

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

Señores
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLINUCLEÓTIDOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA EDICIÓN DEL GENOMA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/053439

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de septiembre de 2018.

PRIORIDAD: US 62/566,144 29 de septiembre de 2017.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 25 de noviembre de 2020 bajo el número NC2020/0014628, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de polinucleótidos, composiciones y métodos mejorados para la edición del genoma que brinden uno o más beneficios, como al menos uno de eficacia de edición mejorada o inmunogenicidad reducida (por ejemplo, reducción de la elevación de citoquinas tras la administración).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un polinucleótido que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que uno o más de su uso de codones, secuencia no codificante (por ejemplo, una UTR), dominio heterólogo (por ejemplo, NLS) y/o contenido de nucleótidos difiere de los polinucleótidos existentes descritos en la presente invención.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el Radicado N° NC2020/0014628 el 25 de noviembre de 2020.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que:

El objeto de la reivindicación 19 no es patentable, toda vez que, a pesar de que se encuentra encabezada en términos de un ARNm, se menciona que cuando este se administra a un mamífero en una composición farmacéutica, el mamífero exhibe una respuesta a las citoquinas al menos 5 veces menor que la de un mamífero al que se le administra un ARNm que comprende un ORF que codifica una nucleación Cas9 con más del 150% del contenido mínimo de uridina.

El objeto de las reivindicaciones 32, 33 y 36 no es patentable, toda vez que, a pesar de que se encuentran encabezadas en términos de un ARNm, se menciona que cuando se administra a un mamífero una cantidad efectiva de ARNm junto con un ARN guía que se dirige al gen TTR del mamífero en una composición farmacéutica que comprende nanopartículas lipídicas, se forma un indel en el locus TTR en al menos el 50% del ADN genómico obtenido de los hepatocitos del mamífero o la concentración de TTR en el suero del mamífero se reduce por lo menos en un 50%.

5. De la solicitud de patente

5.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

Esta oficina informa que:

- Las reivindicaciones 1 a 4 no son claras porque no definen un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) específica que lo caracteriza. Se le recuerda al solicitante que, una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y, en consecuencia, mencionar todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del producto reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere al solicitante incluir en las reivindicaciones independientes dichas características técnicas esenciales estructurales.
- Las reivindicaciones 1 a 4 y 8 no presentan sustento en la descripción, en razón a que reclaman un ARNm en términos de que este *“comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN (...)”*, lo cual abarca un sinnúmero de ARNm los cuales no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad de codificar un agente de unión a ADN guiado por ARN. Se le sugiere al solicitante definir el ARNm exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales



Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

estructurales completas, y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los ARNm desarrollados en la presente solicitud de acuerdo con lo soportado en la descripción.

- Las reivindicaciones 1 a 4 no son claras porque definen un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en términos de los resultados que se pretenden alcanzar, dado que, se menciona que *“el marco de lectura abierto tiene un contenido de uridina que va desde su contenido mínimo de uridina hasta el 150% del contenido mínimo de uridina”, “el marco de lectura abierto tiene un contenido de dinucleótidos de uridina que va desde su contenido mínimo de dinucleótidos de uridina hasta el 150% del contenido mínimo de dinucleótidos de uridina”, “el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 150% del contenido mínimo de adenina” y “el marco de lectura abierto tiene un contenido de dinucleótidos de adenina que va desde su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina hasta el 150% del contenido mínimo de dinucleótidos de adenina”*. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, eliminar la referencia a las mencionadas reivindicaciones y, definir el ARNm exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas.
- Las reivindicaciones 5, 6, 10, 11, 14, 15, 24, 30 y 37 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de nucleótidos que caracterizan los ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN reclamados. Sin embargo, en la descripción no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o delección de nucleótidos que justifique el reclamar moléculas entre un 80% y 95% de identidad con respecto a las secuencias de nucleótidos mencionadas en dichas reivindicaciones. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones 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 las secuencias nucleótidas exactas a las que se refieren, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la solicitud y pueden incluir variantes estructurales no funcionales que no codifiquen un agente de unión a ADN guiado por ARN.
- Las reivindicaciones 1 a 6 y 8 no son concisas porque reclaman un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.



Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

- Las reivindicaciones 7 a 9 no son claras porque definen un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN en términos de que *“el marco de lectura abierto consiste en un conjunto de codones de los cuales al menos el 75% de los codones son (i) codones enumerados en la Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 3, o (ii) un conjunto de codones enumerados en la Tabla 4”* o afirmando que *“el marco de lectura abierto consiste en un conjunto de codones de los que al menos el 75% son: i) codones de la U 1 baja establecidos en la tabla 4; ii) codones de la A baja establecidos en la tabla 4; iii) codones de la A/U baja establecidos en la tabla 4; o iv) codones de la media vida larga establecidos en la tabla 4”*, los cuales corresponden a elementos de la descripción que no definen claramente la estructura nucleotídica del ARNm reclamado. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas figuras u otros elementos de la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir el ARNm en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas.
- Las reivindicaciones 5 a 12, 14, 15, 17, 20, 24 a 30, 31, 34, 35, 37, 42, 45 y 47 no son claras porque los términos *“al menos”*, *“uno o más”* y *“opcionalmente”* son imprecisos y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlos por términos precisos.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2020/0005181 del 27 de abril de 2020), no presenta evidencia técnica concreta y explícita de un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de uridina que va desde su contenido mínimo de uridina hasta el 150% del contenido mínimo de uridina; un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido dedinucleótidos de uridina que va desde su contenido mínimo de dinucleótidos de uridina hasta el 150% del contenido mínimo de dinucleótidos de uridina; un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 150% del contenido mínimo de adenina; o un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de dinucleótidos de adenina que va desde su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina hasta el 150% del contenido mínimo de dinucleótidos de adenina caracterizado por “cualquier” estructura nucleotídica. En este sentido, se le aclara al solicitante que la memoria descriptiva presenta evidencia técnica de la producción de un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN el cual comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66, 107 a 175 (Págs. 219 a 378 – Listado de secuencias).



Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

6. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un ARNm codón - optimizado capaz de mejorar la expresión de una endonucleasa tal como una Cas9 en células humanas, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2013176772 que divulga un ARN ADN-objetivo que comprende una secuencia dirigida, la cual junto con un polipéptido modificador, proporciona la modificación sitio - específica de un ADN objetivo y/o un polipéptido asociado con el ADN diana (Resumen), la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN caracterizado por la SEQ ID NO: 4 (reivindicaciones 1 a 18, 20 a 26, 31, 34, 35, 37 a 48 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN caracterizado por la SEQ ID NO: 7 (reivindicaciones 1 a 18, 20 a 26, 31, 34, 35, 37 a 48 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN caracterizado por la SEQ ID NO: 9 (reivindicaciones 1 a 18, 20 a 26, 31, 34, 35, 37 a 48 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 4:** Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN caracterizado por la SEQ ID NO: 10 (reivindicaciones 1 a 18, 20 a 25, 31, 34, 35, 37 a 48– Todas parcialmente).
- **Grupos inventivos 5 a 92:** Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN caracterizado por las SEQ ID NO: 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66, 107 a 175. (reivindicaciones 1 a 18, 20 a 25, 27 a 31, 34, 35, 37 a 48– Todas parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.



Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de septiembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la 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	WO2013176772	“Methods and compositions for rna-directed target dna modification and for rna-directed modulation of transcription”	28 de noviembre de 2013
D2	WO2014065596	“Composition for cleaving a target DNA comprising a guide RNA specific for the target DNA and Cas protein-encoding nucleic acid or Cas protein, and use thereof”	01 de mayo de 2014

D1¹ divulga un ARN ADN-objetivo que comprende una secuencia dirigida, la cual, junto con un polipéptido modificador, proporciona la modificación sitio - específica de un ADN objetivo y/o un polipéptido asociado con el ADN diana (Resumen).

D2² divulga la edición dirigida del genoma en células u organismos eucariotas. Más particularmente, se refiere a una composición para escindir un ADN objetivo en células u organismos eucariotas que comprende un ARN guía específico para el ADN objetivo y el ácido nucleico que codifica la proteína Cas o la proteína Cas, y su uso (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

8.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0014628 el 25 de noviembre de 2020) refiere a: *“Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de uridina que va desde su contenido mínimo de uridina hasta el 150% del contenido mínimo de uridina”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
----------------------------	----

¹<https://patents.google.com/patent/WO2013176772A1/en?q=WO2013176772+>

²<https://patents.google.com/patent/WO2014065596A1/en?q=WO2014065596>

Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN	Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN (<i>S. pyogenes</i> Cas9 y una NLS SV40 C- terminal). (Pág. 159-160, Ejemplo 2, Fig. 45).
--	--

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona un ARN dirigido a ADN que comprende: (i) un primer segmento que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia en un ADN objetivo; y (ii) un segundo segmento que interactúa con un polipéptido modificador sitio - dirigido. En algunos casos, el primer segmento comprende 8 nucleótidos que tienen un 100 % de complementariedad con una secuencia en el ADN diana. En algunos casos, el segundo segmento comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60% de identidad en un tramo de al menos 8 nucleótidos contiguos a cualquiera de las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 431-682. En algunas realizaciones, el segundo segmento comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60% de identidad en un tramo de al menos 8 nucleótidos contiguos a cualquiera de las secuencias de nucleótidos expuestas en SEQ ID NO: 563-682. Además, el polipéptido modificador sitio-dirigido comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 75 % de identidad con los aminoácidos 7-166 o 731-1003 de la secuencia de aminoácidos Cas9/CsnI representada en la Figura 3, o con las porciones correspondientes en cualquiera de las secuencias de aminoácidos establecidas como las SEQ ID NO: 1-256 y 795-1346 (Pág. 2, Par. [0009]).

En realizaciones particulares, D1 indica que la secuencia que codifica Cas9 de *Streptococcus pyogenes* (residuos 1-1368) se fusiona con un epítipo HA (secuencia de aminoácidos DAYPYDVDPYASL (SEQ ID NO: 274)), una señal de localización nuclear (secuencia de aminoácidos PKKKRKVEDPKKKRKVD (SEQ ID NO: 275), la cual fue optimizada por codones para la expresión humana. La secuencia de ADN es la SEQ ID NO: 276 y la secuencia de la proteína es la SEQ ID NO: 277. Se usó LIC para insertar esta secuencia en vectores GFP derivados-pcDNA3.1 y mCherry LIC (vectores 6D y 6B, respectivamente), lo que resultó en las fusiones Cas9-HA-NLS-GFP y Cas9-HA-NLS-mCherry expresadas bajo el control del promotor CMV (Pág. 159-160, Ejemplo 2, Fig. 45).

Las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 9, 12, 13, 16, 17, 20 a 25 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 5 (NC2020/0014628 el 25 de noviembre de 2020) refiere a: “Un ARNm que comprende una secuencia con al menos un 90% de identidad a cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66 , o 107-175, en el que el ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
----------------------------	----	----

Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN	Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN (S. <i>pyogenes</i> Cas9 y una NLS SV40 C- terminal). (Pág. 159-160, Ejemplo 2, Fig. 45)	ARN guía específico para el ADN diana o ADN que codifica el ARN guía y el ácido nucleico que codifica la proteína Cas o la proteína Cas (Pág. 62, Reiv. 2).
El ARNm comprende una secuencia con al menos un 90% de identidad con la SEQ ID NO: 4	No registra	El ácido nucleico que codifica la proteína Cas9 puede comprender la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO.108, 110, 106 o 107 (Pág. 15, Párr. [0166]).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que divulga un ARN dirigido a ADN que comprende: (i) un primer segmento que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia en un ADN objetivo; y (ii) un segundo segmento que interactúa con un polipéptido modificador sitio - dirigido. En algunos casos, el primer segmento comprende 8 nucleótidos que tienen un 100 % de complementariedad con una secuencia en el ADN diana. En algunos casos, el segundo segmento comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60% de identidad en un tramo de al menos 8 nucleótidos contiguos a cualquiera de las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 431-682. En algunas realizaciones, el segundo segmento comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60% de identidad en un tramo de al menos 8 nucleótidos contiguos a cualquiera de las secuencias de nucleótidos expuestas en SEQ ID NO: 563-682. Además, el polipéptido modificador sitio-dirigido comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 75 % de identidad con los aminoácidos 7-166 o 731-1003 de la secuencia de aminoácidos Cas9/CsnI representada en la Figura 3, o con las porciones correspondientes en cualquiera de las secuencias de aminoácidos establecidas como las SEQ ID NO: 1-256 y 795-1346 (Pág. 2, Par. [0009]).

En realizaciones particulares, D1 indica que la secuencia que codifica Cas9 de *Streptococcus pyogenes* (residuos 1-1368) se fusiona con un epítipo HA (secuencia de aminoácidos DAYPYDVPDYASL (SEQ ID NO: 274)), una señal de localización nuclear (secuencia de aminoácidos PKKKRKVEDPKKKRKVD (SEQ ID NO: 275), la cual fue optimizada por codones para la expresión humana. La secuencia de ADN es la SEQ ID NO: 276 y la secuencia de la proteína es la SEQ ID NO: 277. Se usó LIC para insertar esta secuencia en vectores GFP derivados-pcDNA3.1 y mCherry LIC (vectores 6D y 6B, respectivamente), lo que resultó en las fusiones Cas9-HA-NLS-GFP y Cas9-HA-NLS-mCherry expresadas bajo el control del promotor CMV (Pág. 159-160, Ejemplo 2, Fig. 45).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 5 y el ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN divulgado en D1, consiste en la secuencia de polinucleótidos que caracteriza el ARNm reclamado en la presente solicitud.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la reivindicación independiente no define el ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN de la invención, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) específica que lo caracteriza.

Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

En consecuencia, 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 el ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN conocido en D1 con el fin de obtener un ARNm alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya reportaba las metodologías convencionales para producir un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN (Págs. 24 a 29, Ejemplo 1). En este sentido, en particular se menciona una composición para escindir el ADN diana en células u organismos eucariotas que comprende un ARN guía específico para el ADN diana o ADN que codifica el ARN guía y un ácido nucleico que codifica la proteína Cas o la proteína Cas (Pág. 13, Párr. [0137]). Por otro lado, se menciona que el ácido nucleico que codifica la proteína Cas puede ser una forma de vector, tal como un plásmido que comprende una secuencia codificante de Cas bajo un promotor tal como CMV o CAG. Cuando la proteína Cas es Cas9, la secuencia codificante de Cas9 puede derivar de *Streptococcus* sp., y preferiblemente derivar de *Streptococcus pyogenes*. Por ejemplo, el ácido nucleico que codifica Cas9 puede comprender la secuencia de nucleótidos de SEQ ID. NO: 1. Además, el ácido nucleico que codifica Cas9 puede comprender la secuencia de nucleótidos que tiene una homología de al menos el 50% con la secuencia de SEQ ID NO: 1, preferiblemente al menos 60, 70, 80, 90, 95, 97, 98, o 99% a la SEQ ID NO:1, pero no se limita a esta. En particular, el ácido nucleico que codifica la Cas9 puede comprender la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO.108, 110, 106 o 107. Aunado a lo anterior, el ARN guía puede constar de dos ARN, es decir, ARN CRISPR (ARNcr) y ARNcr transactivador (ARNtracr) o ser un ARN de cadena sencilla (ARNsg) producido por fusión de una porción esencial de ARNcr y ARNtracr (Pág. 15, Párr. [0166]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas para producir un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN del D2 y el ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN (*S. pyogenes* Cas9 y una NLS SV40 C- terminal) de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que el ácido nucleico que codifica la proteína Cas o una proteína Cas y un ARN o ADN guía que codifica el ARN guía puede transferirse a una célula mediante varios métodos conocidos en la técnica, como microinyección, electroporación, tratamiento con DEAE-dextrano, lipofección, transfección mediada por nanopartículas, transducción mediada por dominio de transducción de proteínas entre otros (Pág. 19, Párr. [0217]).

Las reivindicaciones 6, 10, 11, 14, 15, 18, 26 a 31, 34, 35, 37 a 48 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 5, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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



Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013176772	1 a 4, 7 a 9, 12, 13, 16, 17, 20 a 25	Novedad
D1	WO2013176772	5, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 26 a 31, 34, 35, 37 a 48	Nivel inventivo
D2	WO2014065596	5, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 26 a 31, 34, 35, 37 a 48	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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005181		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/053439		28 de septiembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
29/09/2017				X					
Solicitante									
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	19, 32, 33, 36	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	1 a 18, 20 a 31, 34, 35, 37 a 48 – Todas parcialmente.		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 18, 20 a 26, 31, 34, 35, 37 a 48
Palabras clave utilizadas	mRNA comprising an open reading frame encoding an RNA-guided DNA-binding agent, gene editing, Cas9, SEQ ID NO: 4.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 48/00

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
	NC2019/0007258	05/07/2019	-	-	A
	NC2020/0002989	13/03/2020	-	-	A
ISA/EPO	WO2013176772	28/11/2013	1 a 4, 7 a 9, 12, 13, 16, 17, 20 a 25	(Pág. 2, Par. [0009]). (Pág. 159-160, Ejemplo 2, Fig. 45)	X
			5, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 26 a 31, 34, 35, 37 a 48		Y
	WO2014065596	01/05/2014	5, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 26 a 31, 34, 35, 37 a 48	(Pág. 13, Párr. [0137]). (Pág. 15, Párr. [0166]). (Pág. 19, Párr. [0217]). (Pág. 62, Reiv. 2).	Y
	WO2016077123	19/05/2016	-	-	A
	WO2016106121	30/06/2016	-	-	A
	WO2017036889	09/03/2017	-	-	A
	WO2017127750	27/07/2017	-	-	A
Patbase	WO2016083811	02/06/2016	-	-	A

(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	“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.



Oficio N° 11267 de 19 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005181

fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “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.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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: 16/07/2022	