cas9s y sgARN que puedan proporcionar una edición específica y precisa de una gama más amplia de sitios objetivo, especialmente cuando se combinan con plataformas confiables de entrega de ácido nucleico.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* (Nme) Cas9 que comprende una región truncada de repetición:anti-repetición y una región truncada de vástago 2 con respecto a un sgRNA Nme de 145 nucleótidos, en donde los nucleótidos 25-76 son una región repetición:anti-repetición y los nucleótidos 102- 143 son una región de vástago 2, en donde el ARNsg tiene una longitud de secuencia seleccionada del grupo que consiste en 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona *“Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de Neisseria meningitidis (Nme) Cas9 que comprende una región repetición de crARN truncada: antirepetición tracrARN y una región truncada de vástago 2 tracrARN, en donde la región de vástago 2 comprende al menos ocho (8) nucleótidos 3'- termina”*, pero no menciona todas las características técnicas esenciales de sgARN como es el caso de las SEQ ID NO. De esta forma, cualquier sgARN que tenga una región de vástago 2 de al menos 8 nucleótidos da lugar a un sinnúmero de sgARN que no han sido explorados por el solicitante y que no encuentran sustento en la descripción. Tampoco cualquier secuencia de sgARN con cualquier truncamiento en las regiones mencionadas permite definir el sgARN reclamado. La reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del sgARN reclamado.

La reivindicación 9 no es clara y carece de sustento porque menciona *“en donde la región espaciadora truncada tiene una longitud de 17-23 nucleótidos”*, pero no menciona la secuencia de dicha región espaciadora y esto daría lugar a sgARN que no encuentran sustento en la descripción. Además, carecen de sustento porque no se evidencia en la

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

descripción que se desarrollen sgARNs con una región espaciadora truncada con una longitud de las que abarcarían el rango 17 a 23 nucleótidos, puesto que, solo hay sustento para las longitudes de región espaciadora de 22, 23 o 24 nucleótidos.

La reivindicación 3 no es clara y carece de sustento porque menciona “*Un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de Neisseria meningitidis Cas9 que comprende una región repetición de crARN truncada: anti-repetición de tracrARN y una región de vástago 2 truncadas*”, pero no menciona todas las características técnicas esenciales del sgARN, el SEQ ID NO correspondiente de cada sgARN ni a dónde se realizan específicamente los truncamientos. Además, cualquier sgARN que tenga una región de vástago 2 de al menos 8 nucleótidos da lugar a un sinnúmero de sgARN que no han sido explorados por el solicitante y que no encuentran sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 10 a 13 no son claras y carecen de sustento porque mencionan “*tiene una longitud de secuencia seleccionada entre 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos*” o “*tiene una longitud de secuencia de 101 nucleótidos*”, pero no mencionan todas las características técnicas esenciales del sgARN como es el caso de las SEQ ID NO. De esta forma, cualquier sgARN de 99, 100, 101, 102, 103, 105, 107 o 111 nucleótidos sin ninguna otra especificación dan lugar a un sinnúmero de sgARN que no han sido explorados por el solicitante y que no encuentran sustento en la descripción.

Descripción

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

(...) e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y, (...)”

De acuerdo a lo anterior, esta Oficina informa que la descripción no es clara ni suficiente porque menciona una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende “*cualquier*” truncamiento en la región de repetición:anti-repetición y “*cualquier*” truncamiento en la región de vástago 2, pero no hay evidencia de que incluir un truncamiento de longitud indeterminada en dichas regiones permite obtener un sgARN funcional. Únicamente se evidencia una actividad de edición para ciertos constructos (ej. Constructos #11 y #13). Por lo tanto, una persona capacitada en la materia tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la invención

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

y, además, no son extrapolables los efectos técnicos a cualquier sgARN que comprenda cualquier truncamiento en las regiones mencionadas.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de noviembre de 2017, 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	US20160177278A1	“Cas9-DNA Targeting Unit Chimeras”	23 de junio de 2016
D2	Zhang, Y., et al. <i>Molecular cell,</i>	“DNase H Activity of <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9”	15 de octubre de 2015

D1¹ divulga una plataforma Cas9 derivada de *Neisseria meningitidis* para facilitar la precisión de edición de genes de nucleasa de sitio único dentro de un genoma humano, donde el sistema Cas9 comprende un sgARN de guía única que comprende una repetición truncada: región de antirepetición y está comprendido en un vector que cuenta con un promotor y el cual está comprendido dentro de un vector viral adenoasociado (Abstract, Reiv. 9, Párrs. [0019] y [0184] – [0187]).

D2² divulga un estudio de la actividad de DNasa H de Cas9 de *Neisseria meningitidis* y la importancia de las secuencias guías (sgARN) características en el sistema CRISPR CAS9 de tipo II-C, donde al introducir delecciones seriales de sgARN con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que Δ7nt no tiene defectos y los ARN Δ14nt y Δ22nt exhibieron defectos modestos, mientras que los sgARN Δ45nt, Δ57nt y Δ69nt fueron completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total (Δ14nt, Δ22nt) de la horquilla terminal, suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas delecciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

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.

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/9b/fa/63/bd2da932c982cd/US20160177278A1.pdf>

²Zhang, Y., et al. (2015). DNase H Activity of *Neisseria meningitidis* Cas9. *Molecular cell*, 60(2), 242–255. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609032/pdf/nihms727268.pdf>

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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 (Radicado NC2020/0007046 del 26 de agosto de 2024) se refiere a: “Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseriam meningitidis* (Nme) Cas9 que comprende una región repetición de crARN truncada : antirepetición tracrARN y una región truncada de vástago 2 tracrARN (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> (Nme) Cas9 que comprende	Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 que comprende (Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9’s RNA guides).
una región repetición de crARN truncada : antirepetición tracrARN y	Una repetición truncada: región anti-repetición (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9’s RNA guides).
una región truncada de vástago 2 tracrARN,	Donde el sgARN de guía única puede estar truncado en la región de vástago 2, donde el sgARN con una longitud total es de 145 nucleótidos (Fig. 7B, Pág. 8, sección - Limited tolerance for protospacer/PAM linker length variation for NmeCas9; Pág. 10, sección, Functional anatomy of NmeCas9’s RNA guides).
en donde la región de vástago 2 comprende al menos ocho (8) nucleótidos 3'- terminal	El sgARN comprende una región repetición:anti-repetición y una región de vástago 2, donde la región de vástago 2 comprende al menos 8 nucleótidos en 3'- terminal (eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3') (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9’s RNA guides).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una región repetición: anti-repetición truncada, donde para encontrar cuál era la región mínima de repeticiones se generaron truncamientos en esta región, incluso con la pérdida completa de la región repetición: anti-repetición (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9’s RNA guides). De esta forma, se logró confirmar que las deleciones y la eliminación completa de la región repetición: anti-repetición no afecta la funcionalidad del sgARN (Pág. 5, sección - Cleavage site selection and RNA guide requirements for ssDNA cleavage, Figs. 3B y 4A). Así mismo, la eliminación del tallo superior permite obtener sgARN completamente funcionales (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9’s RNA guides). D2 también divulga que el sgARN presenta una región espaciadora truncada y muestra que los sgARN guías tienen una longitud total de 145 nucleótidos (Pág. 8, sección - Limited tolerance for protospacer/PAM linker length variation for NmeCas9; Pág. 10, sección, Functional anatomy of NmeCas9’s RNA guides). Donde los truncamientos se



Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

realizan para la eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3' obteniendo sgARN con longitudes de 76, 88, 100, 123, 131 o 138 nucleótidos (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el sARN divulgado en D2, consiste en que el sgARN de la solicitud está truncado además en el vástago 2.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un vástago 2 truncado en el sgRNA que presenta la región repetición: anti-repetición truncada proporcione un sgARN con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un sgARN truncado que es completamente funcional ya había sido previsto en dicho documento (Figs. 3B, 4A y 7B). Adicionalmente, no está probado que cualquier sgARN de cualquier secuencia es funcional, puesto que, algunos no tienen actividad de escisión (Fig. 2, Constructo #3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el sgARN conocido en D2 con el fin de proporcionar otro sgARN alternativo?

Sin embargo, el incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgARN ya está divulgado en D2, que se refiere a un estudio de la actividad de DNasa H de Cas9 de *Neisseria meningitidis* y la importancia de las secuencias guías (sgARN) características en el sistema CRISPR CAS9 de tipo II-C, donde al truncar el vástago nexa (int2) se observaron defectos de escisión y al truncar el vástago superior no se detectó ningún efecto (Pág. 10, fig. 7B). Además, D2 divulga que al introducir delecciones seriales de sgARN con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que $\Delta 7nt$ no tiene defectos y los ARN $\Delta 14nt$ y $\Delta 22nt$ exhibieron defectos modestos, mientras que los sgARN $\Delta 45nt$, $\Delta 57nt$ y $\Delta 69nt$ fueron completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total ($\Delta 14nt$, $\Delta 22nt$) de la horquilla terminal suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas delecciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). D2 también menciona que la región espaciadora truncada puede tener una longitud de 24, 12, 8 o 4 nt (Fig. 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el truncamiento de vástago 2 como lo sugiere D2 en el sgARN que comprende una región repetición: antirepetición truncado de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2, 10 y 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al sgARN de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de 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 3 (Radicado

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

NC2020/0007046 del 26 de agosto de 2024) se refiere a: “Un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una región repetición de crARN truncada: anti-repetición de tracrARN y una región de vástago 2 truncada, en donde la región de vástago 2 comprende al menos ocho (8) nucleótidos 3'-terminal. (...)”. 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 vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 que comprende	Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única de <i>Neisseria meningitidis</i> que comprende (Párrs. [0019] y [0184] – [0187]). (Párr. [0407]).	Un vector de ácido nucleico que comprende un sistema Cas9 (Pág. 14, sección - Plasmid DNA Cleavage).
una región repetición de crARN truncada: anti-repetición de tracrARN y	Una repetición truncada: región anti-repetición (Reiv. 9).	Una repetición truncada: región anti-repetición o una región de vástago 2 truncada (Fig. 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
una región de vástago 2 truncada,	No menciona	Donde el sgARN de guía única puede estar truncado en la región de vástago 2, donde el sgARN con una longitud total es de 145 nucleótidos (Fig. 7B, Pág. 8, sección - Limited tolerance for protospacer/PAM linker length variation for NmeCas9; Pág. 10, sección, Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
en donde la región de vástago 2 comprende al menos ocho (8) nucleótidos 3'-terminal.	en donde la longitud de secuencia de sgARN comprende 20 nucleótidos (Reivs. 8 y 9, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]).	donde la región de vástago 2 comprende al menos 8 nucleótidos en 3'- terminal (Figs. 7A y 7B ; Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que porta un sistema de CRISPR-CAS9 de *Neisseria meningitidis* y el cual está dentro de un vector que comprende un promotor específico de hígado (Párrs. [0019], [0184] – [0187] y [0407]). Donde dicho vector comprende una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende una repetición truncada y la cual es una secuencia comprendida en un sistema Cas9 de *Neisseria meningitidis*, en donde la longitud de secuencia de sgARN comprende 20 nucleótidos (Reivs. 8 y 9, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]). Adicionalmente, D1 menciona que el sgARN forma un bucle R con una unidad de direccionamiento acoplada, para lo cual es clave la complementariedad entre un PAM

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

específico de la nucleasa Cas9 y un sitio objetivo (Párr. [0235], Fig. 52A), donde el sgARN está truncado y comprende 20 nucleótidos (Párr. [0018]). Donde el plásmido vírico comprende un promotor específico del hígado y el AAV es un serotipo AAV8 (Párr. 0407)). El sgARN es complementario a una región del sitio diana del gen de interés y el gen de interés puede ser *pcsk9* (Párrs. [0018] y [0407]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 el vector divulgado en D1, consiste en que el vástago 2 de la solicitud de la secuencia de sgARN está truncado y tiene al menos 8 nucleótidos.

No hay evidencia de que incluir el vástago 2 truncado y que comprenda al menos 8 nucleótidos específicamente proporcione un sgARN con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que sgARNs truncados ya habían sido previstos en dicho documento, los cuales permiten delecciones o inserciones en la secuencia blanco (Fig. 55, Párr. [0154]). Adicionalmente, no está probado que cualquier sgARN de cualquier secuencia es funcional, puesto que, algunos no tienen actividad de escisión (Fig. 2, Constructo #3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector conocido en D1 con el fin de proporcionar otro vector alternativo?

Sin embargo, el incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgARN donde dicha región tiene al menos 8 nucleótidos ya está divulgado en D2, que se refiere a un estudio de la actividad de DNasa H de Cas9 de *Neisseria meningitidis* y la importancia de las secuencias guías (sgARN) características en el sistema CRISPR CAS9 de tipo II-C, donde al truncar el vástago nexa (int2) se observaron defectos de escisión y al truncar el vástago superior no se detectó ningún efecto (Pág. 10, Fig. 7B). Además, D2 divulga que al introducir delecciones seriales de sgARN con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que $\Delta 7nt$ no tiene defectos y los ARN $\Delta 14nt$ y $\Delta 22nt$ exhibieron defectos modestos, mientras que los sgARN $\Delta 45nt$, $\Delta 57nt$ y $\Delta 69nt$ fueron completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total ($\Delta 14nt$, $\Delta 22nt$) de la horquilla terminal suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas delecciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Donde los truncamientos se realizan para la eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3' obteniendo un sgARN con longitudes de 76, 88, 100, 123, 131 o 138 nucleótidos (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un truncamiento del vástago 2 de la secuencia de sgARN como lo sugiere D2 en el vector de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Las reivindicaciones dependientes 4 a 9, 12 y 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta a los argumentos respecto a la claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“Con respecto a la supuesta falta de claridad de las Reivindicaciones 1 y 3, en primer lugar con el único objetivo de facilitar el trámite, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se han revertido estas longitudes de secuencia ejemplares al estado de reivindicación dependiente tal como se presentaron (por ejemplo, nuevas Reivindicaciones 10 a 13) y al mismo tiempo, esta característica se canceló en las Reivindicaciones 1 y 3, por lo que considera superada la objeción y le solicito respetuosamente al Examinador que esta sea retirada.*

No obstante y sin perjuicio de lo anterior, respetuosamente discrepo de la opinión del Despacho y me permito señalar que las longitudes de secuencias citadas son meramente ejemplares y no elementos esenciales de la invención. Con lo cual, me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste (...)

En relación con la sugerencia de adicionar la materia reclamada en la Reivindicación 2 en la Reivindicación 1, respetuosamente me permito señalar que el Despacho, no ha proporcionado motivos técnicos suficientes para alegar que la materia de la Reivindicación 2 sea considerada esencial. Particularmente, el Capítulo Descriptivo no proporciona ninguna enseñanza, o sugerencia que respalde la afirmación del Despacho. De hecho, la Reivindicación 1 abarca cualquier longitud de espaciador por el término de transición de "que comprende", ya sea truncado o no. En particular, las regiones espaciadoras son bien conocidas en la técnica por ser al menos parcialmente complementarias a una región genómica dirigida a Cas9 y se ha informado que tienen varias longitudes, particularmente en la página 39 líneas 5 a 10 del Capítulo Descriptivo se señala que: (...)

En consecuencia, resultaría claro para cualquier persona medianamente versada en la materia a partir de los conocimientos aportados por el Capítulo Descriptivo, y sus conocimientos en el área técnica que un espaciador truncado no es esencial para la función del ARNsg. Por lo tanto, acoger la sugerencia del Despacho solamente resultaría en una limitación excesiva y arbitraria del alcance de protección al que el inventor tiene derecho”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0007046 el 26 de agosto de 2024 no cumple con los requisitos de claridad y sustento de acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486. En primer lugar, llama la atención que la reivindicación independiente no presenta todas las características técnicas esenciales del sgARN

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

reclamado, puesto que no incluye cuántos y cuáles nucleótidos se truncan en las regiones repetición: anti-repetición y en la región de vástago 2, de tal forma que el mismo sea funcional. Asimismo, no reclama de manera inequívoca el sgARN, dado que los mismos tienen una SEQ ID NO respectiva, la cual debería ser mencionada de acuerdo con lo establecido en el capítulo descriptivo.

En este sentido, ahora la reivindicación independiente retira la longitud del sgARN y añade que la región de vástago dos comprende al menos 8 nucleótidos, lo cual daría lugar a un sinnúmero de sgARNs que no son explorados por el solicitante. En la misma dirección, no es posible determinar con certeza el alcance de la reivindicación, puesto que la expresión “al menos 8 nucleótidos” no es precisa y aunque la descripción menciona los sgARN específicos, esto no se evidencia en las reivindicaciones; además, la reivindicación independiente deber ser autosuficiente y mencionar todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada que le permitan a la persona capacitada llegar a la misma de manera inequívoca.

Pero este no es el caso, y de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo se evidencia que los nucleótidos que se truncan en la región repetición: anti-repetición no son cualquiera, sino que siempre son los mismos y algunos nucleótidos específicos de la región central no se cortan (Fig. 2), por tanto, la reivindicación independiente debería indicar cuántos y cuáles nucleótidos se truncan en dicha región. Así mismo, en la región de vástago 2, hay una región central que comprende los nucleótidos UUCU, la cual no es truncada en ninguna de las modalidades, por tanto, debería también indicarse cuántos y cuáles nucleótidos se truncan en la reivindicación independiente. Por tanto, mencionar que el sgARN comprende al menos 8 nucleótidos en la región de vástago 2, no es una característica que permita definir la materia que se desea proteger.

Por su parte, el solicitante indica que la región espaciadora presentada en la reivindicación 2 no es una característica técnica esencial del sgARN reclamado y, por esto, no se incluye en la reivindicación independiente y no se indica cuáles son las secuencias de la región espaciadora y en cuántos y cuáles nucleótidos está truncada, aun así, en el capítulo descriptivo se divulga que dichas regiones cuentan con 22 a 24 nucleótidos que son de mayor eficiencia (Fig. 36C) y se hace alusión a que el rango de longitud de dicha secuencia espaciadora está entre 17 a 24 nucleótidos, pero en la reivindicación 2 se indica que la longitud es entre 17 a 23 nucleótidos y el solicitante en sus argumentos indica que secuencias espaciadoras de 24 nucleótidos son completamente funcionales, pero no menciona dicha longitud en las reivindicaciones.

El solicitante además adiciona que *“Finalmente, en relación con la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 9, respetuosamente difiero, en tanto y como se argumentó anteriormente la persona medianamente versada en la materia sabe, una secuencia espaciadora es al menos parcialmente complementaria a una secuencia genómica diana, por ejemplo, una secuencia de inserción de ADN viral. En consecuencia, la secuencia específica del espaciador es muy variable. Además, el Capítulo Descriptivo brinda soporte suficientemente completo para un espaciador que abarca un rango entre 17 y 23 nucleótidos: (...)”*

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

El Capítulo Descriptivo también proporciona evidencia de que se conocían en el área técnica, particularmente espaciadores de diecisiete (17) o dieciocho (18) nucleótidos: (...)

Adicionalmente, me permito nuevamente señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no únicamente para modalidades preferidas específicamente ilustradas en los ejemplos, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Por tanto, limitar la Reivindicación 9 solamente a la secuencia de la región espaciadora y una longitud específica, sería de nuevo una limitación excesiva e innecesaria, en vista de que el arte previo citado no es un arte previo cercano, tal como se demostrará más adelante.

En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva”.

Se aclara que, como ya se mencionó, no hay sustento para espaciadores de cualquier longitud entre 17 y 23 nucleótidos, dado que la descripción solo hace referencia para verdaderas modalidades de espaciadores, aquellos de longitud de 22, 23 o 24 nucleótidos, por tanto, no hay longitudes menores de 22 nucleótidos. Así las cosas, no pueden ser superadas las objeciones realizadas por falta de claridad y de sustento al respecto.

Por su parte, la reivindicación 3 actual reclama el vector de AAV que comprende el ácido nucleico que codifica el sgARN, pero no menciona todas las características técnicas esenciales de dicho sgARN, como se indicó previamente, además de la longitud del sgARN debería incluirse la secuencia, cuántos y cuáles nucleótidos son truncados en la región repetición: anti-repetición y en el vástago 2 para que el mismo siga siendo funcional. Así las cosas, tal y como está reclamada la materia en las reivindicaciones, puede interpretarse como que es posible truncar cualquier número indeterminado de nucleótidos en la región mencionada y que no importa cuáles son los nucleótidos que se eliminan, lo cual no concuerda con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Así mismo, en la descripción se divulgan unos números de secuencias de la invención, pero estos no se reclaman, además, no hay sustento para cualquier sgARN de 99, 100, 101, 102, 103, 105 y 107 nucleótidos sin ninguna otra especificación.

Respuesta a los argumentos respecto a las objeciones a la descripción

En cuanto a las objeciones realizadas a la descripción, el solicitante afirma que “De manera similar, me permito señalar que el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente soporte para el alcance reclamado en las reivindicaciones y es totalmente compatible con

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

este, de tal manera que cumple con el requisito de suficiencia establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486”.

En este caso, es importante mencionar que la descripción no cumple con lo requerido en el artículo 28 de la decisión 486, dado que, no es clara ni suficiente porque se reclama una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende “cualquier” truncamiento en la región de repetición: anti-repetición y “cualquier” truncamiento en la región de vástago 2, pero no hay evidencia de que incluir un truncamiento de longitud indeterminada en dichas regiones permite obtener un sgARN funcional. Así las cosas, una persona capacitada en la materia tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la invención y, además, no son extrapolables los efectos técnicos a cualquier sgARN que comprenda cualquier truncamiento en las regiones mencionadas o que comprenda una región de vástago 2 truncada y que comprenda “al menos” 8 nucleótidos. De esta forma, se reitera que únicamente se evidencia una actividad de edición para ciertos constructos (ej. Constructos #11 y #13).

Respuesta a los argumentos respecto a la falta de nivel inventivo de la materia

En cuanto, a las objeciones por la falta de nivel inventivo de la materia reclamada, el solicitante argumenta que *“El Despacho insiste que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de US20160177278A1 (D1) y del documento “DNase H Activity of Neisseria meningitidis Cas9” (D2) (...)*

En respuesta, llamo la atención a las modificaciones del Capítulo Reivindicatorio Modificado, particularmente, la Reivindicación 1 se modificó para ahora hacer referencia a una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de Neisseria meningitidis (Nme) Cas9 que comprende una región repetición de crARN truncada : antirepetición tracrARN y una región truncada de vástago 2 tracrARN, en donde la región de vástago 2 comprende al menos ocho (8) nucleótidos 3'- terminal.

Lo anterior encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, particularmente en “La región de crARN del sgARN se compone de una primera secuencia espaciadora de 24 nt, y una segunda secuencia de repetición de 24 nt que se empareja con una región 5' de anti-repetición tracrARN de 24 nt, formando así una región repetición: anti-repetición. La región tracrARN restante de 69 nt incluye la región del vástago 1 y la región del vástago 2. Figura 1.” (Líneas 6 a 10 página 39 del Capítulo Descriptivo, énfasis fuera del texto).

De forma adicional, también se ha modificado la Reivindicación 1 para aclarar que la región del vástago 2 “retiene al menos ocho (8) nucleótidos terminales 3’”. Lo que se aprecia en la parte superior de la Figura 2. (...)

Ahora bien, considerando las drásticas limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y las diferencias ya establecidas frente al arte previo citado, me permito reiterar los argumentos presentados en respuesta al tercer examen de fondo. D2 enseña delecciones de regiones individuales en el sgARN, no una combinación de diferentes delecciones como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

adjunto. De igual manera, D2 no proporciona motivación alguna para combinar las delecciones duales de sgARN como se describe en la presente solicitud.

Adicionalmente, contrario a la opinión del Despacho, la región truncada de vástago 2 de Nme sgARN de la presente solicitud tiene un efecto técnico relevante y muy significativo que es diferente de los sgARN divulgados en D2. En particular, el Despacho parece estar haciendo una interpretación incorrecta al comparar el sgARN de D2 que media la escisión del ADN monocatenario de Cas9 (lo que corresponde a una actividad similar a la ADNasa) con el del reclamado que media la escisión del ADN bicatenario de Cas9 (es decir, una actividad catalítica completa).

Como afirma el Despacho, D2 está relacionado con problemas relacionados con la actividad de la ADNasa H. Particularmente, D2 enseña que la actividad de la ADNasa H mediada por Nme Cas9 se limita a la escisión de ADN monocatenario y no requiere un ARNtracr: "En consecuencia, nos referimos a esta actividad de escisión de ADNss guiada por ARN, independiente de ARNtracr, como similar a ADNasa H". (D2, Zhang et al. pág 245 col 1 (mi traducción - énfasis añadido) (...)

Por tanto, me permito respetuosamente afirmar que el sgARN Nme reclamado requiere un ARNtracr funcional, aunque puede estar truncado, y funciona para escindir ADN bicatenario. Por otro lado, D2 proporciona enseñanzas y orientación de que un sgARN Nme no requiere un tracrRNA para escindir el ARN monocatenario. Así, dado que el objetivo de D2 de escindir ARN monocatenario difiere del aquí reclamado, una persona medianamente versada en la materia no tomaría este documento como punto de partida para lograr un objetivo diferente, como es escindir ARN bicatenario.

Adicionalmente, una comparación entre los datos de D2 y los de la presente solicitud muestran que el efecto de los truncamientos del vástago 2 no es mutuamente predecible entre la actividad de la ADNasa H de ADN monocatenario y la actividad de escisión del ADN de doble cadena. Por ejemplo, como señala el Despacho, el Constructo #3 de la solicitud, que tiene un truncamiento 3' de "GUCC" (por ejemplo, un truncamiento $\Delta 4$ 3' en el vástago 2) carece de actividad de escisión de ADN bicatenario. Sin embargo, D2 establece que un truncamiento $\Delta 7$ 3' del vástago 2 tiene actividad de ADNasa H completa y por tanto la persona medianamente versada entendería que se requieren truncamientos 3' más largos para inhibir la actividad de ADNasa H: (...)

Dado lo anterior, me permito señalar que nada en D2 podría guiar con alguna expectativa razonable de éxito de obtener la actividad biológica asociada a los sgARN reclamados, considerando que D2 presenta y resuelve un problema técnico completamente diferente, particularmente porque dicho documento y la presente solicitud presentan tecnologías diferentes con respecto a los sgARN de Nme Cas9 truncados. Es más, como una persona medianamente versada en la materia sabría, no es posible predecir las implicaciones que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes moléculas, incluso pequeñas diferencias, sobre la actividad biológica. De hecho, en el campo de la farmacia química, se sabe que existe un alto grado de imprevisibilidad, es decir, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, desde un cambio en la configuración

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

tridimensional de la molécula hasta las interacciones moleculares de la diana biológica con la molécula específica. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación directa y puntual de desarrollar los sgARN actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D2, haciendo que los mismos no resulten obvios.

En continuidad con lo anterior, es evidente que el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC) en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los sgARN aquí reclamados, que, como se ha demostrado a lo largo del trámite, no existen (...)

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de los sgARN aquí reclamados, es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. (...)

A lo largo del trámite, se han presentado argumentos suficientes para demostrar que D2 no revela un sgARN Nme que tenga tanto una región de repetición:antirrepetición truncada Y una región de vástago 2 truncada, es decir ambas regiones. D2 solo revela UNO o el OTRO. El Despacho ha fallado en aportar argumentos o evidencia, de cómo la persona medianamente versada en la materia combinaría las regiones antes mencionadas de la forma particular y específica realizada en el presente sgARN. Por ejemplo, el Despacho no ha señalado nada en D2 donde un constructo de sgARN que tenga un truncamiento del tallo superior y un truncamiento del extremo 3' tenga actividad funcional.

El Despacho, utiliza la argumentación de la motivación eventual de los truncamientos del vástago 2 "como lo sugiere D2", sin embargo ninguno de los truncamientos del vástago 2 de D2 (por ejemplo, los truncamientos del extremo 3') sugiere conservar al menos ocho (8) de los últimos nucleótidos del extremo 3'. Cada uno de los truncamientos del extremo 3' de D2 se hace progresivamente más largo, comenzando desde los últimos siete (7) nucleótidos terminales. (...)

Por lo tanto, D2 enseña "el tallo superior o los siete nucleótidos de la terminal 3'" en la alternativa, no ambos en el mismo sgARN. D2 nunca sugiere, predice ni enseña (implícita o explícitamente) truncamientos en una región duplicada de repetición:antirrepetición de sgARN Cas9 y la región del vástago 2, mucho menos con una expectativa razonable de éxito de que sería funcional. Por el contrario, a partir de las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a emplear un sgARN funcional con truncamientos duales porque los datos de D2 muestran claramente que la funcionalidad del sgARN disminuye a medida que aumenta el tamaño (longitud) del truncamiento terminal 3'. Además, es relevante señalar que los datos de D2 desmotivan cualquier truncamiento dual de este tipo porque a medida que aumenta el tamaño del truncamiento del vástago 2 terminal 3', la funcionalidad del sgARN disminuye progresivamente y finalmente desaparece: (...)

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Ahora bien, con respecto a la nueva Reivindicación 3, esta ahora hace referencia a un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de Neisseria meningitidis Cas9 que comprende una región repetición de crARN truncada: anti-repetición de tracrARN y una región de vástago 2 truncada, en donde la región de vástago 2 comprende al menos ocho (8) nucleótidos 3'-terminal.

Teniendo en cuenta la materia ahora reclamada, es relevante señalar que la Reivindicación 3 incorpora las mismas modificaciones y argumentos presentados para demostrar el nivel inventivo de la Reivindicación 1 frente a D2. Además, las enseñanzas combinadas de D1 y D2 no revelan, sugieren ni anticipan (implícita o explícitamente) ningún truncamiento de ARNsg terminal 3' que conserve los primeros ocho (8) nucleótidos, con o sin una región de repetición:antirepetición truncada que crearía, podría o debería crear con éxito un sgARN NmeCas9 funcional. De hecho, con base en el análisis anterior, D2 le enseña a una persona medianamente versada en la materia exactamente lo opuesto.

Adicionalmente, me permito señalar que el Despacho señala que los truncamientos del sgARN de D1 no están en la región del vástago 2, tampoco están en la región repetición:antirepetición. Sin embargo, aparentemente de nuevo el Despacho está haciendo una interpretación incorrecta de lo señalado por D1, cuando afirma que la Reivindicación 9 de D1 revela "una región repetida:antirepetición truncada". Sin embargo, me permito señalar que la reivindicación 9 de D1 dice: (...)

Es claramente evidente que el "elemento de secuencia guía" de D1 es una región sgARN que se encuentra 5' con respecto a la región de repetición de crARN que participa en la formación de la región de repetición:anti-repetición. Por tanto, es evidente que el "elemento de secuencia guía" de D1 se encuentra incluso más 5' con respecto a la región del vástago 2 terminal 3'. En este caso, el efecto técnico del elemento de secuencia guía truncada de D1 es muy diferente del efecto técnico de las regiones repetición de crARN truncada : antirepetición tracrARN y una región truncada de vástago 2 tracrARN de la presente solicitud. Esto se debe a que el elemento de secuencia guía (por ejemplo, la secuencia espaciadora) facilita la formación de bucle R con un sitio objetivo debido a su complementariedad de pares de bases, mientras que las regiones repetición:antirepetición y la región truncada del vástago 2 proporcionan orientación y soporte para la actividad de escisión de Cas9 (...)

En el presente caso, las dos condiciones se cumplen, toda vez que no hay enseñanzas en D1 ni D2 que guíen de manera obvia e inequívoca a una persona medianamente versada en la materia a las moléculas de sgARN reclamadas en la Reivindicación 1, o el AAV de la Reivindicación 3, ni mucho menos sugerencias que le permitan predecir de manera razonable los efectos técnicos específicos exhibidos (...)

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los sgARN aquí reclamados con sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos técnicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente”.

En respuesta a los argumentos presentados por el solicitante se indica que la falta de nivel inventivo continúa siendo pertinente para el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0007046 el 26 de agosto de 2024 como se indica previamente en esta resolución. El solicitante afirma que, no existe ninguna motivación para la persona normalmente versada en la materia frente a las enseñanzas de D2, puesto que este documento no presenta sgARNs con truncamientos simultáneos en la región repetición: anti-repetición y en el vástago 2, sin embargo, contrario a dicho argumento, debe mencionarse que D2 sí enseña que pueden realizarse truncamientos en las dos regiones (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides; Fig. 7A – ver Int1 y Δ7). Así las cosas, sí existe motivación para incluir truncamientos en la región de vástago 2 como lo enseña D2, en un sgARN que presenta truncamiento en la región repetición: anti-repetición como el que se indica en D2. Adicionalmente, en D2 se divulga que los truncamientos en la región repetición: anti-repetición permiten tener sgARN que son completamente funcionales y que no presentan ninguna afectación (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). De esta forma, resulta claro que dicho documento enseña que sgARN truncados en la región anti-repetición son completamente funcionales (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

Adicional a estas enseñanzas, D2 también divulga que se puede truncar la región de vástago 2 y cuando se muta con una delección de 7 nucleótidos en el mismo (Δ7nt) no tiene defectos y cuando se mutan los ARN Δ14nt y Δ22nt exhiben defectos modestos, de tal forma que podría obtenerse sgARNs completamente funcionales con pequeñas delecciones en el vástago 2 o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Por lo cual, una persona normalmente versada en la materia interesada en obtener sgARNs funcionales de menor longitud se vería motivada a truncar tanto la región de vástago 2 como la región de repetición: anti-repetición (ver Int1 en Fig. 7A), ya que las mismas no tienen un impacto en la capacidad de escisión del sgARN y conducen a ARN funcionales.

Tampoco se presenta en las reivindicaciones cuántos y cuáles nucleótidos en dichas regiones son los que se truncan, puesto que no parecen ser cualquiera, de hecho, no pueden extrapolarse los efectos técnicos a cualquier sgARN truncado en dichas regiones. Adicionalmente, tampoco puede reconocerse un efecto técnico para un sgARN que tiene cualquier truncamiento en la región repetición: anti-repetición, cualquier truncamiento en el vástago 2 y donde dicha región comprende al menos 8 nucleótidos.

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Particularmente, truncar la región de vástago 2 adicional a la región repetición: anti-repetición no proporciona algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un sgARN truncado que es completamente funcional ya había sido previsto en dicho documento (Figs. 3B, 4A y 7B). Así las cosas, cabe aclarar y reiterar que no todos los sgARN de la solicitud son funcionales, como se puede observar en los ejemplos presentados, algunos no tienen actividad de escisión, como es el caso del sgARN # 3 donde el porcentaje de lesión es 0, además hay sgARNs cuyo porcentaje de lesión es muy inferior al sgARN silvestre como es el caso de #6 con el 1% y #9 con el 2% (Fig. 2). Por tanto, no hay un efecto asociado a truncar cualquier región dentro del vástago 2 y la región repetición: anti-repetición, puesto que ya el documento D2 mencionaba que truncamientos en el vástago 2 podían conducir a sgARN completamente funcionales, algunos con defectos modestos en la actividad o algunos completamente defectuosos y mutaciones en la región repetición: anti-repetición conducen a sgARN completamente funcionales (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

En este sentido, el solicitante añade que, los efectos de truncar no son predecibles como lo indica las enseñanzas de D2, sin embargo, D2 sí sugiere que el sgARN soporta ciertos truncamientos sin que se pierda su actividad (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Por tanto, las enseñanzas de D2 le permiten a una persona normalmente versada en la materia llegar al sgARN reclamado en la reivindicación 1. Esto porque no todos los sgARN de la solicitud tienen el efecto reclamado. De hecho, en el capítulo descriptivo se evidencia que los nucleótidos que se truncan en la región repetición: anti-repetición no son cualquiera, sino que siempre son los mismos y algunos nucleótidos específicos de la región central no se cortan (Fig. 2), pero esto no es especificado en el capítulo reivindicatorio modificado. Así mismo, en la región de vástago 2, hay una región central que comprende los nucleótidos UUCU, la cual no es truncada en ninguna de las modalidades.

De esta forma, no es posible reconocer un efecto técnico a la amplitud de la materia reclamada, ya que, tal como lo demuestran las pruebas presentadas en la solicitud, no todos los sgARN truncados en las regiones de repetición: anti-repetición y vástago 2 son funcionales. Además, tampoco se le pueden atribuir efectos a cualquier sgARN con cualquier región espaciadora, puesto que una región espaciadora de cualquier longitud entre 17 a 23 nucleótidos no es explorada ni desarrollada por el solicitante.

De otra parte, estas enseñanzas también están divulgadas en D2, dado que la longitud total del sgARN es de 145 nt, pero cuando se realiza la delección de 45 nucleótidos resulta en un sgARN de 100 nucleótidos que es una de las longitudes que se reclaman en la solicitud, además, D2 divulga que la región espaciadora es de una longitud de 24, 12, 8 o 4 nucleótidos (Fig. 4).

En esta misma vía, la reivindicación 3 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y la combinación de dichos documentos llevaría a una persona normalmente versada a obtener la materia. De esta forma, D1 es el estado de la técnica

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que porta un sistema de CRISPR-CAS9 de *Neisseria meningitidis* y el cual está dentro de un vector que comprende un promotor específico de hígado (Párrs. [0019], [0184] – [0187] y [0407]). Donde dicho vector comprende una secuencia de sgARN que comprende una repetición truncada y en donde la longitud de secuencia de sgARN comprende 20 nucleótidos (Reivs. 8 y 9, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]). La única diferencia del vector divulgado en D1 con el de la solicitud, consiste en que el vástago 2 de la secuencia de sgARN está truncado. Pero, esta diferencia no permite evidenciar algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que sgARNs truncados ya habían sido previstos en dicho documento, los cuales permiten delecciones e inserciones en la secuencia blanco (Fig. 55, Párr. [0154]) y donde ese blanco podría ser el gen *pcsk9* (Párrs. [0018] y [0407]).

Además, como se explicó previamente, D2 ya enseña incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgARN (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Por lo cual, a la luz de las enseñanzas de D1 y D2, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un truncamiento del vástago 2 de la secuencia de sgARN como lo sugiere D2 en el plásmido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo que carece de nivel inventivo.

En este caso, debe mencionarse que durante los diferentes Oficios emitidos se le reiteró e insistió al solicitante acerca de mencionar todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada en la reivindicación independiente, que definen de manera inequívoca a los sgARN reclamados. Esto porque no es posible atribuir los efectos técnicos a cualquier sgARN con las longitudes mencionadas, cuando además en la descripción dichos compuestos tienen una SEQ ID NO: y se evidencia que no todos tienen los efectos reclamados, por lo cual no es procedente reconocer el nivel inventivo de la materia reclamada.

En este caso, el capítulo reivindicatorio modificado y presentado por el solicitante, no atiende la definición de la materia ni incluye las características técnicas esenciales, por lo cual, no cumple con los requisitos de claridad, sustento y nivel inventivo.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0007046 el 17 de febrero de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “PLATAFORMAS DE ENTREGA DE ARN DE GUÍA ÚNICA CRISPR TRUNCADO”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

Resolución N° 80856

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“PLATAFORMAS DE ENTREGA DE ARN DE GUÍA ÚNICA CRISPR TRUNCADO”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 19 de diciembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.12.19
17:02:17 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.