

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

**Referencia:** Expediente No. NC2021/0007320  
**Asunto:** Solicitud de patente de invención para: “SISTEMAS DE EDICIÓN GÉNICA PARA EDITAR UN GEN REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA (CFTR)”  
**Solicitante:** VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
**Fecha de solicitud:** 3 de junio de 2021

RESPUESTA A TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **3001**, emitido el 3 de marzo de 2025 y notificado el 4 de marzo de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

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

- En la Reivindicación 1 se limitaron los sitios diana del intrón 10 en el gen CFTR, así como las secuencias de nucleótidos asociadas a la tercera, cuarta y quinta secuencia.
- En la Reivindicación 18 se limitaron las secuencias de nucleótidos asociadas a la segunda, tercera y quinta secuencia, así como los sitios diana del intrón 10 en el gen CFTR.

Así las cosas, el nuevo Capítulo Reivindicatorio queda conformado por **23 Reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. MODIFICACIONES AL LISTADO DE SECUENCIAS

Con el objetivo de realizar ajustes formales, el Solicitante desea presentar también un **Listado de Secuencias Modificado**, toda vez que las secuencias del listado de secuencias original no coinciden con las de la Descripción. Por ejemplo, las SEQ ID NOs: 23 y 24 en el listado de secuencias no coinciden con las secuencias subrayadas en la Descripción en las páginas 63 a 65, designadas como brazos de homología dentro de la plantilla donante (SEQ ID NO: 338) para edición en el sitio diana 4262. Asimismo, las secuencias especificadas para otros sitios diana ejemplificados y reivindicados tampoco coinciden con las secuencias en el listado de secuencias. El listado de secuencias de reemplazo corrige las secuencias de ácidos nucleicos para que coincidan con las divulgadas en la solicitud. En consecuencia, el listado de secuencias de reemplazo no contiene ninguna materia nueva prohibida.

**III. ESTADO DE LA TÉCNICA**

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

| Nro. | Documento                                                  | Título                                                                                                                                | Fecha de publicación   |
|------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| D1   | EP3129485                                                  | <i>“Crispr/cas-related methods and compositions for treating cystic fibrosis”</i>                                                     | 15 de febrero de 2017  |
| D2   | Patrick T. H. et al.,<br><i>Journal of Cystic Fibrosis</i> | <i>“Gene editing &amp; stem cells”</i>                                                                                                | 9 de diciembre de 2017 |
| D3   | Bednarski C. et al.,<br><i>PLOS ONE</i>                    | <i>“Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model”</i> | 15 de agosto de 2016   |

**IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

El Examinador considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 23 carece de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Particularmente, el Examinador asegura que la persona medianamente versada en la materia, basándose en la enseñanzas de D2, estaría motivada a incluir el donante que comprende los exones 11-27 del gen CFTR fusionados como un único *“superexón”* precedido por un sitio aceptor de empalme y seguido por un sitio poli A en el sistema de edición génica para modificar un gen CFTR de D1, para así obtener de manera evidente las mismas características del sistema de edición génica de la Reivindicación 1 en trámite. De esta manera, se descartaría cualquier actividad inventiva por parte del Solicitante para la invención.

Adicionalmente, el Examinador afirma que la persona medianamente versada en la materia, basándose en la enseñanzas de D2, estaría motivada a incluir el donante que comprende

los exones 11-27 del gen CFTR fusionados como un único “superexón” en el método de edición génica para modificar un gen CFTR de D1, para así obtener de manera evidente las mismas características del método de la Reivindicación 15 en trámite. De esta manera, se descartaría cualquier actividad inventiva por parte del Solicitante para la invención.

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

En primer lugar, deseo señalar que, con el único objetivo de facilitar el trámite, se limitó drásticamente la Reivindicación 1 para reclamar únicamente los componentes del sistema de edición génica para la edición en los sitios diana 4262, 5041 y 5538 del exón 10, los cuales demostraron una mayor eficiencia que los otros sitios diana de la presente solicitud.

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

Lo anterior significa que, solo a partir de las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia tendría que afrontar múltiples modificaciones importantes para obtener el sistema de edición de genes reivindicado. Sin embargo, no hay motivación en D1 para realizar tales cambios. De hecho, las enseñanzas de dicho arte previo especifican que los exones 3 a 27 deben introducirse dentro del intrón 2 (*p. 45, líneas 3 a 23 de D1*). Por lo tanto, a partir únicamente de las divulgaciones citadas en el Concepto Técnico, el experto en la técnica estaría motivado para obtener un sistema de edición de genes con diferentes secuencias de nucleótidos.

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

Ahora bien, en relación con el efecto técnico de la invención, difiero respetuosamente del análisis del Examinador ya que no está reconociendo las ventajas asociadas a la invención reivindicada. En primer lugar, deseo resaltar que la evaluación del nivel inventivo de una solicitud solo implica determinar si una invención puede derivarse de manera evidente del arte previo. En otras palabras, el análisis del nivel inventivo no debe basarse en señalar si un producto es “*mejor*” que el estado de la técnica o tiene efectos mejorados, sino si la invención reivindicada se deriva obviamente de él, como se demostró anteriormente, este no es el caso. Este es el estándar legal establecido en el artículo 18 de la Decisión 486, que define el requisito de nivel inventivo para las solicitudes de patente. En otras palabras, el artículo 18 determina que se debe reconocer el nivel inventivo si la invención no es obvia o evidentemente derivada del estado de la técnica citado, no si es mejor o mejorada. En el presente caso, las enseñanzas de D1 y D2 incluyen múltiples elementos diferentes sin sugerencias particulares que motiven al artesano experto a seleccionar las características estructurales específicas de la presente invención. Por lo tanto, como dicha estructura no es evidente a partir del arte previo, la persona medianamente versada en la materia no encontraría ninguna sugerencia o enseñanza que le permitiera predecir razonablemente los efectos técnicos demostrados resultantes de dicha estructura. En consecuencia, no es necesario demostrar que la materia reivindicada es mejor que los productos de D1 o D2 para reconocer el nivel inventivo de la presente invención.

Si bien la evaluación de dicho requerimiento se basa en la obviedad de la invención a partir del arte previo, tener un “*efecto técnico sorprendente*” es una indicación válida de la existencia de nivel inventivo. En ese orden de ideas, la presente invención no solo no es una selección obvia a partir de información del arte previo, sino que cuenta con indicios de la existencia de nivel inventivo, considerando que la combinación de componentes en el sistema de edición genética reivindicado trae consigo efectos técnicos inesperados y ventajosos con respecto al incremento en las tasas *indel* y de reparación HDR, al insertar los exones 11 a 27 del gen *CFTR* en posiciones particulares del intrón 10 del mismo gen.

Ahora bien, considerando las aclaraciones provistas sobre el alcance del nuevo Capítulo Reivindicatorio, me permito manifestar que la presente invención **sí goza de un efecto técnico**, dado que *-tal y como se presenta la solución técnica en la Descripción-* el incremento en las tasas *indel* y de reparación HDR se logra en los 3 sitios diana de gRNA del intrón 10 donde se insertaron los exones 11 a 27 del gen *CFTR*. Este efecto se evidencia en los ejemplos de la Descripción, particularmente en los resultados de las páginas 78 a 80 de la Descripción originalmente presentada.

Por otra parte, en relación con el método de la Reivindicación 15, deseo señalar que las conclusiones presentadas en el examen se basan en un análisis inadecuado, ya que el arte previo citado (es decir, D1 y D3) ni siquiera revela un método definido por una secuencia de pasos que pueda compararse adecuadamente con la secuencia de pasos del método reivindicado. Por lo tanto, no se puede argumentar que una persona medianamente versada en la materia podría tomar D1 como punto de partida, y mucho menos combinar sus enseñanzas con las de D3, para llegar al objeto de la Reivindicación 15. En este sentido, afirmo respetuosamente que D3 está dirigido a un método *in vitro* para editar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) mediante la escisión mediada por nucleasa de dedos de zinc del exón 11 del *CFTR*. En consecuencia, D3 divulga un mecanismo de edición genética completamente diferente al desarrollado en la presente invención. Por lo tanto, D3 no enseña ni sugiere un sistema de edición genética con la estructura particular reivindicada en la presente solicitud. En particular, teniendo en cuenta las diferencias estructurales, D3 no revela una endonucleasa de ADN guiada por ARN ni un segundo polinucleótido, que comprende una segunda secuencia de nucleótidos que codifica la endonucleasa de ADN guiada por ARN; y un ARN guía (gRNA), en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, en donde el sitio diana es la posición 4262, 5041, o 5538 del intrón 10 en el gen *CFTR*, o un tercer polinucleótido que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica el gRNA.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**<sup>1</sup>. De manera similar, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) *de forma*

---

<sup>1</sup> Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

*inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***<sup>2</sup> (énfasis fuera del texto). En el presente caso, los documentos D1 a D3 no proveen enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia derivar de forma obvia el sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) reivindicado, por lo que la presente solicitud cuenta con nivel inventivo sobre el arte previo. Además, la persona medianamente versada en la materia no podría haber predicho razonablemente los efectos técnicos específicos del sistema de edición génica, por el contrario, dicha persona necesitaría recurrir a una extensa experimentación adicional para llegar a alguna conclusión en particular.

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

## **V. PETICIÓN**

5.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

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

## **VI. ANEXOS**

- 6.1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **23 reivindicaciones**;
- 6.2. Listado de Secuencias Modificado; y
- 6.3. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

**ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI**  
C.C. 79.780.910 de Bogotá  
T.P. 114.908

---

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