

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

Señor
INTELLIA THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ARN GUÍA QUE COMPRENDE ENLACES FOSFOROTIOATO EN EL EXTREMO 5’ Y OTRAS MODIFICACIONES QUÍMICAS EN LOS NUCLEÓTIDOS DEL TALLO SUPERIOR, LA HORQUILLA 1 O LA HORQUILLA 2”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/065306.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de diciembre de 2017.

PRIORIDAD: US 62/431,756 8 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 18 de noviembre de 2021, bajo el número NC2019/0007258, 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 35 del radicado N° NC2019/0007258 del 18 de noviembre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar métodos y composiciones de ARNg que: eviten la degradación por endonucleasas y exonucleasas, mejoren la estabilidad y la eficiencia en la edición de genes.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un ARN guía único (ARNsg) que comprende una modificación del extremo 5' y una o más modificaciones en una o más de: a. la región del tallo superior; b. la región de horquilla 1 y c. la región de horquilla 2 en donde la modificación del extremo 5' comprende al menos dos enlaces fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos en el extremo 5' del extremo 5'.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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

Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0007258 del 18 de noviembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “ARN GUÍA QUE COMPRENDE ENLACES FOSFOROTIOATO EN EL EXTREMO 5’ Y OTRAS MODIFICACIONES QUÍMICAS EN LOS NUCLEÓTIDOS DEL TALLO SUPERIOR, LA HORQUILLA 1 O LA HORQUILLA 2”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción ya que, reclama un ARN guía único (ARNsg) con al menos una modificación en una región de su tallo superior o en su horquilla 1, modificaciones 2'-O-Me en todos los nucleótidos de la horquilla 2 y con dos enlaces fosforotioato en los primeros 7 nucleótidos del extremo 5'; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier secuencia de ribonucleótidos que comprenda cualquier modificación química en el tallo o en la horquilla 1 y que tenga como blanco de acción cualquier gen. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ARNsg, esto se logra, incluyendo en la reivindicación el tipo de modificación química en el tallo y/o en la horquilla 1, su posición con respecto a secuencias de referencia y el gen blanco de acción del ARN guía de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 1 no es clara ya que, reclama un ARN guía único (ARNsg) para el cual, no se refieren características funcionales y en donde su estructura pretende caracterizarse mencionando que: presenta una modificación en el extremo 5' de “al menos” dos enlaces fosforotioato (PS) en los primeros 7 nucleótidos y “una o más” modificaciones en “una o más” de sus tres regiones estructurales. Dicha definición de la estructural incluye los términos “al menos” y “uno o más” que se consideran imprecisos e impiden establecer el número y tipo de modificaciones estructurales en la molécula reclamada; y dificultan establecer el alcance de la reivindicación. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y debe incluir todas las características técnicas esenciales de la invención por lo que, no debe referirse expresiones imprecisas o ambiguas que impidan establecer la estructura del objeto reclamado; se sugiere sustituirlas por términos precisos o rangos concretos siempre con referencia a una secuencia de ribonucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- Las reivindicaciones 2, 3 y 20 no son claras porque, contienen las expresiones: “una o más” o “al menos” para referirse al número de modificaciones en el ARNsg y, dichos términos, impiden establecer la estructura de la molécula modificada porque, no es posible determinar cuántas modificaciones estructurales posee. Se sugiere al solicitante sustituirlas por términos precisos o rangos concretos.
- Las reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 8 y 9 no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren a “modificaciones” que no son tipificadas mediante su estructura química, siendo que, la solicitud únicamente ha explorado estructuras químicas específicas ya sea, para las bases nitrogenadas o, para los enlaces internucleósido. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las posibles modificaciones, esto se logra, refiriendo mediante su nombre químico los tipos de modificaciones contempladas.



Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

- Las reivindicaciones 3, 13, 15, 16 y 18 no son claras porque se refieren a posiciones en las regiones del tallo, de la horquilla o del nexo empleando los términos “US1”, “US12”, “H1-1”, “H1-2”, “H1-12”, “H2-1”, “H2-15”, “LS1, LS6, LS7, LS8, LS11 o LS12” o “N15, N16, N17, N18” que son denominaciones arbitrarias de la descripción. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes por lo que, se sugiere referir las posiciones modificadas con referencia a las secuencias de ribonucleótidos (SEQ ID NO) de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 20 presenta errores de dependencia porque, es dependiente de la reivindicación 18 que es, a su vez, dependiente de la reivindicación 1, pero, señala que, el ARNsg comprende: *“al menos un enlace fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos del extremo 5’ (...)”* lo cual, contradice lo mencionado en la reivindicación 1 que, menciona que, la molécula comprende *“al menos dos enlaces fosforotioato”* en esta región. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y aclaraciones necesarias.
- La reivindicación 30 presenta errores tipográficos porque el nombre científico del microorganismo no se encuentra en cursiva. Se sugiere al solicitante hacer las correcciones necesarias.
- Las reivindicaciones 33 a 35 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un método para modificar un ADN objetivo, que se define de manera general y no incluye todas las características esenciales para ser reproducido, ya que, no refiere el gen objetivo mediante su secuencia y no refiere la secuencia de ribonucleótidos del ARNsg. Lo anterior porque la solicitud no ha explorado cualquier método de modificación de un ADN que este dirigido a cualquier objetivo, que comprenda cualquier ARNsg o que, funcione para la inserción eliminación de cualquier gen. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los métodos explorados en la solicitud.

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

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Porque se reclama un ARN guía único (ARNsg) que no se define mediante su estructura y función ya que, no se mencionan cuáles son las modificaciones químicas en las regiones de la horquilla 1 o del tallo, no se refieren las posiciones de dichas alteraciones con relación a las secuencias de ribonucleótidos, ni se menciona su región genómica blanco. Lo anterior teniendo en cuenta que, las pruebas técnicas de la solicitud se refieren a ARNsg que tienen como blanco los genes Transretinina de ratón (TTR) y Factor VIII (FVIII) de ratón; dichos ARNg, presentan modificaciones en las regiones del tallo o de la horquilla 1 seleccionadas de: nucleótidos 2'-Ometil (2'-O-Me), nucleótidos 2-fluoro (2'-F) o un enlace fosforotioato (PS) que, ocurren, sobre secuencias de ribonucleótidos específicas, tal y como se expone en la Tabla 4 (Págs. 37 a 47).

Además, se reclama un método de modificación de ADN que está dirigido a cualquier objetivo y, que emplea, cualquier secuencia de ribonucleótidos para el ARNsg con las modificaciones referidas, cuando únicamente se ha evidenciado un método para la



Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

modificación del gen de transretinina de ratón (TTR) que emplea las secuencias de ARN guía SEQ ID NO: 1 a 18, 48-52 y 188 a 227(Figs. 1 a 10) y un método para la modificación del gen del factor VII (FVII) de ratón empleando los ARNg incorporados en las Figs. 12 A y 12B (Figs. 11, 13A y 13B).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de diciembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Hendel A. <i>Nature biotechnology</i>	“Chemically modified guide RNAs enhance CRISPR-Cas genome editing in human primary cells”	29 de junio de 2015
D2	WO2016089433	“Guide RNA with chemical modifications”	09 de junio de 2016

El documento D1¹ divulga como las alteraciones químicas sobre ARN guía sencillos (ARNsg) incrementan la eficiencia de edición genómica en células T primarias, células madre hematopoyéticas y células progenitoras (Pág. 985, Resumen).

El documento D2² divulga ARNs guía modificados y su uso en conjunto con sistemas de repeticiones regulares cortas palindrómicas (CRISPR) y sistemas asociados a CRISPR (Cas) (Pág. 1, Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un ARN guía único (ARNsg) que comprende una modificación del extremo 5' y una o más modificaciones en una o ambas de: (...)” (Radicado N° NC2019/0007258 del 18 de noviembre de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Un ARN guía único (ARNsg) que comprende	ARN guía sencillos (ARNsg) químicamente sintetizados para edición genómica que comprenden (Pág. 985, Col. Der., Párr. [2])	Un ARN guía sintético que comprende: (Pág. 152, Reiv. 1) un ARN sencillo (Pág. 153, Reiv. 11)
una modificación del extremo 5' que comprende al menos dos enlaces fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos en el extremo 5' del extremo 5',	100 nucleótidos con tres diferentes tipos de modificaciones químicas en los 3 últimos nucleótidos de ambos extremos 3' y 5' terminales en donde las modificaciones comprenden 2'-O-metil (M), 2'-O-metil 3'fosforotioato (MS), o 2'-O-metil 3'tioPACE (MSP) (Pág. 985, Col. Der., Párr. [2])	Al menos dos modificaciones de tipo 2'-O-metil 3'fosforotioato (Pág. 153, Reiv. 9) y
2'-O-Me en cada uno de los nucleótidos de la región de horquilla 2 y		

¹Hendel, A., Bak, R., Clark, J. et al. (2015). Chemically modified guide RNAs enhance CRISPR-Cas genome editing in human primary cells. *Nat Biotechnol* 33, 985–989. <https://doi.org/10.1038/nbt.3290>. Recuperado desde: <https://www.nature.com/articles/nbt.3290>

² <https://patents.google.com/patent/WO2016089433A1/en?q=WO2016089433>

Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

una o más modificaciones en la región del tallo superior o en la región de horquilla 1.	No se menciona	Uno o más nucleótidos de 5'-metiluridina en el bucle del tallo (Pág. 153, Reiv. 13)
---	----------------	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, ARN guía sencillos (ARNsg) químicamente sintetizados para edición genómica que comprenden 100 nucleótidos con tres diferentes tipos de modificaciones químicas en los 3 últimos nucleótidos de ambos extremos 3' y 5' terminales en donde las modificaciones comprenden 2'-O-metil (M), 2'-O-metil 3'fosforotioato (MS), o 2'-O-metil 3'tioPACE (MSP) (Pág. 985, Col. Der., Párr. [2]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el ARN guía sencillo divulgado en D1 consiste en que el ARNsg de la solicitud comprende modificaciones en: la región del tallo superior o en la región de horquilla 1 y 2'-O-Me en cada uno de los nucleótidos de la región de horquilla 2.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un ARNsg que comprenda, una modificación de cualquier tipo en el tallo superior o en la horquilla 1 porque, la reivindicación (i) no permite establecer el número y tipo de las modificaciones químicas del ARNsg en dichas regiones, ni (ii) incluye las secuencias de ribonucleótidos de referencia para los ARNsg y, por lo tanto, no pueden asociarse las pruebas técnicas de la descripción que corresponden a estructuras de ARNsg específicas dirigidas a los genes Transretinina de ratón (TTR) o Factor VII de ratón (FVII) como las descritas en la Tabla 4 con cualquiera de las posibles secuencias con diversas modificaciones químicas para los ARNsg dentro del alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el ARN guía sencillo (ARNsg) conocido en D1 con el fin de obtener un ARNsg alternativo?

Sin embargo, un ARN guía sintético que comprende: (Pág. 152, Reiv. 1) un ARN sencillo (Pág. 153, Reiv. 11) con al menos dos modificaciones de tipo 2'-O-metil 3'fosforotioato (Pág. 153, Reiv. 9) y uno o más nucleótidos de 5'-metiluridina en el bucle del tallo (Pág. 153, Reiv. 13), ya había sido divulgado en el documento D2 que, señala como, las modificaciones de los ARN guía en posiciones específicas son tolerables por la proteína Cas activa y por el complejo de ARNg:Cas y no evitan que ocurra una ruptura específica del polinucleótido blanco, particularmente con las secuencias guía que se incluyen en la Tabla 1 (Pág. 81, líneas 12-19); además, D2 menciona que las modificaciones tienen como objetivo mejorar ciertas propiedades como la resistencia a nucleasas del ARN guía, reducir la ruptura inespecífica de blanco mediada por el complejo ARNg:Cas, mejorar la eficiencia de transfección y/o mejorar la localización en organelos como el núcleo (Pág. 81, líneas 24-29).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una modificación en la región bucle del tallo como la de ARN guía del documento D2, en un ARNsg como el de documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 se refiere a: una composición que comprende la nucleasa Cas9 para una reacción guiada por ARN y otras sustancias como el ARN guía (Pág. 42, Líneas 24 a 29), una nanopartícula que comprende el ARN guía como medio

Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

para su entrega a las células (Pág. 70, Líneas 19 a 21) y un método para la edición genómica, para modificar una secuencia de ADN que comprende: un ARN guía de los descritos y una proteína Cas; el método comprende, además, contactar la secuencia de ADN objetivo fuera de la célula (Págs. 72 y 73, Líneas 32 a 33 y 1 a 12).

Las reivindicaciones 2 a 20 y 25 a 35 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al ARNsg de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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	Hendel A. <i>Nature biotechnology</i>	1 a 20 y 25 a 35	Nivel Inventivo
D2	WO2016089433	1 a 20 y 25 a 35	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30

El solicitante argumenta que: “(...) *un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no hay arte previo que afecte su patentabilidad como se muestra a continuación. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente a las modalidades preferidas.*

De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. En particular, la nueva reivindicación 1 se encuentra adecuadamente definida ya que esta reclamada un ARNsg que comprende modificaciones del extremo 5' y menciona específicamente que modificaciones puede tener dicho ARNsg en su cadena estructural, por ejemplo, se reclama que comprende además modificaciones 2'-O-Me en cada uno de los nucleótidos en la región de horquilla 2. Así las cosas, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de reproducir el ARNsg aquí reclamado. Además, en este punto vale la pena resaltar que cada una de las características estructurales esenciales reclamadas por la nueva reivindicación 1 se encuentra adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo de la presente invención. Por todo lo anterior, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender que dichos rangos de porcentaje en peso son modalidades posibles de la invención. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto. (...)

Ahora bien, respecto a los términos “una/uno o más” y “al menos”, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora, debido a que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que el término “al menos” se refiere a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención.



Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

Particularmente, en las reivindicaciones 1 y 20 dicha expresión se refiere al requisito mínimo de comprender dos enlaces de PS y en la nueva reivindicación 9 se refiere a cierta cantidad de nucleótidos. De manera similar, el término “una/uno más” indica que cualquier elemento se puede seleccionar de uno o más elementos que componen el grupo, particularmente, uno o más modificaciones. Por ende, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender con claridad el alcance de dichas expresiones y, por consiguiente, de la materia reclamada en la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.”

Se aclara que, las objeciones por falta de sustento y claridad persisten para el ARN guía objeto de la reivindicación 1 porque, dicha molécula no se encuentra definida apropiadamente mediante sus características técnicas esenciales estructurales, dado que, se señala que, comprende un indeterminado número de modificaciones estructurales en la región del tallo o de la horquilla 1, sin tipificar dichas alteraciones mediante su nombre químico y/o ubicarlas en secuencias de referencia particulares, esto impide a una persona del campo técnico reproducir exitosamente la invención. Además, la solicitud únicamente ha explorado secuencias de ribonucleótidos específicas para dichas moléculas y, modificaciones químicas particulares en posiciones específicas dentro de dichas secuencias.

Con relación a los términos imprecisos, dichas objeciones se consideran pertinentes porque, estos términos impiden establecer con claridad el alcance y ámbito de la protección y conllevan a ambigüedad. En este punto es importante resaltar que, el ánimo de las objeciones es delimitar claramente la invención del solicitante y permitir establecer de manera evidente el carácter novedoso y/o inventivo de la misma con relación al estado de la técnica, sin que, con ello, se afecte la protección del concepto inventivo.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 28.

El solicitante sostiene: “(...) En cuanto a la suficiencia del Capítulo Descriptivo, y como lo señala la Examinadora, las presentes reivindicaciones se encuentra adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo, ya que dichas reivindicaciones de la presente invención se encuentran dirigidas a un ARN guía único (ARNsg) descrito en el Capítulo Descriptivo. Particularmente, los párrafos [0061] a [0063], [0093] a [0116] y las tablas 1 a 2 del Capítulo Descriptivo brindan un adecuado soporte al ARNsg reclamado por la presente invención, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de reproducir la presente invención a partir de las características esenciales reclamadas y lo descrito en el Capítulo Descriptivo. (...)”

Se aclara que, las objeciones por falta de suficiencia se mantienen para los productos y métodos reivindicados, porque, las reivindicaciones relativas a estos objetos no se restringen a una razonable generalización de lo explorado en la solicitud, dado que, se reclama cualquier ARN guía, dirigido a cualquier blanco génico, que comprenda cualquier tipo de modificaciones en sus regiones tallo y horquilla 1, siendo que, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica para ARN guía con modificaciones químicas específicas en posiciones particulares, tal y como se refiere en la Tabla 4 del capítulo descriptivo. En este punto es importante señalar que, la eventual protección de una invención es otorgada sobre el capítulo reivindicatorio, por lo que, el mismo debe ser autosuficiente, lo que se traduce en que, la materia allí descrita, debe ser caracterizada



Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

apropiadamente para que, su alcance sea claro sin tener que recurrir de ninguna manera al texto del capítulo descriptivo.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo.

El solicitante argumenta que: “(...) Así las cosas, ninguna persona medianamente versada en la materia se vería motivada por las enseñanzas de D1 debido a que dicho documento no reclama las características esenciales de la presente invención, es decir las modificaciones en la región de la horquilla 2, y mucho menos los efectos técnicos alcanzados a partir de dichas características, los cuales se mencionaran a continuación. En este sentido, la única forma que dicha versada logre obtener la presente invención es llevando una experimentación exhaustiva, en donde invierta tanto económicamente como intelectualmente, y aún así nada asegura que esta logre obtener el ARNsg aquí reclamado.

Ahora bien, D2 divulga ARNsg modificados y su uso en sistemas de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas, regularmente interespaciadas (CRISPR)/asociadas a CRISPR (Cas). Sin embargo, y a pesar de que D2 divulga ARNsg modificados, dicho documento no menciona o sugiere que el ARN guía único comprende modificaciones 2'-O-Me en cada uno de los nucleótidos.

En particular, observamos que la tabla 4 de D2, la cual menciona el examinador, describe la eficacia de escisión de varios sgRNA modificados y no modificados. En relación con los datos de la Tabla 4 (...)

Así las cosas, cualquier persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de D2 entendería que las modificaciones adicionales de 2'-O-Me no son necesariamente ventajosas para producir ARNsg, por lo que escinden su objetivo designado de manera eficiente. Esto se demuestra particularmente comparando y contrastando las entradas 171, 174 y 177 de las Tablas 3 y 4 de D2 (D2, páginas 99 y 128, respectivamente). Específicamente, la Tabla 3 de D2 proporciona las secuencias y los patrones de modificación 2'-O-Me de estos sgRNA. Las secuencias de la región de la horquilla 2 para cada una de las entradas 171, 174 y 177 se establecen en la siguiente tabla con nucleótidos modificados con 2'-O-Me que se muestran subrayados en la parte inferior. Asimismo, es evidente que la tabla 4 muestra, entre otras cosas, la eficiencia de la escisión de la diana para los sgRNA definidos en la Tabla 3.

A partir de dicha tabla, se puede observar que las secuencias de nucleótidos primarios de las regiones de horquilla 2 de las entradas 171, 174 y 177 son idénticas. Sin embargo, el patrón de modificación difiere y también es evidente que esto tiene un efecto muy significativo sobre la eficacia de la escisión de la diana teniendo un 85% para la entrada 174 y 0% para la entrada 177. Además, observamos que el patrón de modificación en la región de la horquilla 2 entre las entradas 174 y 177 muestran una notable diferencia, la cual claramente se logra evidenciar en la eficiencia de edición asociada con estas modificaciones 2'-O-Me de la misma secuencia primaria, particularmente, la persona medianamente versada en la materia de ninguna manera se vería motivada a realizar dichas modificaciones, de hecho, se podría afirmar que dicha persona naturalmente se vería disuadida de modificar más el sgRNA. (...)

Se aclara que, las objeciones relativas a la falta de nivel inventivo se mantienen para el ARN guía y el método de edición génica como se reivindican porque, si bien, esta oficina reconoce que existen diferencias entre el objeto reclamado en la presente solicitud y el



Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

estado de la técnica mas cercano, que corresponde al documento D1 y, por tal razón se reconoce la novedad de la materia reclamada, el objeto reivindicado no esta claramente definido, esto porque, no se incluyen todas las características técnicas esenciales. Lo anterior debido a que, se señalan como características esenciales las combinaciones particulares de modificaciones químicas en diversas regiones, pero, dichas alteraciones estructurales no se caracterizan mediante su nombre químico o sus ubicaciones con relación a secuencias particulares de ribonucleótidos, esto impide establecer un efecto técnico asociado a dichas estructuras porque, no es posible correlacionar las pruebas técnicas del capítulo descriptivo referidas a estructuras particulares con el objeto reclamado en las reivindicaciones.

Ahora bien, en el estado de la técnica se encuentra además, el documento D2 que constituye una anterioridad relevante para afectar el nivel inventivo de la solicitud, puesto que, no solo se refiere a modificaciones químicas en la región del tallo de un ARN guía con secuencias particulares, sino que además señala que, las modificaciones tienen como objetivo mejorar ciertas propiedades como la resistencia a nucleasas del ARN guía, reducir la ruptura inespecífica de blanco mediada por el complejo ARNg:Cas, mejorar la eficiencia de transfección y/o mejorar la localización en organelos como el núcleo (Pág. 81, líneas 24-29), que corresponden en general al mejoramiento de la estabilidad del complejo ARN guía con la proteína Cas9 y, por lo tanto, se refieren al mismo efecto técnico argumentado por el solicitante. De acuerdo a lo anterior, el documento D2 no solo es una anterioridad relevante, sino que, motivaría a una persona del campo técnico interesada en mejorar la estabilidad de un ARN guía, a realizar modificaciones en regiones como el tallo de dichas moléculas.

Por lo tanto, la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que tal y como se encuentra definida la reivindicación independiente de producto modificada y las reivindicaciones de proceso que comprenden dicho producto (Radicado N° NC2019/0007258 del 18 de noviembre de 2021), no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, relacionados con el aumento de la afinidad de unión y la estabilidad de dicha unión a la nucleasa de los ARN guía con estructuras específicas de acuerdo con la Tabla 4. Lo anterior porque, los compuestos reivindicados fallan en señalar las opciones específicas de modificaciones químicas efectuadas en las regiones tallo y la horquilla 1 que se consideran características técnicas esenciales de la invención y, no relacionan dichas modificaciones, con posiciones específicas dentro de las secuencias exploradas. Así las cosas, esta Oficina advierte que mientras la reivindicación independiente de producto no defina el ARN guía en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, no será posible reconocer los efectos técnicos mencionados por el solicitante y, por consiguiente, evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

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



Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0007258		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/065306		8 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
08/12/2016					X				
Solicitante									
INTELLIA THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 35
Palabras clave utilizadas	SINGLE GUIDE RNA, SGRNA, CHEMICAL MODIFIED RNA.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/113

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	NC2018/0011554	26/10/2018	-	-	A
ISA EPO	WO2016089433	09/06/2016	1 a 20 y 25 a 35	(Pág. 153, Reiv. 11) (Pág. 153 Reiv, 9) (Pág. 153, Reiv. 13) (Pág. 81, líneas 12-19), (Pág. 81, líneas 24-29).	Y
	WO2016164356	13/10/2016	-	-	A
	WO2017004279	05/01/2017	-	-	
	WO2017068377	27/04/2017	-	-	
	WO2017136794	10/08/2017	-	-	
	WO2017173054	05/10/2017	-	-	
	Hendel, A.	2015	1 a 20 y 25 a 35	(Pág. 985, Col. Der., Párr. [2]).	Y
	Wang M.	03/2016	-	-	A
	Yin, H.	2016	-	-	
Yu, X.	2016	-	-		

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

O

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de <http://xxxxxxx>.

Hendel, A., Bak, R., Clark, J. et al. Chemically modified guide RNAs enhance CRISPR-Cas genome editing in human primary cells. Nat Biotechnol 33, 985–989 (2015). <https://doi.org/10.1038/nbt.3290>

Ming Wang, John A. Zuris, Fantao Meng, Holly Rees, Shuo Sun, Pu Deng, Yong Han, Xue Gao, Dimitra Pouli, Qi Wu, Irene Georgakoudi, David R. Liu, Qiaobing Xu (2016) Delivery of genome-editing proteins using lipids. Proceedings of the National Academy of Sciences 113 (11) 2868-2873; DOI: 10.1073/pnas.1520244113

Yin, H., Song, C. Q., Dorkin, J. R., Zhu, L. J., Li, Y., Wu, Q., Park, A., Yang, J., Suresh, S., Bizhanova, A., Gupta, A., Bolukbasi, M. F., Walsh, S., Bogorad, R. L., Gao, G., Weng, Z., Dong, Y., Koteliensky, V., Wolfe, S. A., Langer, R., Anderson, D. G. (2016). Therapeutic genome editing by combined viral and non-viral delivery of CRISPR system components in vivo. Nature biotechnology, 34(3), 328–333. <https://doi.org/10.1038/nbt.3471>

Yu, X., Liang, X., Xie, H., Kumar, S., Ravinder, N., Potter, J., de Mollerat du Jeu, X., & Chesnut, J. D. (2016). Improved delivery of Cas9 protein/gRNA complexes using lipofectamine CRISPRMAX. Biotechnology letters, 38(6), 919–929. <https://doi.org/10.1007/s10529-016-2064-9>

⁽²⁾ Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “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.	“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. “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° 18727 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

“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: 25/11/2021	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	