

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2022/0009562
Asunto: Solicitud de patente de invención para: “ARN GUÍA MODIFICADOS PARA EDICIÓN DE GENES”
Solicitante: INTELLIA THERAPEUTICS, INC.
Fecha de solicitud: 7 de julio de 2022

RESPUESTA A PRIMER 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 Nro. **20569**, emitido el 20 de noviembre de 2025 y notificado el 21 de noviembre de 2025, y para el cual solicité prórroga el 18 de febrero de 2026.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y A LA DESCRIPCIÓN

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

- La **Nueva Reivindicación 1** corresponde a la Reivindicación 1 actualmente presentada, cuya caracterización ha sido modificada para incluir los componentes esenciales del ARN guía reivindicado y, así, limitar su alcance. Para completar dicha caracterización, primero se especificó que el gARN es un ARN guía único (sgARN) de acuerdo con las características técnicas de la Reivindicación 5 actualmente presentada. Asimismo, se especificaron las regiones comprendidas por el ARGN guía, con respecto a una secuencia de nucleótidos específica. Dichas limitaciones encuentran pleno sustento en las divulgaciones originales, por ejemplo, en las Realizaciones A1 a A33, las Tablas 2 y 3, en la Figura 1A, y en los párrafos [0006] y [00101] a [00114] de la Descripción y en las características técnicas de las Reivindicaciones 1 y 6 actualmente presentadas.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 2 y 3** corresponden a las Reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas.
- La **Nueva Reivindicación 4** corresponde a la Reivindicación 4 actualmente presentada, cuya redacción fue ajustada de acuerdo con los cambios de la Nueva Reivindicación 1.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 5 a 7** corresponden a las Reivindicaciones 7 a 9 actualmente presentadas, cuya redacción también fue ajustada de acuerdo con los cambios de la Nueva Reivindicación 1.
- La **Nueva Reivindicación 8** corresponde a la Reivindicación 10 actualmente presentada, cuyo alcance fue limitado para especificar secuencias de nucleótidos particulares de la región de horquilla 1 de la porción conservada del ARN guía reivindicado. Dicha limitación encuentra pleno sustento, por ejemplo, en los párrafos [00116] a [00124] de la Descripción original.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 9 a 11** corresponden a nuevas reivindicaciones que definen modalidades preferidas del ARN guía reivindicado, según las secuencias de nucleótidos para la región de horquilla 1 definidas en la Nueva Reivindicación 8. De este modo, dicha materia encuentra también pleno sustento en la divulgación original, por ejemplo, en los párrafos [00116] a [00124].
- Las **Nuevas Reivindicaciones 12 a 17** corresponden a las Reivindicaciones 11 a 16 actualmente presentadas.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 18 a 31** corresponden a las Reivindicaciones 18 a 31 actualmente presentadas.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 32 a 35** corresponden a las Reivindicaciones 32 a 35 actualmente presentadas, en donde se especificaron secuencias de nucleótidos ejemplares del ARN guía reivindicado, incluyendo modificaciones particulares dentro de las mismas. Dichas realizaciones encuentran pleno sustento, por ejemplo, en las secuencias de la Tabla 1A y el párrafo [0028] de la Descripción original.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 36 y 37** corresponden a las Reivindicaciones 36 y 37 actualmente presentadas, en donde se especificó el significado de las siglas LNP y se estableció que la composición reivindicada comprende el ARN guía reivindicado en combinación con una nanopartícula lipídica.

- La **Nueva Reivindicación 38** corresponde a la Reivindicación 38 actualmente presentada, en donde se definió que la nucleasa comprendida en la composición reivindicada corresponde a una proteína Cas y que el mRNA es un ácido nucleico. Estas definiciones encuentran pleno sustento, entre otros, en las características técnicas de la Reivindicación 39 actualmente presentada y en los párrafos [00334] y [00335] de la Descripción original.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 39 a 46** corresponden a las Reivindicaciones 36 y 37 actualmente presentadas, cuya redacción se ha ajustado de conformidad con los cambios introducidos en las Nuevas Reivindicaciones 36 a 38.
- La **Nueva Reivindicación 47** corresponde a la Reivindicación 48 actualmente presentada, en donde se definió el método de modificación de ADN diana como un método que ocurre “*in vitro*” o “*ex vivo*”. Dicha limitación encuentra pleno sustento en la divulgación original, por ejemplo, el párrafo [0027].
- Las **Nuevas Reivindicaciones 48 y 49** corresponden a las Reivindicaciones 49 y 50 actualmente presentadas.

Según todo lo anterior, las **Reivindicaciones 5, 6, 17 y 39** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el **Nuevo Capítulo Reivindicatorio está conformado por 49 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 inicial. Estas modificaciones se realizan sin perjuicio ni aquiescencia a ninguna de las observaciones presentadas por su Despacho, y sin renunciar a ninguna materia incluida en la Solicitud original.

Ahora bien, el Solicitante también desea modificar la Memoria Descriptiva con el fin de corregir errores editoriales y tipográficos menores en la descripción de la invención. En particular, el contenido de la Tabla 2 fue modificado para indicar que los nucleótidos 21, 22, 23 y 24 corresponden a la región B3-B6, en lugar de la región B2-B6, como se indicaba originalmente. Tal como lo reconocería una persona con conocimientos básicos en la materia, la designación de la región como B2-B6 constituye un error tipográfico evidente, puesto que en la misma Tabla 2 los nucleótidos 7 y 8 se describen como correspondientes a la región B1-B2. Asimismo, un rango

B2-B6 comprendería cinco nucleótidos, y no cuatro, como es el caso de los nucleótidos 21 a 24. Finalmente, la Tabla 3 también describe correctamente la región B3-B6, y no la región B2-B6.

De este modo, el ajuste introducido en el texto descriptivo es meramente aclaratorio y correctivo, y se realiza con el propósito de ofrecer una descripción más precisa de la materia de la invención. En consecuencia, se considera que dicha descripción se presenta conforme a la práctica local, y que estas modificaciones tampoco constituyen una extensión de la materia originalmente divulgada.

II. EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES CON MATERIA NO PATENTABLE

El Examinador manifiesta que la materia de las Reivindicaciones 48 a 50 estudiadas no es considerada como patentable y, por lo tanto, no puede aceptarse para estudio ni concesión. Esto debido a que dichas reivindicaciones definen un método de tratamiento a partir de la modificación de un ADN diana *in vivo*. Según el Examinador, dicha caracterización conculca las disposiciones del literal d) del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior, y de acuerdo con las modificaciones descritas en el Numeral I del presente Memorial, el Solicitante ha especificado que dicho método ocurre *in vitro* o *ex vivo*, de acuerdo con la divulgación de, por ejemplo, los párrafos [0027] y [00360] de la Descripción original. De esta forma, manifiesto que el nuevo alcance de la invención se encuentra definido por materia completamente patentable, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 20 de la Decisión Andina 486.

III. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

En esta primer instancia, su Despacho también menciona que el título original de la Solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Por esta razón, recomienda modificar el título de la Solicitud para que incluya el alcance real de protección. En respuesta a tal observación, el Solicitante desea modificar el título de la invención para que sea el siguiente:

*“ARNS GUÍA MODIFICADOS QUE INCLUYEN UNA REGIÓN DE HORQUILLA ACORTADA PARA
EDICIÓN GENÉTICA”*

Como podrá verificar su Despacho, este nuevo título se relaciona directamente con el propósito y alcance técnico de la invención, pues las mejoras inesperadas en la edición logradas por los sgARN cortos que incluyen una región de horquilla 1 que carece de 6 a 8 nucleótidos y en la que

se elimina una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3. De esta forma, dicho título describe el objeto y campo industrial de la invención y es concordante con la materia descrita y reivindicada que se presenta junto con el presente Memorial, de conformidad con las disposiciones del Artículo 27, literal d) de la Decisión Andina 482 de 2000.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD, CONCISIÓN Y SOPORTE DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, quisiera nuevamente manifestar que la Solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con un alcance más limitado. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

4.1. *El Examinador considera que las Reivindicaciones actualmente presentadas no son claras ni tienen sustento, ya que representa número excesivamente grande de alternativas para el ARN guía (gARN) con una complejidad excesiva. Particularmente, indica que la Reivindicación 1 no es clara ni concisa y carece de respaldo en la descripción, pues se refiere a una amplia gama de opciones de ARN que el Solicitante no ha explorado y, por lo tanto, son especulativas. El Examinador también alega que dicha reivindicación no define el gARN por todas sus características estructurales técnicas esenciales. Por otro lado, también considera que la reivindicación principal es aún más ambigua porque no menciona el objetivo al que se dirige el ARN guía reivindicado. Finalmente, el Examinador opina que las Reivindicaciones 2 a 31 tampoco son claras ni concisas y que carecen de respaldo en la descripción por las mismas razones.*

Con respecto a esta objeción, quisiera primero resaltar que -según las modificaciones descritas en el Numeral I del presente Memorial- la caracterización de la Reivindicación 1 estudiada (correspondiente a la Nueva Reivindicación 1) fue modificada para incluir los componentes esenciales del ARN guía reivindicado, estructuralmente definidos por sus regiones con respecto a una secuencia de nucleótidos. De esta forma, dicha nueva reivindicación define que el ARN guía (gARN) es un ARN guía único (sgARN), que comprende una región guía y una porción conservada, en donde la porción conservada comprende del extremo 5' al extremo 3' comprende:

- (i) una porción de región de tallo inferior que son nucleótidos LS1 a LS6, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (ii) una porción de región de protuberancia que son nucleótidos B1 a B2, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (iii) una porción de región de tallo superior que son nucleótidos US1 a US12, con respecto a SEQ

ID NO: 400;

- (iv) una porción de región de protuberancia que son nucleótidos B3 a B6, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (v) una porción de región de tallo inferior que son nucleótidos LS7 a LS12, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (vi) una porción de región de nexo que son nucleótidos N1 a N18, con respecto a SEQ ID NO: 400; y
- (vii) una región de horquilla, en donde la región de horquilla comprende, del extremo 5' al extremo 3':
 - (a) una región de horquilla 1 que son nucleótidos H1-1 a H1-12, con respecto a SEQ ID NO: 400, en donde la región de horquilla 1 carece de 6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12, y en donde una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada;
 - (b) un nucleótido, con respecto a SEQ ID NO: 400; y
 - (c) una región de horquilla 2 que son nucleótidos H2-1 a H2-15, con respecto a SEQ ID NO: 400;

en donde el sgARN comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3'.

En vista de esta limitación, me permito manifestar que el gARN de la Nueva Reivindicación 1 está debidamente definido por sus componentes estructurales principales (*es decir, sus regiones de nucleótidos en referencia a una SEQ ID NO.*) y, por lo tanto, dicha reivindicación no debe considerarse poco clara o amplia. De hecho, su alcance podría ser fácilmente comprendido considerando la definición estructural según las regiones y secuencias de nucleótidos de los componentes. Así las cosas, la persona versada en la materia reconocería que no se trata de cualquier ARN guía, sino de uno que consta de 7 regiones de secuencias particulares, identificadas por el número de nucleótidos en referencia a una SEQ ID NO. y por la modificación estructural a una de dichas regiones (*específicamente, a la región de horquilla*).

Además, es necesario resaltar que restringir la reivindicación independiente a un gen diana particular y una secuencia específicos limitaría indebidamente e injustificadamente el alcance de la protección a realizaciones particulares, a pesar de que la invención se basa en enseñanzas técnicas más amplias, como las mejoras técnicas inesperadas en la edición logradas mediante sgARN cortos, incluyendo una región de horquilla 1 que carece de 6 a 8 nucleótidos y en la que se elimina una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 (*como se discutirá más adelante*).

Así las cosas, el Solicitante tiene derecho a reivindicar una generalización razonable que abarque ARN guía funcional y estructuralmente equivalentes, ya que una limitación a un gen diana y una

secuencia específicos permitiría a terceros eludir fácilmente la invención reivindicada mediante la introducción de variaciones de secuencia menores y técnicamente irrelevantes, explotando aun así el mismo concepto inventivo. Tal resultado sería contrario al propósito fundamental de la patente, que es proporcionar una protección justa y efectiva acorde con la contribución técnica real del Solicitante.

Respetuosamente también quisiera notar que, dado que los sgARN cortos reivindicados están diseñados para usarse con diversas secuencias guía y dianas, limitar el alcance de las reivindicaciones a una diana específica, simplemente porque fue la elegida para las pruebas iniciales de los sgARN cortos, resulta científicamente inapropiado. Las mejoras técnicas descritas a continuación, con respecto al Nivel Inventivo de la Solicitud, se logran modificando la región de horquilla 1 dentro de la porción conservada del ARN guía simple corto, no dentro de la región guía, como se indica claramente en la Nueva Reivindicación 1 (*"(...) en donde la porción conservada comprende del extremo 5' al extremo 3' (...) una región de horquilla 1 que son nucleótidos H1-1 a H1-12 (...) en donde la región de horquilla 1 carece de 6 a 8 nucleótidos de H1-1 a H1-12, y en donde una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada (...)"*).

Los párrafos [0039], [0041], [0046] y [00294] de la Descripción original, de hecho, proporcionan contexto sobre la función de la porción conservada y la región guía (*Ver para. [0046]: "Una "secuencia diana" como se usa en la presente se refiere a una secuencia de ácido nucleico hacia el cual la región guía direcciona una nucleasa para escisión", énfasis añadido*). Dado que las mejoras técnicas inesperadas se logran modificando la región de horquilla 1 dentro de la porción conservada, una persona experta esperaría fácilmente que los sgARN cortos aquí descritos puedan utilizarse con muchas guías y objetivos diferentes.

El Examinador también alega que las Reivindicaciones 1 a 31 no son claras porque utilizan *"(...) expresiones imprecisas como "al menos una", "y/o", "una o más" y "cualquiera", que generan una amplia gama de posibilidades de ARN que no están respaldadas por la descripción"*. Frente a tal observación, quisiera manifestar que dichas reivindicaciones no son imprecisas, puesto que el alcance de las características que utilizan estos términos es fácilmente reconocible. Las posibles realizaciones entre las que elegir se mencionan claramente en dichas características, por lo que las posibles variantes son fácilmente identificables por una persona experta en la materia.

Además, parecer ser que el Examinador omite el hecho de que el alcance y significado de dichos términos también debe ser interpretado según el contexto de la Descripción y las mismas reivindicaciones. Es decir, no se pueden analizar de manera aislada, sin considerar las características técnicas que acompañan y la definición completa dentro de la materia

reivindicada. Así las cosas, el significado de los términos objetados es, entonces, claro al considerar sus características asociadas en conjunto y no de manera aislada, dentro del contexto de la invención. Además, limitar dichas características a un número o rango específico sería una limitación excesiva al alcance de la patente, ya que se descartaría de la protección una gran variedad de configuraciones posibles que de todos modos lograrían el efecto mejorado y resolverían el problema de interés.

Por todo lo anterior, se considera que se da respuesta a todas las observaciones sobre el alcance de la invención, el cual es completamente claro, limitado, y puede ser comprendido por la persona versada en la materia teniendo en cuenta las nuevas características técnicas incluidas en la Nueva Reivindicación 1. Además, los términos utilizados en las nuevas reivindicaciones están claramente definidos, y la persona versada en la materia no tendría ningún inconveniente al momento de comprender su alcance. De esta forma, se solicita amablemente se retire cualquier objeción adicional al respecto.

4.2. El Examinador considera que las Reivindicaciones 32 y 33 no son claras ni concisas y que carecen de respaldo en la descripción, particularmente por la mención del lenguaje de porcentaje de identidad en estas reivindicaciones.

Al respecto, y únicamente para facilitar el trámite y sin aceptar la pertinencia del rechazo, las Reivindicaciones 32 y 33 actualmente presentadas se modificaron para incluir secuencias ejemplares específicas,¹ incluidos sus patrones de modificación, tal como se proporciona en la divulgación, como en la Tabla 1A de la descripción original. En vista de lo anterior, las Nuevas Reivindicaciones 32 y 33 son claras, concisas y están respaldadas por la descripción.

4.3. El Examinador señala que reivindicación 33 no es clara porque menciona “nucléotidos” cuando debería ser “nucleótidos”.

De acuerdo con la sugerencia del Examinador, se ha corregido el error tipográfico en la reivindicación original, de modo que la Nueva Reivindicación 33 incluya la palabra “nucleótidos”.

4.4. El Examinador menciona que la Reivindicación 34 no es clara porque se define como “que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 281”, pero esta secuencia no se modifica como se indica en la reivindicación independiente de la que depende la Reivindicación 34.

¹ Como lo establece la norma ST.25 (2)(ii), estas reivindicaciones no incluyen la mención de “SEQ ID NO” porque las secuencias mencionadas contienen menos de 10 nucleótidos.

Con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud y sin aceptar el fundamento del rechazo, la Reivindicación 34 actualmente presentada fue modificada para que establecer "(...) *que comprende la secuencia de nucleótidos de GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUC GGUGC (SEQ ID NO: 281)*".

Al respecto, o es incompatible definir un gARN que comprende la secuencia de nucleótidos especificada y especificar además que el gARN "*comprende una modificación en el extremo 5' o una modificación en el extremo 3'*". Por ejemplo, es posible que una secuencia de gARN comprenda un nucleótido como A, C, G, T o U en una posición y que ese nucleótido esté modificado. Esto se ejemplifica en la divulgación original, por ejemplo en el párrafo [0088]: "*Nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick" incluye cualquier par capaz de formar un par de bases de Watson-Crick, incluidos los pares A-T, A-U, T-A, U-A, C-G y G-C, y los pares que incluyen versiones modificadas de cualquiera de los nucleótidos anteriores que tienen la misma preferencia de apareamiento de bases*" (énfasis añadido). En vista de lo anterior, la Nueva Reivindicación 34 también es clara.

4.5. *El Examinador señala que la Reivindicación 36 es poco clara y carece de fundamento, puesto que el ARN guía incluido en la composición reivindicada no se define por todas sus características estructurales técnicas esenciales.*

Frente a esta observación, quisiera notar que un experto en la materia comprendería fácilmente las características estructurales del ARN guía descrito y también entendería que dicho ARN guía está respaldado por la divulgación original, en vista de los argumentos y las modificaciones descritas en el Numeral I del presente memorial.

Aparte de lo anterior, el Examinador alega que la expresión "LNP" es poco clara y sugiere definir qué se entiende por "LNP". Con el único fin de facilitar el trámite y sin aceptar la pertinencia de la objeción, la Reivindicación 36 actualmente presentada fue modificada para definir que dichas siglas se refieren una "*composición de nanopartículas lipídicas (LNP) (...)*".

4.6. *El Examinador también nota que la Reivindicación 37 es poco clara y carece de fundamento, puesto que el ARN guía incluido en la composición reivindicada no se define por todas sus características estructurales técnicas esenciales.*

Nuevamente, resaltamos que un experto en la materia comprendería fácilmente las características estructurales del ARN guía descrito y también entendería que dicho ARN guía está

respaldado por la divulgación original, en vista de los argumentos y las modificaciones descritas en el Numeral I del presente memorial.

Frente a esta materia, el Examinador también alega que tampoco se demuestra en la descripción que se divulguen ARN asociados con nanopartículas lipídicas. Con el único propósito de facilitar la tramitación y sin aceptar la procedencia de la objeción, la Reivindicación 37 actualmente presentada fue modificada para incluir una *“composición que comprende un ARN guía (gARN) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, que comprende además una nanopartícula lipídica (LNP)”*.

Las composiciones que comprenden un gARN y, además, una LNP se describen a lo largo de la divulgación original, como en los párrafos [00354] a [00360] y, en particular, en los ejemplos, como en el párrafo [00364] del Ejemplo 1. En vista de lo anterior, la Nueva Reivindicación 37 es clara y está debidamente sustentada.

4.7. *El Examinador ahora señala que la Reivindicación 38 es poco clara y carece de fundamento, puesto que la mención de “que comprende además una nucleasa o un ARNm que codifica la nucleasa” no define qué nucleasa o ARNm que la codifica con sus respectivas características técnicas esenciales. El Examinador también alega que un ARNm no puede caracterizarse únicamente por la proteína que codifica y que no hay evidencia del desarrollo de composiciones que comprendan una nucleasa.*

Únicamente para agilizar el trámite y sin aceptar la procedencia del rechazo, la Nueva Reivindicación 38 se modificó para que especificar *“(…) que comprende además una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica la proteína Cas”*. Esta definición es clara porque la persona experta en la materia entendería su alcance en vista de la definición de “*proteína Cas*” en el párrafo [0054] de la divulgación original, la descripción de la generación de un ácido nucleico que codifica una proteína Cas en los párrafos [00328]-[00336] y [00364] de la divulgación original, y los ácidos nucleicos ejemplares que codifican proteínas Cas en la Tabla 1B en el párrafo [0029] de la divulgación original.

Adicionalmente, la Nueva Reivindicación 38 está respaldada porque la persona experta en la materia podría reproducir su alcance sin una carga indebida en vista de los aspectos de la descripción mencionados anteriormente, y además en vista de la descripción de composiciones que incluyen una proteína Cas y un ARN guía y su uso en los párrafos [00354] y [00359] de la divulgación original, y además en vista de D2 (*Briner et al., Molecular Cell, 2014*), citado en el párrafo [00294] de la divulgación, que demuestra la escisión del ADN utilizando una composición

que incluye un ARN guía y una proteína Cas en la FIG. 1C y los procedimientos experimentales asociados en la página 338 de D2.

4.8. *El Examinador también comenta que las Reivindicaciones 38 y 45 no son concisas porque supuestamente reivindican la misma materia.*

Al respecto, y únicamente para agilizar el trámite y sin aceptar la pertinencia del rechazo, la Nueva Reivindicación 38 fue modificada para que definir “*que comprende además una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica la proteína Cas*” (énfasis añadido), mientras que la Nueva Reivindicación 44 (correspondiente a la Reivindicación 45 actualmente presentada) fue modificada para que especificar “*que comprende el ácido nucleico que codifica la proteína Cas*”. Como lo reconocería la persona versada en el campo técnico, dichas no tienen el mismo alcance (definen realizaciones preferidas distintas) y, en consecuencia, son concisas.

4.9. *El Examinador indica que las Reivindicaciones 39 a 44 no son claras y carecen de fundamento, porque la enzima nucleasa no está definida con sus respectivas características técnicas esenciales. Asimismo, alega que la descripción no muestra que la composición comprende una nucleasa, sino el ARNm que la codifica.*

Únicamente para agilizar el proceso de la presente Solicitud y sin aceptar la validez del rechazo, la Reivindicación 38 actualmente presentada fue modificada para definir “*que comprende además una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica la proteína Cas*”. Como se explicó anteriormente, un experto en la materia comprendería el alcance de “*una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica la proteína Cas*” y entendería que esta descripción está respaldada por la divulgación original, en vista de los argumentos y las modificaciones descritas en el Numeral I del presente Memorial.

4.10. *El Examinador señala que la Reivindicación 46 no es clara y carece de respaldo, PORQUE no se demuestra el desarrollo de composiciones que comprenden las secuencias allí definidas con ningún ARN guía.*

Sin aceptar la procedencia del rechazo, la Reivindicación 46 actualmente presentada fue modificada para indicar que “*el ácido nucleico comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 1099-1127 o 1129-1146*”. En este sentido, una persona con conocimientos ordinarios entendería fácilmente el alcance de la Nueva Reivindicación 45 (correspondiente a dicha Reivindicación 46), y que una composición que incluya el gARN de las Nuevas Reivindicaciones 1 a 35 y la secuencia de cualquiera de los SEQ ID NO: 1099-1127 o 1129-1146 está respaldada por

la descripción tal como se presentó. Por lo tanto, dicha nueva reivindicación es clara y está debidamente soportada en la divulgación original.

4.11. Finalmente, el Examinador alega que la Reivindicación 47 no es clara y carece de respaldo, en vista de que “el desarrollo de formulaciones no está evidenciado”.

Sin aceptar la procedencia del rechazo, la Reivindicación 47 actualmente presentada fue modificada para incluir una *“formulación farmacéutica que comprende el gARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 o la composición o composición de LNP de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 45 y un excipiente farmacéuticamente aceptable”*.

Considerando dicha modificación, quisiera resaltar que, según la práctica local, el Solicitante tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo desarrollado, que *-en el presente caso-* abarca cualquier composición que comprenda el gARN en cualquiera de sus formas comerciales.

Cabe señalar que, de acuerdo con los lineamientos de la Guía de la SIC,² la patentabilidad de las reivindicaciones generales de composición se fundamenta en la novedad y la no obviedad de los componentes o compuestos esenciales (en este caso, el gARN). Las realizaciones que contienen elementos adicionales (por ejemplo, combinaciones de excipientes, portadores, cantidades, aditivos, etc.) se encuentran dentro del alcance de la invención y deben estar cubiertas equitativamente por las reivindicaciones. Por lo tanto, estas solo necesitan describir las características distintivas esenciales de la invención, y no elementos no esenciales.

En este sentido, la persona experta en la materia, considerando el nuevo alcance de la invención, dispone de información suficiente para derivar y determinar las características necesarias para preparar las composiciones que comprenden el gARN. Es más, dicha persona podría fácilmente acudir a la información de, por ejemplo, los párrafos [00377] y [00378] de la divulgación original, para guiarse en el desarrollo de las formulaciones farmacéuticas reivindicadas:

“(…) los componentes de nanopartículas lipídicas se disolvieron en 100 % de etanol a diversas relaciones molares. Las cargas de ARN (por ejemplo, mARN de Cas9 y sgARN) se disolvieron en citrato 25 mM, NaCl 100 mM, pH 5,0, lo que dio como resultado una concentración de carga de ARN de aproximadamente 0,45 mg/ml. Las LNP usadas en los Ejemplos 5-6 contenían ((9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato de lípido ionizable, también denominado 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato), colesterol,

² Superintendencia de Industria y Comercio, “Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad”, Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.7.3.

DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50:38:9:3, respectivamente. Las LNP se formularon con una relación molar de amina lipídica con respecto a fosfato de ARN (N:P) de alrededor de 6, y una relación de gARN con respecto a mARN de 1:2 en peso.

Las LNP se prepararon con una técnica de flujo cruzado mediante mezcla por impacto de chorros del lípido en etanol con dos volúmenes de soluciones de ARN y un volumen de agua. La mezcla de lípidos en etanol se mezcló a través de una cruz de mezcla con los dos volúmenes de solución de ARN. Una cuarta corriente de agua se mezcló con la corriente de salida de la cruz a través de una pieza en T en línea (ver la Figura 2 de WO2016010840). Las LNP resultantes se mantuvieron durante 1 hora a temperatura ambiente, y se diluyeron adicionalmente con agua (aproximadamente 1:1 v/v). Se realizó un intercambio de amortiguador en las LNP diluidas mediante el uso de columnas de desalación PD-10 (GE) en Tris 50 mM, NaCl 45 mM, 5 % (p/v) de sacarosa, pH 7,5 (TSS). Luego, la mezcla resultante se filtró con un filtro estéril de 0,2 µm, y luego se disolvió adicionalmente de manera opcional. La LNP final se almacenó a 4 °C o -80 °C hasta su próximo uso (...)."

Por consiguiente, no resulta justificado especificar la naturaleza ni las proporciones de los componentes de la formulación del gARN, tal como lo solicita su Despacho. Dado que un experto en la materia puede diseñar y preparar formulaciones específicas que contengan el nuevo componente —basándose tanto en la información divulgada en la Solicitud como en sus conocimientos generales—, no es necesario proporcionar las especificaciones adicionales solicitadas por el Examinador.

Dado que “la solución aportada por la invención”, es decir, el objeto de la invención, es “el nuevo gARN”, la persona versada en la materia tendría plena capacidad para derivar y determinar las características necesarias para preparar la composición o formulación farmacéutica reivindicadas que comprende el gARN de la invención. Por esta razón, no es necesario proporcionar especificaciones técnicas adicionales para dicho producto. De hecho, incluir tales detalles solo limitaría la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de protección al que el Solicitante tiene derecho de manera equitativa. En consecuencia, se solicita amablemente que se retire esta objeción.

En vista de todos lo comentado hasta este punto, quisiera concluir expresando que las Nuevas Reivindicaciones presentadas junto con este Memorial son totalmente claras y concisas al reclamar el gARN y cualquier producto biotecnológico derivado, cumpliendo así con los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

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

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **20569**, la Descripción originalmente presentada no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, debido a que: (i) no define de forma suficientemente

completa el objeto reclamado que le permita a la persona capacitada en la técnica entender y reproducir los ARN guías sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias, y ii) tampoco es posible identificar con la secuencia guía con la que se ejecuta la invención. Por esta razón, la información proporcionada es insuficiente para reproducir la invención en toda la amplitud del alcance reivindicado, abarcando combinaciones y configuraciones no descritas ni soportadas en la divulgación original.

Ante tales observaciones, quisiera resaltar que *-según lo discutido en el Numeral I del presente memorial-* el alcance original fue significativamente reducido, y ahora las Nuevas Reivindicaciones definen exclusivamente los componentes esenciales del gARN reivindicado, materia que encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción. Así las cosas, la caracterización estructural de tales componentes en términos de sus regiones o porciones de nucleótidos específicas es completamente válida, porque el experto en la materia podría fácilmente determinar la estructura completa del vector reivindicado en base a los productos ejemplificados y su conocimiento técnico sobre ingeniería genética.

En este punto quisiera notar que reducir el alcance de la invención a solo las divulgaciones ejemplares dejaría fuera del alcance de protección solicitado las realizaciones resultantes de los gARN con secuencias muy particulares, máxime si se tiene en cuenta que la misma descripción provee descripción de tales secuencias asociadas con el efecto técnico demostrado. De conformidad, cualquier tercero podría usar fácilmente las divulgaciones de la presente Solicitud para preparar, fabricar y usar esas realizaciones alternativas, sin incurrir en ningún riesgo de infracción. Esto afectaría negativamente el interés del Solicitante porque descartaría materia inventiva que cae dentro del alcance de una generalización razonable de los productos génicos ejemplificados.

Ahora bien, frente a las observaciones de su Despacho de que no es posible identificar qué secuencia guía se utiliza para llevar a cabo la invención, quisiera respetuosamente manifestar mi desacuerdo y notar que los ejemplos indican que las guías modificadas de la Tabla 1A se utilizaron al menos en el párrafo [000375] de la divulgación original: *“Se diseñaron sgARN que se dirigen a los genes de TTR de Macaca fascicularis como se muestra en la Tabla 1A que combinaban eliminaciones o **modificaciones químicas** en diferentes regiones de la región constante de sgARN” (énfasis añadido)*. El resumen también destaca que esta *“divulgación se refiere a ARN guía **modificados** con actividad in vitro e in vivo mejorada” (énfasis añadido)*.

En vista de lo anterior, una persona experta en la materia entendería que las secuencias guía modificadas se utilizaron en los ejemplos. Por lo tanto, la divulgación original describe la materia

reivindicada con la suficiente claridad y exhaustividad como para permitir que una persona experta en el campo técnico comprenda y reproduzca los ARN guía reivindicados, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000. De esta manera, solicito a ese Despacho retire cualquier objeción por falta de claridad y sustento al respecto.

VI. EN CUANTO A LA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION DE LA SOLICITUD

En relación con la observación de que el Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado supuestamente carece de unidad de invención, quisiera manifestar que el Solicitante ha acatado la sugerencia del Examinador y ha limitado el alcance de la invención a ARN guías cortos únicos que comprenden, entre otros, una región de horquilla, en donde la región de horquilla comprende, del extremo 5’ al extremo 3’:

- (a) una región de horquilla 1 que son nucleótidos H1-1 a H1-12, con respecto a SEQ ID NO: 400, ***en donde la región de horquilla 1 carece de 6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12, y en donde una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada.***

Como se discutirá a continuación con respecto al Nivel Inventivo, los sgARN cortos que incluyen una región de horquilla 1 a la que le faltan entre 6 y 8 nucleótidos y en la que se elimina una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 logran un avance tecnológico inesperado con respecto al arte previo citado. Todas las nuevas reivindicaciones dependen, directa o indirectamente, de la Nueva Reivindicación 1 y, por lo tanto, comparten estas características técnicas inventivas.

Como un experto en el campo técnico reconocería, la materia del Nuevo Capítulo Reivindicatorio está entonces cobijada bajo un mismo y único concepto inventivo (*sgARN cortos con un efecto técnico común*), ofreciendo la información y caracterización suficiente para comprender el alcance de protección de la invención. De esta manera, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los lineamientos de acuerdo con el Artículo 25 de la Decisión 486.

VII. ESTADO DE LA TÉCNICA

En esta primera instancia, el Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Nro.	Documento	Título	Fecha de publicación o *prioridad
D1	NC2021/0000051	“ARN guía para edición génica que comprenden una delección de entre 5 a 10	*8 de junio de 2018

		<i>nucleótidos en su región horquilla y modificaciones protectoras de extremo</i>	
D2	Briner, A. <i>Molecular cell.</i>	<i>“Guide RNA Functional Modules Direct Cas9 Activity and Orthogonality”</i>	23 de octubre de 2014
D3	Finn, J. D., <i>et al. Cell reports</i>	<i>“A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing”</i>	27 de febrero de 2018

VIII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

Su Despacho considera inicialmente que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 9 y 11 a 47 examinadas carece de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1. En particular, el Examinador sostiene que las características técnicas estructurales del gARN y los productos biotecnológicos derivados se encuentran anticipadas por las secuencias de nucleótidos divulgadas en el documento D1.

Frente a dicha afirmación, difiero respetuosamente, toda vez que las enseñanzas del arte previo citado **no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención**, máxime si se consideran las limitaciones y aclaraciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio modificado que se presenta junto con esta respuesta.

Como se explicó en el Numeral I del presente Memorial, la Nueva Reivindicación 1 fue modificada con el fin de limitar el alcance de la invención, y ahora define ARN guías cortos únicos que comprenden, entre otros, una región de horquilla, en donde la región de horquilla comprende, del extremo 5’ al extremo 3’:

- (b) una región de horquilla 1 que son nucleótidos H1-1 a H1-12, con respecto a SEQ ID NO: 400, ***en donde la región de horquilla 1 carece de 6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12, y en donde una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada.***

Esta caracterización no se encuentra anticipada en su totalidad por el documento D1. Como señala el Examinador en su análisis de patentabilidad, la secuencia con SEQ ID NO: 400 de D1 y la secuencia con SEQ ID NO: 400 de la presente Solicitud son idénticas. Sin embargo, la secuencia con SEQ ID NO: 400 de D1 incluye todos los nucleótidos H1-1 a H1-12 (Ver la SEQ ID NO: 400 de D1 y la Figura 10A de D1: ambas incluyen la secuencia ACUUGAAAAAGU).

Por lo tanto, la secuencia con SEQ ID NO: 400 de D1 no es un sgARN corto que incluya una región de horquilla 1 que específicamente *“carece de 6 a 8 nucleótidos de H1-1 a H1-12”* y en la que *“una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada”*, como se alega. El examinador tampoco señala la divulgación puntual de D1 que enseña un sgARN corto que incluya la región de horquilla

1 antes citada, ni el Solicitante entiende que el Examinador alegue que D1 contiene tal divulgación. En vista de estas circunstancias es claro que el gARN de la Nueva Reivindicación 1 es estructuralmente diferente de la secuencia divulgada en D1.

En este punto, resulta pertinente resaltar que, en el contexto del derecho de patentes, para que un documento afecte la novedad de una solicitud, dicha anterioridad debe revelar, de manera explícita y específica, todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud. Al respecto, la Guía de la SIC establece que una invención reviste novedad cuando la materia reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.³ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no han sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador.

Así las cosas, las enseñanzas del documento D1 no divulgan exactamente la misma secuencia de nucleótidos del gARN, con la misma región horquilla 1 modificada. En consecuencia, **el gARN de la Nueva Reivindicación 1 presentan u inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento de arte previo citado, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.**

Finalmente, cabe señalar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 49 también revisten novedad, puesto que, al ser dependientes —*directa o indirectamente*— de las Nueva Reivindicación 1, incorporan todas y cada una de sus características técnicas y, por ende, cumplen igualmente con dicho requisito.

IX. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Finalmente, su Despacho considera que la materia reclamada en la Reivindicación 10 actualmente presentada carece de Nivel Inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D2 y D3. Particularmente, el Examinador asegura que el documento D3 proporciona orientación suficiente para incluir una secuencia de nucleótidos alterna en la región de horquilla 1 del ARN guía de D2, y así obviamente obtener el objeto de la Reivindicación 10 actualmente presentada, resultando en una invención sin Nivel Inventivo.

Sobre estas objeciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, **la combinación de las enseñanzas del arte previo citado no permite derivar de manera evidente todas y cada una de las características técnicas esenciales de la región de**

³ Guía de la SIC. Sección 2.12.

horquilla 1 del gARN reivindicado, tal como se definen en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

En primer lugar, y de acuerdo con las modificaciones descritas en el Numeral I del presente memorial, la Nueva Reivindicación 1 fue modificada con el fin de limitar el alcance de la invención, y ahora define ARN guías cortos únicos que comprenden, entre otros, una región de horquilla, en donde la región de horquilla comprende, del extremo 5’ al extremo 3’:

- (c) una región de horquilla 1 que son nucleótidos H1-1 a H1-12, con respecto a SEQ ID NO: 400, ***en donde la región de horquilla 1 carece de 6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12, y en donde una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada.***

En el Concepto Técnico de Oficio No. **20569**, el Examinador considera que el documento D1 constituye el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 10 actualmente presentada (*que sirve como base para la Nueva Reivindicación 8*), y reconoce como única diferencia la inclusión de secuencias particulares en la región de horquilla 1 acortada. Sin embargo, considerando las limitaciones introducidas al pliego reivindicatorio, dicha diferencia es ahora mucho más compleja, pues el documento D2 no anticipa una “(...) región de horquilla 1 que son nucleótidos H1-1 a H1-12, con respecto a SEQ ID NO: 400, en donde la región de horquilla 1 carece de 6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12, y en donde una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada” (*caracterización de la Nueva Reivindicación 1, de la cual dependiente la Nueva Reivindicación 8 objetada*).

Contrario a lo afirmado por su Despacho, esta secuencia diferencial sí se asocia con un efecto técnico sorprendente e inesperado. Al respecto, el Ejemplo 2 de la presente Solicitud divulga resultados que demuestran las mejoras técnicas inesperadas en la edición logradas mediante sgARN cortos, incluyendo una región de horquilla 1 a la que le faltan entre 6 y 8 nucleótidos y en la que se elimina una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3.

Como sustento de lo anterior, se transfectaron hepatocitos primarios de macaco cangrejero (PCH) con sgARN dirigidos al gen TTR (*ver párrafo [00374] de la divulgación original*). Las guías G015635- G015642, correspondientes a los números de identificación SEQ: 105-112 que se muestran en la Tabla 1A, están comprendidas en la Nueva Reivindicación 1 e incluyen las siguientes secuencias en sus regiones de horquilla 1:

Guía:	Secuencia de Horquilla 1 incluye:
G015635	AGAGCU

G015636	AGAAAU
G015637	CGAAAG
G015638	AAAAU
G015639	AAAGU
G015640	ACAGU
G015641	CAAG
G015642	AAAU

Se extrajo ADN genómico 72 horas después de la transfección y se secuenció para determinar la eficacia de edición de cada guía (*ver párrafos [00367] a [00371] de la divulgación original*). Los resultados se presentan en la Tabla 7. Las guías G015635-G015642 alcanzaron un promedio de edición del 62,88%, y ninguna de ellas obtuvo una edición inferior al 57,00%. Estos resultados representan una mejora notable e inesperada en comparación con el promedio general de todas las guías de la Tabla 7, que es del 29,27%.

La Tabla 7 también presenta los resultados de edición obtenidos con la guía (*denominada G000502 en la presente solicitud*). La horquilla 1 de G000502 incluye la secuencia que se muestra a continuación. Véase G502 en la Tabla 2 de D1 y G000502 en la Tabla 1A de la presente solicitud.

Guía:	Secuencia de Horquilla 1 incluye:
G000502	mAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU

G000502 no presenta la ausencia de "6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12" y ninguna de las "posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada". Por su parte, el Ejemplo 2 y la Tabla 7 indican que G000502 alcanzó una edición media del 47,3 %. Como se detalla anteriormente, las guías G015635-G015642, cada una incluida en la Nueva Reivindicación 1, alcanzaron una edición media promedio del 62,88 %, y ninguna de ellas obtuvo una edición media inferior al 57,00 %. Por lo tanto, el objeto de la Nueva Reivindicación 1 también presenta una mejora técnica notable e inesperada en la edición en comparación con G000502.

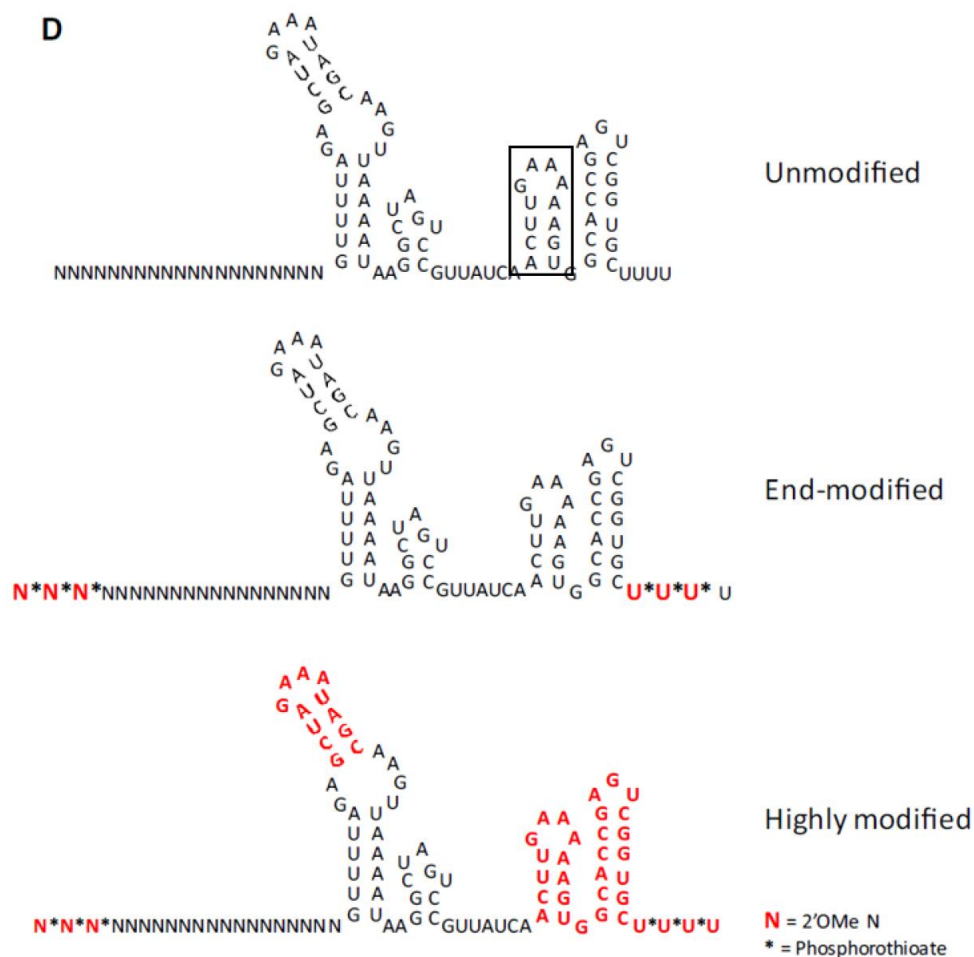
Las mejoras descritas anteriormente se basan en la enseñanza técnica más amplia de la edición mejorada que se logra alterando la región de la horquilla 1 dentro de la porción conservada del ARN guía simple corto, no dentro de la región guía, como se aclara en la Nueva Reivindicación (*Ver párrafos [0039], [0041] y [0046] de la divulgación original, que proporcionan contexto sobre la función y la estructura de la porción conservada y la región guía*). Entonces, las mejoras técnicas logradas mediante los sgARN cortos, que incluyen porciones conservadas que comprenden una región de horquilla 1 a la que le faltan entre 6 y 8 nucleótidos de H1-1 a H1-12 y en la que se elimina una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3, se generalizan más allá de cualquier gen

diana o secuencia específica. Por lo tanto, el Solicitante tiene derecho a reivindicaciones que abarcan ARN guía funcional y estructuralmente equivalentes.

La explicación anterior demuestra que un experto en la materia comprendería fácilmente que el problema a resolver no consistía simplemente en el desarrollo de gARN alternativos —*como sugiere el Examinador*— mediante la inclusión de secuencias de nucleótidos en una región específica. Más bien, el problema abordado por la invención era el desarrollo de nuevas secuencias guías para sistemas génicos, que exhiban mejoras técnicas inesperadas en la edición lograda mediante sgARN cortos.

Con respecto al documento D3, el Examinador afirma que proporciona un complemento técnico suficiente para resolver la principal diferencia de la invención (*definición de la misma secuencia de nucleótidos para la región de horquilla 1*) con el mismo propósito técnico. Sin embargo, esto tampoco es correcto.

A continuación, me permito reproducir la Figura 1D del documento D3 (*con un cuadro negro incluido para énfasis*), la cual el Examinador cita en su comparación como una de las divulgaciones que supuestamente provee la motivación suficiente para obtener la misma secuencia de la región de horquilla 1 en el gARN reivindicado:



Cada secuencia en D3 FIG. 1D incluye todos los “*nucleótidos H1-1 a H1-12*” dentro de la región de horquilla 1, porque cada secuencia incluye la secuencia ACUUGAAAAAGU (*énfasis mostrado mediante el recuadro de arriba*). Por lo tanto, la FIG. 1D de D3 no llevaría a la persona con conocimientos ordinarios en este campo a generar un sgARN corto que incluya “*una región de horquilla 1 que son nucleótidos H1-1 a H1-12, con respecto a SEQ ID NO: 400*” que “*carece de 6 a 8 nucleótidos de H1-1 a H1-12*” y en donde “*una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada*”, como se describe en la Nueva Reivindicación 1. Mucho menos ese arte previo complementario motivaría la obtención de un sgARN corto que además incluya una región de horquilla 1 que también “*comprenda una secuencia seleccionada de cualquiera de AGAGCU, AGAAAU, CGAAAG, AAAAU, AAAGU, ACAGU, CAAG o AAAU*”, como se describe en la Nueva Reivindicación 9, o secuencias que tengan “*2 errores de apareamiento o menos*” con respecto a las secuencias mencionadas anteriormente, como se describe en la Nueva Reivindicación 8.

En este punto, considero prudente recordarle a su Despacho que la evaluación del Nivel Inventivo de un Solicitud se debe basar en la **motivación** para realizar algún cambio y no únicamente en la **capacidad** para hacerlo. Es decir, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el por qué la persona versada en la materia **debería** llevar a cabo alguna modificación a partir de las enseñanzas del arte previo, y no si **podría** hacerlo con la simple identificación de componentes génicos similares, pero no con la misma secuencia de nucleótidos.

En la fecha de prioridad de la presente Solicitud, no habría sido posible obtener el ARN guía corto (sgARN) que incluye una región de horquilla 1 de la Nueva Reivindicación 1, partiendo de las enseñanzas de D2 y D3, al menos (1) porque las secuencias de D3 (*Figura 1D*) no conducirían a una persona experta en la materia al objeto de la reivindicación, y (2) porque el Examinador dirigió su objeción por falta de Nivel Inventivo a la Reivindicación 10 actualmente presentada y simplemente concluyó que *una persona experta en la materia estaría motivada a incluir una secuencia de nucleótidos alternativa en la horquilla 1, tal como la enseña D3, en el ARN guía de D2, llegando así al objeto de la reivindicación 10*, sin demostrar por qué dicha persona habría elegido la secuencia especificada en la reivindicación 10 como punto de partida.

El Examinador no señala ninguna enseñanza, motivación o sugerencia en D2 o D3 que hubiera llevado a un técnico experto a modificar la secuencia de horquilla 1 de G000502 para eliminar “*6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12*” o para suprimir “*una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3*” con la expectativa de lograr una edición mejorada, y mucho menos el grado de edición mejorada que se informa en la Tabla 7 de la presente Solicitud. Respetuosamente, es claro entonces que las conclusiones del Examinador con respecto a las enseñanzas de D2 y D3 y la actividad inventiva

de la materia reivindicada se basan en un análisis retrospectivo de la invención reivindicada, y no en una evaluación respaldada por las enseñanzas de los documentos citados.

Considerando lo anterior, quisiera manifestar que el experto en la materia no habría estado motivado para obtener de manera obvia el gARN reivindicado. Ninguno de los documentos del arte previo enseña o sugiere la eliminación 6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12 o la supresión de una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3, en la región de horquilla 1 con la expectativa de lograr una edición mejorada. Consecuentemente, **los documentos D2 y D3 no proveen las enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia, derivar de forma obvia, el ARN guía único de las Nuevas Reivindicaciones 1 o 10, por lo que dicha materia goza de Nivel Inventivo sobre el Arte Previo.**

Considero relevante mencionar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 9 y 11 a 49 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes de forma directa o indirecta de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 10.

X. PETICIÓN

10.1. 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.

10.2. 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.

XI. ANEXOS

11.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **49 reivindicaciones**;

11.2. Capítulo Descriptivo modificado; y

11.3. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

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