

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

Señores
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA EDICIÓN DEL GEN TTR”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/053382

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de septiembre de 2018.

PRIORIDADES: US 62/566,236 29 de septiembre de 2017.

US 62/671,902 15 de mayo de 2018.

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 14 de septiembre de 2022 bajo el número NC2022/0013089, 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 tratamientos que puedan producir una supresión duradera de la TTR.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea composiciones y los métodos que usan un ARN de guía con un agente de unión al ADN guiado por ARN, tal como el sistema CRISPR/Cas, para reducir sustancialmente o inactivar la expresión del gen *TTR*, reduciendo o eliminando sustancialmente la producción de la proteína TTR asociada con la ATTR.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 14 de septiembre de 2022 bajo el número NC2022/0013089.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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. (...)"



Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

Esta oficina informa que:

- Las reivindicaciones 9, 21 y 26 no son claras porque mencionan “una formulación farmacéutica” que implícitamente incluye la forma de dosificación, lo cual incorpora elementos de un método de tratamiento, el cual está exceptuado de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 lit (d). Se le sugiere al solicitante eliminar de las mencionadas reivindicaciones dichas referencias.
- Las reivindicaciones 2, 7, 23 no son claras porque los términos “uno o más” y “dos o más” son imprecisos y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

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

5. 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	WO2017077386	“Materials and methods for treatment of glycogen storage disease type 1a”	11 de mayo de 2017
D2	WO2017158422	“Materials and methods for treatment of hereditary haemochromatosis”	21 de septiembre de 2017

D1¹ divulga materiales y métodos para modular la expresión, actividad y función de la glucosa 6-fosfatasa (G6PC) en una célula mediante la edición de su genoma (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga materiales y métodos para tratar a un paciente con hemocromatosis hereditaria (HHC), tanto *ex vivo* como *in vivo*, y materiales y métodos para modular la expresión, función o actividad de un gen de hemocromatosis (HFE) en una célula mediante la edición del genoma (Resumen).

6. 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.

6.1. 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 independiente 1 (NC2022/0013089 14 de septiembre de 2022) refiere a: “Un método para inducir una ruptura bicatenaria

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017077386A1/en?q=WO2017077386>

²<https://patents.google.com/patent/WO2017158422A1/en?q=WO2017158422>

Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

(DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR*, que comprende suministrar una composición a una célula, en donde la composición comprende: a. un ARN de guía, en donde el ARN de guía es uno de guía única (ARNsg) que comprende una secuencia de guía de SEQ ID NO: 9 y comprende: i. enlaces fosforotioato (PS) entre los primeros cuatro nucleótidos en el extremo 5'; ii. enlaces fosforotioato (PS) entre los últimos cuatro nucleótidos en el extremo 3'; iii. nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5'; iv. nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3'; o v. una combinación de dos o más de i-iv; y b. un agente de unión al ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN, en donde el agente de unión al ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas". 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
Un método para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen <i>TTR</i> o para modificar el gen <i>TTR</i> , que comprende suministrar una composición a una célula, en donde la composición comprende:	Métodos para la edición del genoma que comprenden el reemplazo terapéutico mediante el sistema CRISPR/Cas9 en sitios blanco para el gen <i>TTR</i> – Induce la ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen <i>TTR</i> (Pág. 138, Párr. [00689] y Págs. 152 a 154, Ejs. 79 a 84).	Métodos para la edición del genoma que comprenden el reemplazo terapéutico mediante el sistema CRISPR/Cas9 en sitios blanco para el gen <i>TTR</i> – Induce la ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen <i>TTR</i> (Págs. 131 y 132, Ejs. 91 a 96).
a. un ARN de guía, en donde el ARN de guía es uno de guía única (ARNsg) que comprende una secuencia de guía de SEQ ID NO: 9 y comprende: i. enlaces fosforotioato (PS) entre los primeros cuatro nucleótidos en el extremo 5';	Mediante la entrega de secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que incluye la SEQ ID NO: 51990 (Pág. 33, Párr. [00249] – Pág. 153, Ej. 79 - Pág. 1034, Fig. 79). Uno o más ácidos ribonucleicos guías modificados (ARNg) comprenden una modificación que incluye un enlace fosforotioato (PS) (Pág. 15, Párr. [0061]).	Mediante la entrega de secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que incluye la SEQ ID NO: 64462 (Pág. 33, Párr. [00249] – Pág. 131, Ej. 91). ARNsg que pueden estar modificados y comprender uno o más nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo (Pág. 47, Párr. [00285] – Tabla 1).
b. un agente de unión al ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN, en donde el agente de unión al ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas.	ARN guía de molécula única (ARNsg) modificado que se pre-complejan con endonucleasas de ADN, en donde la endoculeasa es Cas9 (Pág. 153, Ej. 79 - Pág. 1034, Fig. 79).	ARN guía de molécula única (ARNsg) modificado que se pre-complejan con endonucleasas de ADN, en donde la endoculeasa es Cas9 (Pág. 131, Ej. 91).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga métodos para la edición del genoma que comprenden el reemplazo terapéutico mediante el sistema CRISPR/Cas9 en sitios blanco para el gen *TTR* que inducen la ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* (Pág. 138, Párr. [00689] y Págs. 152 a 154, Ejs. 79 a 84) mediante la entrega de secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que incluye la SEQ ID NO: 51990 (Págs. 153, Ejs. 79 y Pág. 1034, Fig. 79). La SEQ ID NO: 51990 del documento D1, es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 9 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

SEQ_ID_NO_9	ACACAAATACCAAGTCCAGCA	20
WO_2017_077386_A1_51990	ACACAAATACCAAGTCCAGCA	20

Alineamiento N° 1: Entre el ARN guía SEQ ID NO: 9 de la solicitud y el ARN guía del documento D1 (WO_2017_077386_A1_51990).

Además, D1 menciona que, los ARN guía pueden ser entregados a los pacientes mediante nanopartículas lipídicas (LNP) (Pág. 106, Párr. [00525]), los lípidos más usados son OTAP, DMRIE, DC-colesterol, DOTAP-colesterol, GAP-DMORIE-DPyPE, y GL67A-DOPE-DMPE-polietilenglicol (PEG) (Pág. 106, Párr. [00529]); también puede usarse un vector de virus adenoasociado para la entrega del ARN guía (Pág. 107, Párr. [00535]) y, contempla, varias opciones disponibles para la entrega de la nucleasa Cas9 como plásmido o como ARNm, en donde incluso, el ARN guía puede ser expresado a partir del mismo ADN o puede ser entregado directamente como ADN (Pág. 10, Párr. [00542]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR* divulgado en D1, consiste en que dicha anterioridad no divulga una modalidad particular en donde el ARNsg de SEQ ID NO: 9 esté modificado y comprenda un agente de unión al ADN guiado por ARN o un ARNm, en donde dicho agente es una endonucleasa Cas.

No se evidencia un efecto técnico inesperado asociado a dicha diferencia puesto que el documento D1 se refiere en realizaciones particulares a diferentes ARNsg modificados caracterizados por las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 64821, 64836, 64821 y 64836 los cuales incluyen enlaces fosforotioato (PS) entre nucleótidos y nucleótidos modificados con 2'-O-metil. Dichos ARNsg son capaces de inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o de modificar el gen *TTR* (Págs. 169 y 170, Ejemplos 100 y 101).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR* conocido en D1 con el fin de obtener un el método para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* alternativo?

Sin embargo, el incluir las metodologías para modificar un ARN guía de molécula única (ARNsg) que comprende una secuencia guía particular y los nucleótidos que caracterizan un agente de unión al ADN guiado por ARN o un ARNm que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN, en donde el agente de unión al ADN guiado por ARN es una endonucleasa Cas, ya están divulgados en D2 que menciona que los ARNsg pueden estar modificados y comprender uno o más nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo. Por ejemplo, los ARNsg modificados pueden comprender nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5', así como, en los tres últimos nucleótidos en el extremo 3'. En particular, en la SEQ ID NO. 64,984 "*" indica nucleótidos de fosforotioato con 2'-O-metil. También, los primeros 3 nucleótidos en la región n₍₁₇₋₃₀₎ de la SEQ ID NO. 64.987 pueden ser nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo (es decir, n*). Los últimos 3 nucleótidos dentro de la región u₍₁₋₈₎ de SEQ ID NO. 64.987 pueden ser uracilos de fosforotioato de 2'-O-metilo (es decir: u*) (Pág. 47, Párr. [00285] – Tabla 1). Además, D2 menciona métodos para la edición del genoma que comprenden el reemplazo terapéutico mediante el sistema CRISPR/Cas9 en sitios blanco para el gen *TTR* que inducen la ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* mediante la entrega de secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que incluye la SEQ ID NO: 64462 (Pág. 33, Párr. [00249] – Pág. 131, Ej. 91).



Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las modificaciones puntuales estructurales en los ARNsg del D2 en el método para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar dicho gen del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los métodos y composiciones comprenden uno o más ácidos ribonucleicos guía modificados (ARNg). Los ejemplos no limitantes de modificaciones pueden comprender uno o más nucleótidos modificados en la posición 2' del azúcar, en algunas realizaciones un 2'-O-alquilo, 2'-O-alquil-O-alquilo o 2'-fluoro-nucleótido modificado. En algunas realizaciones, las modificaciones de ARN incluyen modificaciones 2'-fluoro, 2'-amino o 2' O-metilo en la ribosa de pirimidinas, residuos abásicos, desoxinucleótidos o una base invertida en el extremo 3' del ARN (Pág. 15, Párr. [0060]).

Por otro lado, D1 indica que el agente de unión al ADN guiado por ARN o el polipéptido codificado dirigido al sitio comprende una secuencia de aminoácidos con al menos un 15% de identidad con respecto a una seceucnia de aminoácidos de una Cas9 de una bacteria (por ejemplo, *S. pyogenes*), dos dominios de escisión de ácido nucleico (es decir, un dominio HNH y un dominio RuvC dominio) y secuencia no nativa (por ejemplo, una señal de localización nuclear) o un enlazador que une el polipéptido dirigido al sitio a una secuencia no nativa (Pág. 65, Párr. [00370]).

Las reivindicaciones dependientes 3 a 28 tampoco cumplen con el requisito de 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 independiente 2 (NC2022/0013089 14 de septiembre de 2022) refiere a: *“Una composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen TTR o para modificar el gen TTR, la composición comprende: a. un ARN de guía, en donde el ARN de guía es uno de guía única (ARNsg) que comprende una secuencia de guía de SEQ ID NO: 9 y comprende: i. enlaces fosforotioato (PS) entre los primeros cuatro nucleótidos en el extremo 5’; ii. enlaces fosforotioato (PS) entre los últimos cuatro nucleótidos en el extremo 3’; iii. nucleótidos modificados con 2’-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5’; iv. nucleótidos modificados con 2’-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3’; o v. una combinación de dos o más de i-iv; y b. un agente de unión al ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN, en donde el agente de unión al ADN guiado nucleasa Cas”*. 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
Una composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen <i>TTR</i> o para modificar el gen <i>TTR</i>	Una composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen <i>TTR</i> o para modificar el gen <i>TTR</i> que comprende (Págs. 126 a 128, Párr. [00613 - 00621] - Pág. 138, Párr. [00689] y Págs. 152 a 154, Ejs. 79 a 84).	Una composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen <i>TTR</i> o para modificar el gen <i>TTR</i> que comprende (Pág. 76, Párr. [00403] - Págs. 131 y 132, Ejs. 91 a 96).
a. un ARN de guía, en donde el ARN de guía es uno de guía	Secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que	Secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que

Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

única (ARNsg) que comprende una secuencia de guía de SEQ ID NO: 9 y comprende: i. enlaces fosforotioato (PS) entre los primeros cuatro nucleótidos en el extremo 5’;	incluye la SEQ ID NO: 51990 (Pág. 33, Párr. [00249] – Pág. 153, Ej. 79 - Pág. 1034, Fig. 79). Uno o más ácidos ribonucleicos guías modificados (ARNg) comprenden una modificación que incluye un enlace fosforotioato (PS) (Pág. 15, Párr. [0061]).	incluye la SEQ ID NO: 64462 (Pág. 33, Párr. [00249] – Pág. 131, Ej. 91). ARNsg que pueden estar modificados y comprender uno o más nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo (Pág. 47, Párr. [00285] – Tabla 1).
b. un agente de unión al ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN, en donde el agente de unión al ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas.	ARN guía de molécula única (ARNsg) modificado que se pre-complejan con endonucleasas de ADN, en donde la endoculeasa es Cas9 (Pág. 153, Ej. 79 - Pág. 1034, Fig. 79).	ARN guía de molécula única (ARNsg) modificado que se pre-complejan con endonucleasas de ADN, en donde la endoculeasa es Cas9 (Pág. 131, Ej. 91).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga una composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR* que comprende secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que incluye la SEQ ID NO: 51990 (Págs. 153, Ejs. 79 y Pág. 1034, Fig. 79). La SEQ ID NO: 51990 del documento D1, es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 9 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 (Págs. 126 a 128, Párr. [00613 - 00621] - Pág. 138, Párr. [00689] y Págs. 152 a 154, Ejs. 79 a 84).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_9	ACACAAATACCAAGTCCAGCA	20
WO_2017_077386_A1_51990	ACACAAATACCAAGTCCAGCA	20

Alineamiento N° 1: Entre el ARN guía SEQ ID NO: 9 de la solicitud y el ARN guía del documento D1 (WO_2017_077386_A1_51990).

Por otro lado, D1 menciona composiciones que comprenden uno o más de dichos ARN guía, en donde dichas moléculas pueden estar modificadas en su posición 2’ del azúcar incluyendo la adición de grupos 2’amino o 2’ O-metilo, pueden comprender también residuos abásicos, o bases invertidas en el 3’. Las modificaciones pueden hacer la molécula más resistente a la digestión por nucleasas por ejemplo mediante un esqueleto de fosforotioatos, fosforotios, fosfotriesteres entre otras modificaciones (Pág. 15, Párrs. [0060-0061]).

Además, D1 menciona que, los ARN guía pueden ser entregados a los pacientes mediante nanopartículas lipídicas (LNP) (Pág. 106, Párr. [00525]), los lípidos más usados son OTAP, DMRIE, DC-colesterol, DOTAP-colesterol, GAP-DMORIE-DPyPE, y GL67A-DOPE-DMPE-polietilenglicol (PEG) (Pág. 106, Párr. [00529]); también puede usarse un vector de virus adenoasociado para la entrega del ARN guía (Pág. 107, Párr. [00535]) y, contempla, varias opciones disponibles para la entrega de la nucleasa Cas9 como plásmido o como ARNm, en donde incluso, el ARN guía puede ser expresado a partir del mismo ADN o puede ser entregado directamente como ADN (Pág. 10, Párr. [00542]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y la composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR* divulgada en D1, consiste en que dicha anterioridad no divulga una modalidad particular

Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

en donde el ARNsg de SEQ ID NO: 9 esté modificado y comprenda un agente de unión al ADN guiado por ARN o un ARNm, en donde dicho agente es una endonucleasa Cas.

No se evidencia un efecto técnico inesperado asociado a dicha diferencia puesto que el documento D1 se refiere en realizaciones particulares a diferentes ARNsg modificados caracterizados por las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 64821, 64836, 64821 y 64836 los cuales incluyen enlaces fosforotioato (PS) entre nucleótidos y nucleótidos modificados con 2'-O-metil. Dichos ARNsg son capaces de inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o de modificar el gen *TTR* (Págs. 169 y 170, Ejemplos 100 y 101).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR* conocida en D1 con el fin de obtener una composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* alternativa?

Sin embargo, el incluir una composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* que comprende un ARN de guía, en donde el ARN de guía es uno de guía única (ARNsg), el cual puede estar modificado, ya están divulgado en D2 que menciona que los ARNsg puede estar modificados y comprender uno o más nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo. Por ejemplo, los ARNsg modificados pueden comprender nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5', así como, en los tres últimos nucleótidos en el extremo 3'. En particular, en la SEQ ID NO. 64,984 "*" indica nucleótidos de fosforotioato con 2'-O-metil. También, los primeros 3 nucleótidos en la región $n_{(17-30)}$ de la SEQ ID NO. 64.987 pueden ser nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo (es decir, n^*). Los últimos 3 nucleótidos dentro de la región $u_{(1-8)}$ de SEQ ID NO. 64.987 pueden ser uracilos de fosforotioato de 2'-O-metilo (es decir: u^*) (Pág. 47, Párr. [00285] – Tabla 1). Además, D2 menciona métodos para la edición del genoma que comprenden el reemplazo terapéutico mediante el sistema CRISPR/Cas9 en sitios blanco para el gen *TTR* que inducen la ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* mediante la entrega de secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que incluye la SEQ ID NO: 64462 (Pág. 33, Párr. [00249] – Pág. 131, Ej. 91).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las modificaciones puntuales estructurales en los ARNsg del D2 en la composición para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR* del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017077386	1 a 28	Nivel inventivo
D2	WO2017158422	1 a 28	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e

Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

inequívocamente a la materia reclamada, pues la estructura de las composiciones, así como de los métodos que incorporan las mismas para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen TTR o para modificar el gen TTR y las ventajas asociadas a sus características estructurales esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC, por lo que las ambas consideraciones para el reconocimiento del nivel inventivo se cumplen por la presente solicitud. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos productos y procesos.

En conclusión, la presente invención reviste de nivel inventivo a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1, la persona normalmente versada en la materia no obtendría los métodos y composiciones ahora modificados de manera obvia y evidente, pues D1 falla en sugerir todas las características técnicas esenciales que permiten exhibir los efectos técnicos descritos, de tal manera que las enseñanzas de D1 no motivarían a la persona medianamente versada en la materia para hacer los cambios necesarios y arribar a la presente invención. Además, reitero el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con los requerimientos puntuales para el reconocimiento del nivel inventivo que el Examinador solicita en el Oficio (página 8), de modo que la limitación estructural que se ha llevado a cabo sobre las reivindicaciones independientes permite asociar los datos del Capítulo Descriptivo a la materia aquí reclamada”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta inequívocamente el nivel inventivo de la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2022/0013089 14 de septiembre de 2022), que incluye la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D2. En este sentido, esta Oficina reitera que el documento D1 divulga metodologías para la ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen TTR (Pág. 138, Párr. [00689] y Págs. 152 a 154, Ejs. 79 a 84) mediante la entrega de secuencias de ARN guía de 20 nucleótidos dentro de las que incluye la SEQ ID NO: 51990 (Págs. 153, Ejs. 79 y Pág. 1034, Fig. 79) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 9 reclamada en la presente solicitud (ver Alineamiento N° 1). Además, D1 divulga en realizaciones particulares diferentes ARNsg modificados caracterizados por las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 64821, 64836, 64821 y 64836 los cuales incluyen enlaces fosforotioato (PS) entre nucleótidos y nucleótidos modificados con 2'-O-metil, los cuales son capaces de inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen TTR o de modificar el gen TTR (Págs. 169 y 170, Ejemplos 100 y 101). Por otro lado, D2 menciona que las modificaciones de nucleótidos y nucleósidos hacen que el oligonucleótido en el que se incorporan sea más resistente a la digestión con nucleasas que el oligonucleótido nativo; estos oligonucleótidos modificados sobreviven intactos durante más tiempo que los oligonucleótidos no modificados. Los ejemplos específicos de oligonucleótidos modificados incluyen aquellos que comprenden estructuras modificadas, por ejemplo, fosforotioatos, fosfotriésteres, fosfonatos de metilo, enlaces entre azúcares de alquilo o cicloalquilo de cadena corta o enlaces entre azúcares heterocíclicos o heteroatómicos de cadena corta (Pág. 69, Párr. [00384]). En particular, D2 sugiere las mismas modificaciones puntuales estructurales que menciona el solicitante, se podrían realizar sobre el ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 9. Al respecto, la menciona anterioridad afirma que, los ARNsg pueden estar modificados y comprender uno o más nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo. Por ejemplo, los ARNsg pueden comprender nucleótidos de fosforotioato de 2'-O-metilo en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5', así como, en los tres últimos nucleótidos en el extremo 3' (Pág. 47, Párr. [00285] – Tabla 1). Aunado a lo anterior, D2 indica que los ARNsg

Página 8 de 11



Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

pueden comprender uno o más nucleótidos modificados en la posición 2' del azúcar, en algunos aspectos un 2'-O-alquil-O-alquil o un nucleótido modificado 2'-fluoro. En algunos ejemplos, las modificaciones de ARN pueden comprender modificaciones 2'-fluoro, 2'-amino o 2' O-metilo en la ribosa de pirimidinas, residuos abásicos o una base invertida en el extremo 3' del ARN. Dichas modificaciones se pueden incorporar de forma rutinaria en los oligonucleótidos y se ha demostrado que estos tienen una Tm más alta (es decir, una mayor afinidad de unión al objetivo) que los 2'-desoxioligonucleótidos contra un objetivo dado (Pág. 69, Párr. [00383]). Así las cosas, es evidente que la presente invención corresponde a la obtención de metodologías o composiciones para inducir una ruptura bicatenaria (DSB) dentro del gen *TTR* o para modificar el gen *TTR* alternativas, sin que por ello se produzca un verdadero salto cualitativo en la regla técnica que demuestre un efecto técnico inesperado a la luz de la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D2. En consecuencia, la materia actualmente reclamada carece de altura inventiva.

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° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0005116				1°	-	2°	-	3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/053382				28 de septiembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad		Presentación			
29 de septiembre de 2017						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 28					
Palabras clave utilizadas						GUIDE RNA, RNAg, TTR, TRANSTHYRETIN, SEQ ID NO: 9.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda						CIP: C12N 15/113, C12N 15/10, A61K 48/00, A61P 25/28.					
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	CO14109690			21/05/2014		-		-			A
ISA/ EPO	WO2017077386			11/05/2017		1 a 28/SEQ ID NO:9		(Pág. 138, Párr. [00689] y Págs. 152 a 154, Ejs. 79 a 84) (Págs. 169 y 170, Ejemplos 100 y 101). (Pág. 33, Párr. [00249]). (Págs. 152, Ejs. 79 y Pág. 1029, Fig. 79), (Págs. 11 y 12 Párr. [0042]), (Pág. 106, Párr. [00525]), (Pág. 106, Párr. [00529]); (Pág. 107, Párr. [00535]), (Pág. 10, Párr. [00542]). (Pág. 15, Párr. [0060]). (Pág. 65, Párr. [00370]). (Pág. 106, Párr. [00525 - 00529]).			X, Y
	WO2017158422			21/09/2017		1 a 28/SEQ ID NO:9		(Pág. 33, Párr. [00249]) (Pág. 47, Párr. [00285] – Tabla 1). (Págs. 131 y 132, Ejs. 91 a 96).			X, Y
	WO2017053431			30/03/2017		-		-			A
	WO2014204728			24/12/2014		-		-			
	WO2014093622			19/06/2014		-		-			
	US2016046960			18/02/2016		-		-			
	WO2017173054			05/10/2017		-		-			
	WO2018007871			11/01/2018		-		-			
PatentLens	WO2002/029103			10/04/2002		-		-			A
STN	US20120294905			22/11/2012		-		-			A
	WO2014179627			06/11/2014		-		-			
	WO2013075035			23/05/2013		-		-			

Oficio N° 15497 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005116

	WO2011139917	10/11/2011	-	-	
	WO2011056883	12/05/2011	-	SEQ ID: 1329	
	WO2010048228	29/04/2010	-	-	
	WO2010017509	11/02/2010	-	-	
(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. “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. “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. “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: 18/09/2022					