

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12934 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

Señor(a)
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/067800

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de diciembre de 2017.

PRIORIDAD: US 62/438,219 22 de diciembre de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 8 de abril de 2020, bajo el número N° NC2020/0004321, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 26 del radicado N° NC2020/0004321 del 8 de abril de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar mecanismos que permitan mejorar los efectos negativos generados por la deficiencia de la α 1-antitripsina (AATD) tanto en el hígado como en el pulmón en un sujeto que lo necesite.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones y métodos que utilizan el sistema CRISPR/Cas para inactivar el gen de SERPINA1, de este modo se elimina la producción de formas mutantes de AAT que están asociadas con síntomas hepáticos en pacientes con AATD.

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 1, 2, 8 a 26 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que se refieren a un método de inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen de *SERPINA1* o a un método de modificación del gen de *SERPINA1* caracterizado por suministrar una composición que comprende un ARNg-Cas9 a una célula hepática. En este punto se le aclara al solicitante que los métodos reclamados entran en el campo de la excepción a la patentabilidad de acuerdo a lo estipulado en el artículo citado, dado que no se encuentran limitados a métodos realizados *in vitro* o *ex vivo*. Agregado a lo anterior, el capítulo descriptivo menciona que: *“En algunas formas de realización, se proporciona un método de inducción de una ruptura*



Oficio N° 12934 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

de cadena doble (DSB) dentro del gen de SERPINA1 que comprende administrar un ARN guía que comprende una o más secuencias guía de las SEQ ID NOs: 5-129, o uno o más de los ARNsg de las SEQ ID NOs: 130-139. En algunas formas de realización, el ARNg que comprende una o más de las secuencias guía de las SEQ ID NOs: 5-129 se administran para inducir una DSB en el gen de SERPINA1. Los ARN guía se pueden administrar juntos con un agente de unión de ADN guiado por ARN tal como una proteína Cas, tal como, por ejemplo, Cas9, o un ARNm o vector que codifica un agente de unión al ADN guiado por ADN tal como una proteína Cas, tal como, por ejemplo, Cas9. En algunas formas de realización, el ARN guía administrado es una o más de las composiciones de ARN guía descritas en la presente” (Párrs. 109 y 110); “En algunas formas de realización, la administración de los ARN guía de la invención (por ejemplo, en una composición proporcionada en la presente) reduce los niveles de alfa-1 antitripsina mutada (AAT) producida por el sujeto, y por lo tanto evita la acumulación y agregación de la AAT en el hígado” (Párr. 114); “En algunas formas de realización, el sujeto es mamífero. En algunas formas de realización, el sujeto es el ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto es vaca, cerdo, mono, oveja, perro, gato, pescado, o aves de corral” (Párr. 115); y “En algunas formas de realización, los ARN guía, composiciones y formulaciones se administran por vía intravenosa. En algunas formas de realización, los ARN guía, composiciones y formulaciones se administran en la circulación hepática” (Párr. 117).

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0007776 el 19 de julio de 2019, tituló la invención como: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS QUE INACTIVAN EL GEN DE SERPINA1”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 3 no es clara porque no define una composición en términos de sus características técnicas esenciales, es decir especificando sus componentes activos, excipientes o adyuvantes en las cantidades o proporciones específicas característicos de dicha composición. En este sentido, no se indica que la composición comprende los siguientes componentes: (i) un agente de unión de ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión de ADN guiado por ARN, el cual es un ARNm que codifica una Cas cleavasa; y (ii) un ARN guía (ARNg) que comprende una secuencia guía seleccionada de las SEQ ID NOs: 5-129 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP) o un ARNsg modificado que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 131-139. Dichas características permiten que la composición sea capaz de generar una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen de SERPINA1 en una célula y modificar dicho gen. Se le recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la composición reclamada, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del



Oficio N° 12934 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir las características técnicas esenciales descritas en las reivindicaciones dependientes en la reivindicación independiente.

- La reivindicación 3 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias del ARN guía que constituyen el componente activo de la composición que induce la ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen *SERPINA1* a una célula. Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de nucleótidos que justifique el reclamar moléculas con un 90% de identidad con respecto a las secuencias de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 5 a 129. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en esta reivindicación por sus secuencias completas, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID No., dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia nucleótida exacta a la que se refiere, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas por el solicitante.
- La reivindicación 3 no es clara porque el término “*al menos*” es impreciso. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

4.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2019/0007776 del 19 de julio de 2019), no demuestra que una composición que comprende un ARN guía o un vector que codifica un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia guía seleccionada de las SEQ ID NOs: 5-129 o una secuencia guía que es al menos 90% idéntica a una secuencia seleccionada de las SEQ ID NOs: 5-129 permita inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen de *SERPINA1* en una célula modificando dicho gen; o reducir la concentración de AAT en una célula; o reducir o prevenir la acumulación de alfa-1 antitripsina (AAT) en una célula. En este punto, se le aclara al solicitante que la memoria descriptiva presenta pruebas técnicas concretas y explícitas de la administración *in vitro* de una composición que comprende nanopartículas lipídicas (LNP) del ARNm de Cas9 y ARNs específicos modificados dirigidos al gen *SERPINA1* humano analizados en células PHH y HepG2 en una curva de dosis respuesta (Ejemplo 4, Figs. 11 y 12); y la administración *in vivo* a ratones transgénicos de seis formulaciones de LNP que comprenden nanopartículas lipídicas (LNP) del ARNm de Cas9 y ARNs específicos modificados, las cuales permitieron la edición robusta de la variante PiZ de *SERPINA1* (o TTR con respecto al control murino) (Ejemplo 5, Fig. 13A-C).

5. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 125 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:



Oficio N° 12934 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

- **Grupo inventivo 1:** Composición que comprende: (i) ADN que genera el ARNm de la Cas9 de SEQ ID NO: 422 o 423; y (ii) ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 5 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP) (reivindicaciones 3 a 7 - Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Composición que comprende: (i) ADN que genera el ARNm de la Cas9 de SEQ ID NO: 422 o 423; y (ii) ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP) (reivindicaciones 3 a 7 - Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Composición que comprende: (i) ADN que genera el ARNm de la Cas9 de SEQ ID NO: 422 o 423; y (ii) ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 7 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP) (reivindicaciones 3 a 7 - Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 4:** Composición que comprende: (i) ADN que genera el ARNm de la Cas9 de SEQ ID NO: 422 o 423; y (ii) ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 8 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP) (reivindicaciones 3 a 7 - Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 5:** Composición que comprende: (i) ADN que genera el ARNm de la Cas9 de SEQ ID NO: 422 o 423; y (ii) ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 9 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP) (reivindicaciones 3 a 7 - Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 6:** Composición que comprende: (i) ADN que genera el ARNm de la Cas9 de SEQ ID NO: 422 o 423; y (ii) ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP) (reivindicaciones 3 a 7 - Todas parcialmente).
- **Grupos inventivos 7 a 125:** Composición que comprende: (i) ADN que genera el ARNm de la Cas9 de SEQ ID NO: 422 o 423; y (ii) ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 11 a 129 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP) (reivindicaciones 3 a 7 - Todas parcialmente).

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de diciembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 12934 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

D1	Smith C. <i>et al.</i> , <i>Molecular Therapy</i> .	“Efficient and Allele-Specific Genome Editing of Disease Loci in Human iPSCs”	marzo de 2015
----	---	---	---------------

El documento D1¹ divulga un estudio en donde se investiga la eficiencia relativa de CRISPR/Cas9 y TALENs en líneas celulares iPSC humanas para inducir tanto la edición precisa del genoma basada en donantes homólogos y la disrupción genética mediada por la unión de extremos no homólogos (NHEJ) (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 3 consiste en: “Una composición que comprende un ARN guía o un vector que codifica un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia guía seleccionada de las SEQ ID NOs: 5-129 o una secuencia guía que es al menos 90% idéntica a una secuencia seleccionada de las SEQ ID NOs: 5-129” (Radicado N° NC2020/0004321 del 8 de abril de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Composición que comprende un ARN guía o un vector que codifica un ARN guía,	composición que comprende un ARN guía (ARNg) y una Cas cleavasa (Cas9) (Pág. 573, Col. 1, Párr. 2 – Fig. 1).
La secuencia de ARN guía que es al menos 90% idéntica a la secuencia SEQ ID NOs: 5.	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga una composición que comprende un ARN guía (ARNg) y una Cas cleavasa (Cas9) dirigida a pares de bases específicas en líneas celulares (iPSCs) que apuntan a la mutación heredada de α 1-antitripsina (AAT) Z (rs28929474, G> A) en el gen *SERPINA1* (Pág. 573, Col. 1, Párr. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que la secuencia de nucleótidos que caracteriza el ARN guía reclamado en la solicitud.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la reivindicación independiente no define adecuadamente las características técnicas esenciales de la composición, es decir indicando los siguientes componentes activos: (i) un ARNm que codifica una Cas cleavasa (Cas9); y (ii) un ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia guía de SEQ ID NO: 5 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP). Dichas características permiten que la composición sea capaz de generar una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen de *SERPINA1* en una célula modificando dicho gen, y, en consecuencia, eliminar la producción de formas mutantes de AAT que están asociadas con síntomas hepáticos en pacientes con AATD. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

¹Smith C. *et al.*, 2015. Efficient and Allele-Specific Genome Editing of Disease Loci in Human iPSCs. *Molecular Therapy*. Elsevier Inc, US Source info:Vol: 23, Nr: 3, Page(s): 570 – 577. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351458/pdf/mt2014226a.pdf>.

Oficio N° 12934 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición que comprende un ARN guía divulgada en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el mismo documento D1 ya divulgaba la efectividad de una composición que comprende ARNg-Cas9 en tres loci endógenos en líneas celulares humanas iPSCs humanas, en donde se evidencia una mayor eficiencia de disrupción genética mediada por la endonucleasa Cas9. En particular se demostró la inducción más ventajosa de mutaciones “indel” por Cas9 en el locus *SERPINA1*, que tiene el nivel de expresión más bajo (según los datos de ARN-Seq de ENCODE/Caltech, GSE33480). Estos datos demuestran que el sistema CRISPR/Cas9 puede apuntar eficientemente tanto a loci expresados como no expresados en líneas celulares iPSCs humanas, y pueden tener una ventaja particular en diversos loci no expresados (Pág. 574, Col. 1, Párr. 1 – Discusión).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la composición que comprende un ARN guía (ARNg) y una Cas cleavasa (Cas9) capaz de modificar el gen de *SERPINA1* en una célula de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 4 a 7 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

8. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Smith C. <i>et al.</i> , <i>Molecular Therapy</i> .	3 a 7	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Oficio N° **12934** de **13 de agosto de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 12934 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0007776		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/067800		21 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
22/12/2016				X					
Solicitante									
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	1, 2, 8 a 26	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	3 a 7 – Todas parcialmente		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				3 a 7					
Palabras clave utilizadas				Alpha-1 antitrypsin deficiency, CRISPR/Cas, <i>SERPINA1</i> gene, mutant forms of α 1-antitrypsin (AAT), α 1-antitrypsin deficiency (AATD), Cas cleavase Cas9, lipid nanoparticle (LNP).					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 15/113, A61K 47/24					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	NC2019/0005992	07/06/2019	-	-			A		
ISA/EPO	WO2014204726	24/12/2014	-	-			A		
	US2015166984	18/06/2015	-	-			A		
	WO2016089433	09/06/2016	-	-			A		
	WO2016164356	13/10/2016	-	-			A		
	WO2017093804	08/06/2017	-	-			X, P		
	WO2017165862	28/09/2017	-	-			X, P		
	Smith C. <i>et al.</i> , 2015.	03/2015	3 a 7	Resumen - Pág. 573, Col. 1, Párr. 2 - Pág. 574, Col. 1, Párr. 1 - Discusión.			Y		
Patbase	WO14093622	19/06/2014	-	-			A		
	WO14204726	24/12/2014	-	-			A		
	US2016153005	02/06/2016	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Smith C. <i>et al.</i> , 2015. Efficient and Allele-Specific Genome Editing of Disease Loci in Human iPSCs. Molecular Therapy. Elsevier Inc, US Source info:Vol: 23, Nr: 3, Page(s): 570 – 577. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351458/pdf/mt2014226a.pdf .							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.									
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.					“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.				

Oficio N° 12934 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 06/07/2021	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	