

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **3464** de **14 de marzo de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

Señor(a)
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODIFICAR EL GEN DE SERPINA1”**

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 27 de diciembre de 2021, bajo el número NC2021/0017839, 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 28 del radicado N° NC2021/0017839 del 27 de diciembre de 2021.

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 a1-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 11 y 26 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hacen referencia a una composición caracterizada porque se suministra al menos dos veces, opcionalmente al menos tres veces o cuatro veces, o hasta cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez veces, y opcionalmente en donde el suministro se produce en un intervalo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 días, o en un intervalo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 semanas, o en un intervalo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 meses; y a una composición o formulación farmacéutica que se suministra vía un vector viral, o vía nanopartículas lipídicas, lo cual hace referencia implícita a un método de tratamiento en un sujeto. En



Oficio N° 3464 de 14 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

este punto, vale decir que dichas reivindicaciones no aportan ninguna característica técnica a la composición reclamada en las reivindicaciones 1 a 6.

4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 7 a 10, 12 a 25, 27 y 28 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que a pesar de que se encuentran encabezadas en términos de un método *in vitro* para inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen de *SERPINA1* o modificar el gen de *SERPINA1*, este no se define en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación de dicho método. En su lugar, el método comprende únicamente una etapa relacionada con el suministro de una composición a una célula, lo cual hace referencia implícita al uso de dicha composición.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0017839 el 27 de diciembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODIFICAR EL GEN DE *SERPINA1*”.

5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 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; (ii) un ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia guía de SEQ ID NO: 42 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP).; y (iii) que el ARN guía puede comprender una modificación que incluye: un nucleótido modificado 2'-O-metilo (2'-O-Me); un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos; un nucleótido modificado 2'-fluoro (2'-F) una modificación a una o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'; una modificación a una o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3'; enlaces PS entre los primeros cuatro nucleótidos; enlaces PS entre los últimos cuatro nucleótidos; nucleótidos modificados 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5'; o nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'. 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



Oficio N° 3464 de 14 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

de poder distinguir inequívocamente la invención del 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.

5.3. 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 presenta evidencia concreta y explícita que permita reclamar una composición que comprenda únicamente un ARN guía o un vector que codifica un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 42, la cual sea capaz de 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 de la administración *in vitro* de una composición que comprende nanopartículas lipídicas (LNP) del ARNm de Cas9 y ARNs g 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 de la administración *in vivo* a ratones transgénicos de seis formulaciones de LNP que comprenden nanopartículas lipídicas (LNP) del ARNm de Cas9 y ARNs g 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).

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
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)

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° 3464 de 14 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

La reivindicación 1 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 de SEQ ID NO: 42 (...)” (Radicado N° NC2021/0017839 del 27 de diciembre de 2021).

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 comprende la SEQ ID NOs: 42.	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 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 1 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en 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); (ii) un ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia guía de SEQ ID NO: 42 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP); y (iii) que el ARN guía puede comprender una modificación que incluye: un nucleótido modificado 2'-O-metilo (2'-O-Me); un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos; un nucleótido modificado 2'-fluoro (2'-F) una modificación a una o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'; una modificación a una o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3'; enlaces PS entre los primeros cuatro nucleótidos; enlaces PS entre los últimos cuatro nucleótidos; nucleótidos modificados 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5'; o nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'. 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.

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



Oficio N° 3464 de 14 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

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 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 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> .	1 a 6	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0017839 del 27 de diciembre de 2021).

El solicitante argumenta que *“El Examinador considera que la composición reclamada en la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 3) carece de claridad, porque no define la invención en función de sus características técnicas esenciales, a saber, ingredientes y proporciones de los mismos. En relación con dicha objeción, me permito resaltar que la composición reclamada se ha modificado para definir que esta comprende la secuencia guía de SEQ ID NO: 42, por lo tanto la persona normalmente versada en la materia entendería claramente que la característica esencial de la composición es el ARN guía dirigida al gen SERPINA1, que se encuentra estructuralmente definido por la secuencia de aminoácidos que la comprende.*

La definición específica de otros ingredientes y de sus cantidades limitaría injustamente la materia reclamada, en tanto lo que hace novedosa e inventiva a la composición es el ARN guía y su estructura particular como agente activo, y no otros agentes y características adicionales. Es decir, la patentabilidad de una composición en general radica en que los compuestos activos revistan de novedad y nivel inventivo”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que contrarias a las afirmaciones del solicitante, el capítulo reivindicatorio modificado aun no cumple en su totalidad con lo establecido en el Art. 30 D486. En particular, esta Oficina reitera que la reivindicación independiente de producto 1 carece de claridad, en razón a que, sigue sin definir la composición en términos de sus características técnicas esenciales, es decir especificando sus componentes activos completos, excipientes o adyuvantes en las cantidades o proporciones específicas característicos de dicha composición. En este punto, vale decir, que para que la composición sea funcional esta debe incluir 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



Oficio N° 3464 de 14 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

que codifica una Cas cleavasa; (ii) un ARN guía (ARNg) que comprende la secuencia guía de SEQ ID NO: 42 el cual se asocia con nanopartículas lipídicas (LNP); y (iii) que el ARN guía puede comprender una modificación que incluye: un nucleótido modificado 2'-O-metilo (2'-O-Me); un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos; un nucleótido modificado 2'-fluoro (2'-F) una modificación a una o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'; una modificación a una o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3'; enlaces PS entre los primeros cuatro nucleótidos; enlaces PS entre los últimos cuatro nucleótidos; nucleótidos modificados 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5'; o nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'. En consecuencia, la objeción por Art. 30 D 486 se mantiene.

Argumentos respecto a excepciones a la patentabilidad.

El solicitante afirma que *“Considero superada la objeción del Examinador al respecto, en tanto en atención a las sugerencias del Despacho, el objeto de las nuevas Reivindicaciones 7 a 18 ha sido limitado a un método in vitro de inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen de SERPINA 1”*.

Al respecto esta Oficina se permite aclarar que la objeción por Art. 20 lit (d) se mantiene para las reivindicaciones 11 y 26, en razón a, que estas caracterizan una composición en términos de que se suministra *“al menos dos veces, opcionalmente al menos tres veces o cuatro veces, o hasta cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez veces, y opcionalmente en donde el suministro se produce en un intervalo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 días, o en un intervalo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 semanas (...)”* o indicando que *“se suministra vía un vector viral, o vía nanopartículas lipídicas”*, que son expresiones relacionadas directamente con un método de tratamiento que no aportan ninguna característica técnica a la composición reclamada en las reivindicaciones 1 a 6 modificadas.

Argumentos respecto al Nivel Inventivo de la solicitud.

El solicitante manifiesta que *“Tomando al documento D1 como arte previo más cercano a la invención allí definida, únicamente para propósitos argumentativos, aunque este se relaciona con un sistema de edición del gen CAS9, dicho documento no enseña o siquiera sugiere la secuencia que define estructuralmente la secuencia guía que caracteriza la composición reclamada, a saber, SEQ ID NO: 42 (CR001404) la cual es el objeto de la presente invención.*

Por lo tanto, contrario a la opinión del Examinador esta diferencia si tiene consigo la ventaja técnica de obtener una composición que permita una eficiencia de edición inesperadamente alta y por lo tanto, disminución de la acumulación de AAT tal y como se demostró a lo largo del Capítulo Descriptivo.

Así entonces, partiendo de las enseñanzas de D1, la persona normalmente versada en la materia no habría deducido de manera obvia y evidente la estructura de la composición aquí reclamada ni mucho menos habría podido tener alguna expectativa de lograr los efectos técnicos demostrados”.

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que, tal y como se encuentra definida la reivindicación independiente 1 de producto (Radicado N° NC2021/0017839 del 27 de diciembre de 2021), no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, relacionados con la efectividad



Oficio N° **3464** de **14 de marzo de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

de una composición, suministrada *in vitro*, que comprende nanopartículas lipídicas (LNP) del ARNm de Cas9 y ARNsg 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 con la efectividad de seis formulaciones de LNP, suministradas *in vivo* a ratones transgénicos, que comprenden nanopartículas lipídicas (LNP) del ARNm de Cas9 y ARNsg 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). Así las cosas, esta Oficina advierte que mientras la reivindicación independiente 1 de producto no defina adecuadamente la composición, esto es, en términos de sus características técnicas esenciales completas, no será posible reconocer los efectos técnicos resaltados 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 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° 3464 de 14 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0007776		1°		2°	X	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	7 a 10, 12 a 25, 27 y 28	Art. 15	-	Art. 20	11 y 26	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 6					
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	-	-			-		
	WO2017165862	28/09/2017	-	-			-		
	Smith C. <i>et al.</i> , 2015.	03/2015	1 a 6	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° 3464 de 14 de marzo de 2022

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: 10/03/2022	

