

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 19 de julio de 2019, con el N° NC2019/0007776, por INTELLIA THERAPEUTICS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR LA DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/067800 del 21 de diciembre de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 874 el 9 de octubre de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 3464 de 14 de marzo de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0007776 el 25 de julio de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 23 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0010426 el 26 de julio de 2022, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 23 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 23 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0010426 el 26 de julio de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a una composición capaz de inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen *SERPINA1* o modificar el gen *SERPINA1*, que difiere del estado de la técnica más cercano, Smith C. *et al.*, *Molecular Therapy*¹, en que la composición comprende un ARN guía caracterizado por una secuencia guía de SEQ ID NO: 42 y en donde el ARN guía se asocia con una nanopartícula lipídica (LNP) y en donde el ARN guía comprende al menos una modificación que incluye: i. un nucleótido modificado 2'-O-metilo (2'-O-Me); ii. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos; iii. un nucleótido modificado 2'-fluoro (2'-F); iv. una modificación a uno o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'; v. una modificación a uno o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3'; vi. enlaces PS entre los primeros cuatro nucleótidos; vii. enlaces PS entre los últimos cuatro nucleótidos; viii. nucleótidos modificados 2'-O-Me en

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>.



Resolución N° 59195

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

los primeros tres nucleótidos en el extremo 5'; ix. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'; o x. una combinación de dos o más de i-ix.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) el ARN guía caracterizado por la secuencia SEQ ID NO: 42 (CR001404) demuestra la reducción en la secreción de AAT en las células HUH7 (Figs. 10A-10C); (ii) el ARNcr que comprende el ARN guía de SEQ ID NO: 42 evidencia un porcentaje de edición de 73,28%, un porcentaje de inserción (Ins) de 2,66%, y un porcentaje de supresión (Del) de 70,63% para el gen *SERPINA1* en una línea celular de adenocarcinoma de riñón humano, HEK293 Cas9, que expresa de forma constitutiva la proteína Spy Cas9 (Ejemplo 2, Tabla 4); (iii) el ARNcr que comprende el ARN guía de SEQ ID NO: 42 evidencia un porcentaje de edición de 35,07%, un porcentaje de inserción (Ins) de 1,02%, y un porcentaje de supresión (Del) de 34,05% para el gen *SERPINA1* analizados cotransfectados con el ARNm Spy Cas9 en la línea celular de carcinoma hepatocelular humano, HUH7 (Ejemplo 2, Tabla 5); (iv) el ARNcr que comprende el ARN guía de SEQ ID NO: 42 evidencia un porcentaje de edición de 53,91%, un porcentaje de inserción (Ins) de 0,72%, y un porcentaje de supresión (Del) de 53,20% para el gen *SERPINA1* analizados cotransfectados con proteína de Spy Cas9 en hepatocitos humanos primarios (Ejemplo 2, Tabla 6); y (v) las formulaciones de LNP que comprenden nanopartículas lipídicas (LNP) del ARNm de Cas9 y ARNsg específicos modificados, permitieron la edición robusta de la variante PiZ del gen *SERPINA1* (o TTR con respecto al control murino) (Ejemplo 5, Fig. 13A-C).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 23 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que 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 concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODIFICAR EL GEN DE *SERPINA1*”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODIFICAR EL GEN DE *SERPINA1*”

Clasificación IPC: C12N 15/113, A61K 47/24.

Reivindicaciones: 1 a 23 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0010426 el 26 de julio de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

Domicilio: 40 ERIE STREET CAMBRIDGE 02139 MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.



Resolución N° 59195

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

Inventores: Walter STRAPPS, Shobu ODATE y Reynald Michael LESCARBEAU.

Prioridad N°: 22/12/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/438,219.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/067800 **Fecha:** 21 de diciembre de 2017.

Vigente desde: 21 de diciembre de 2017

Hasta: 21 de diciembre de 2037.

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a INTELLIA THERAPEUTICS, INC., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de agosto de 2022



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.08.31
17:02:08 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

Resolución N° 59195

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

1. Una composición capaz de inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro del gen *SERPINA1* o modificar el gen *SERPINA1*, la composición comprende
 - a. un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas; y
 - b. un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 42 y en donde el ARN guía se asocia con una nanopartícula lipídica (LNP) y en donde el ARN guía comprende al menos una modificación que incluye:
 - i. un nucleótido modificado 2'-O-metilo (2'-O-Me);
 - ii. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos;
 - iii. un nucleótido modificado 2'-fluoro (2'-F);
 - iv. una modificación a uno o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5';
 - v. una modificación a uno o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3';
 - vi. enlaces PS entre los primeros cuatro nucleótidos;
 - vii. enlaces PS entre los últimos cuatro nucleótidos;
 - viii. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5';
 - ix. nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'; o
 - x. una combinación de dos o más de i-ix.
2. La composición de la Reivindicación 1, capaz de reducir la concentración de AAT en una célula.
3. La composición de la Reivindicación 1, capaz de reducir o prevenir la acumulación de alfa-1 antitripsina (AAT) en una célula.
4. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición reduce los niveles de AAT en una célula.
5. La composición de la Reivindicación 4, en donde los niveles de AAT se reducen en al menos 40% en comparación con niveles de AAT antes del suministro de la composición a la célula.
6. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición produce la edición del gen de *SERPINA1*, opcionalmente, en donde la edición se calcula como un porcentaje de la población que se edita (porcentaje de edición), opcionalmente en donde el porcentaje de edición está entre 30 y 99%.
7. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el ARN guía es un guía único (ARNsg).
8. La composición de la reivindicación 7, en donde el ARNsg comprende una secuencia guía que tiene las modificaciones de SEQ ID NO: 130 o donde el ARNsg comprende la SEQ ID NO: 130.
9. La composición de la Reivindicación 7 u 8, en donde cada N en la SEQ ID NO: 130 es cualquier nucleótido natural o no natural, en donde los N's forman la secuencia guía, y la secuencia guía dirige un agente de unión de ADN guiado por ARN al gen de *SERPINA1*,

Resolución N° 59195

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

opcionalmente donde cada N en la SEQ ID NO: 130 se reemplaza colectivamente con una secuencia guía de SEQ ID NO: 42.

10. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 9, en donde el ARNsg comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 42 y los nucleótidos de la SEQ ID NO: 140.

11. La composición de las Reivindicaciones 7 a 10, en donde el ARN guía comprende los nucleótidos modificados de la SEQ ID NO: 130.

12. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el ARN guía comprende (i) nucleótidos modificados 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5', (ii) nucleótidos modificados 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3', o ambos (i) y (ii).

13. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el ARN guía es un guía único (ARNsg) que comprende enlaces fosforotioato (PS) entre los primeros cuatro nucleótidos o entre los últimos cuatro nucleótidos.

14. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde el LNP comprende al menos uno de un lípido ionizable, un lípido neutro, un lípido auxiliar o un lípido encubierto.

15. La composición de la Reivindicación 14, en donde el lípido ionizable comprende
Lípido A (((9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato).

16. La composición de la Reivindicación 14, en donde (i) el lípido ionizable es el lípido A, (ii) el lípido neutro es DSPC, (iii) el lípido auxiliar es colesterol, (iv) el lípido encubierto es PEG-DMG, o una combinación de dos o más de (i)-(iv).

17. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en donde la nucleasa Cas es Cas9, en donde la nucleasa Cas es una Cas clivasa, una Cas nickasa, o en donde la nucleasa Cas está modificada.

18. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una señal de localización nuclear (NLS).

19. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, en donde la composición es una formulación farmacéutica y además comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde unión de extremos no homólogos (NHEJ) lleva a una mutación durante la reparación de una DSB en el gen de *SERPINA1*.

21. La composición de la Reivindicación 20, en donde NHEJ lleva a una supresión o inserción de un nucleótido durante la reparación de una DSB en el gen de *SERPINA1*.

22. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, que además comprende la secuencia
mC*mA*mA*CCUCACGGAGAUUCCGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA

Resolución N° **59195**

Ref. Expediente N° NC2019/0007776

mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAm
GmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID
NO: 138), en donde * es in enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, y m es un
nucleótido modificado 2'-O-Me.

23. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, en donde la célula
es una célula hepática, opcionalmente donde la célula hepática es un hepatocito.

