

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 76639

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

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 5 de julio de 2019, con el N° NC2019/0007258, por INTELLIA THERAPEUTICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ARN GUÍA MODIFICADOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/065306 del 8 de diciembre de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 883 el 17 de enero de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7284 de 13 de mayo 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° NC2019/0007258 el 26 de septiembre de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 27 que reemplazan las originalmente presentadas. 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 27 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0007258 el 26 de septiembre de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un ARN de guía único (ARNsg) que comprende una región del tallo inferior, una región del tallo superior, una región nexo, una región de horquilla 1 y una región 3' de horquilla 2 de una región guía, que difiere del estado de la técnica más cercano, Hendel A. *Nature biotechnology*¹, en la secuencia de polinucleótidos que caracteriza el ARNsg y en que este comprende modificaciones 2'- O-Me en cada uno de los nucleótidos de la región del tallo superior y una modificación en el

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

Resolución N° 76639

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

extremo 5' que comprende de dos a siete enlaces fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos en el extremo 5' del término 5'.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia un aumento en la afinidad de unión y en la estabilidad de la nucleasa de los ARN de guía único (ARNsg) de la invención, gracias a las modificaciones 2'- O-Me realizadas en cada nucleótido en el tallo superior o en la región de horquilla 2 que comprenden dichas moléculas, lo cual permite producir ARNsg que escinden su objetivo de manera eficiente (Ejemplos 1 a 4 – tabla 4).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 27 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° NC2019/0007258 del 18 de noviembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “ARN GUÍA QUE COMPRENDE ENLACES FOSFOROTIOATO EN EL EXTREMO 5' Y OTRAS MODIFICACIONES QUÍMICAS EN LOS NUCLEÓTIDOS DEL TALLO SUPERIOR, LA HORQUILLA 1 O LA HORQUILLA 2”.

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

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:

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

Clasificación IPC: C12N 15/113.

Reivindicaciones: 1 a 27 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0007258 el 26 de septiembre de 2022, de acuerdo con el Anexo N° 1.

Titular: INTELLIA THERAPEUTICS INC.

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

Inventores: Amy Madison Rhoden SMITH, David V. MORRISSEY y Walter STRAPPS.

Prioridad N°: 08/12/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/431,756.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/065306 ***Fecha:*** 8 de diciembre de 2017.

Vigente desde: 08 de diciembre de 2017 ***Hasta:*** 8 de diciembre de 2037.

Resolución N° 76639

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

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 octubre de 2022



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.10.31
17:01:13 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 76639

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un ARN de guía único (ARNsg) que comprende una región del tallo inferior, una región del tallo superior, una región nexo, una región de horquilla 1 y una región 3' de horquilla 2 de una región guía; en donde la región de tallo inferior, la región de tallo superior, la región nexo, la región de horquilla 1, y la región de horquilla 2 comprenden la secuencia:

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAUUUUAAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU
UGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 355), y en donde los nucleótidos de ARNsg comprenden:

(i) (a) modificaciones de 2'-O-metil (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior,

(b) modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región de la horquilla 2, o tanto (a) como (b); y

(ii) una modificación en el extremo 5' que comprende de dos a siete enlaces fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos en el extremo 5' del término 5'.

2. El ARNsg de la reivindicación 1, que comprende además una modificación de la región del tallo inferior en donde la modificación comprende una modificación 2'-O-Me, una modificación 2'-fluoro (2'-F), un enlace PS entre nucleótidos o combinaciones de los mismos.

3. El ARNsg de la reivindicación 1 o 2, que comprende además una región terminal 3' que comprende una modificación en donde la modificación comprende una modificación 2'-O-Me, una modificación 2'-fluoro (2'-F), un enlace PS entre nucleótidos o combinaciones de los mismos.

4. El ARNsg de la reivindicación 3, en donde dos, tres, o todos de los últimos cuatro nucleótidos en el extremo 3' del terminal 3' se modifican

5. El ARNsg de las reivindicaciones 3 o 4, que comprende además enlaces fosforotioato (PS) entre uno, dos, tres, o todos de los últimos cuatro nucleótidos en el extremo 3' del terminal 3'.

6. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además (1) una región de protuberancia que comprende una modificación; (2) una región nexo que comprende una modificación; o combinación de (1) y (2) en donde la modificación

Resolución N° 76639

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

comprende una modificación 2'-O-Me, una modificación 2'-fluoro (2'-F), un enlace PS entre nucleótidos o combinaciones de los mismos.

7. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde al menos los tres primeros nucleótidos del extremo 5' del terminal 5', y los últimos tres nucleótidos en el extremo 3' del terminal 3' se modifican en donde la modificación comprende una modificación 2'-O-Me, una modificación 2'-fluoro (2'-F), un enlace PS entre nucleótidos o combinaciones de los mismos.

8. El ARNsg de la reivindicación 7, en donde los primeros cuatro nucleótidos del extremo 5' del terminal 5', y los últimos cuatro nucleótidos en el extremo 3' del terminal 3' están enlazados con enlaces fosforotioato (PS).

9. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde los primeros cuatro nucleótidos del extremo 5' del terminal 5' y los últimos cuatro nucleótidos en el extremo 3' del 3' terminal están enlazados con un enlace PS, y en donde los tres primeros nucleótidos en el extremo 5' del terminal 5' y los últimos tres o cuatro nucleótidos en el extremo 3' del terminal 3' comprenden modificaciones 2'-O-Me.

10. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde los primeros cuatro nucleótidos en el terminal 5' y los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3' están enlazados con un enlace PS, y en donde los tres primeros nucleótidos en el terminal 5' y los últimos tres nucleótidos en el terminal 3' comprenden modificaciones 2'-OMe, 2'-F, 2'-O-moe, o combinaciones de los mismos.

11. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la región del tallo inferior (LS) comprende nucleótidos LS1 a LS12 desde 5' a 3', y uno o más de LS1, LS6, LS7, LS8, LS11 o LS12 se modifican con 2'-O-Me.

12. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en donde cada uno de los nucleótidos de la región de protuberancia se modifican con 2'-O-Me; o 50% a 100% de los nucleótidos de la región de protuberancia se modifican con 2'-O-Me, o combinaciones de (1)-(2).

13. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el sgRNA comprende además una región nexa (N) que comprende los nucleótidos N1 a N18 desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del mismo, y N15, N16, N17, N18, o combinaciones de los mismos en la región nexa se modifican con 2'-O-Me o 2'-F.

14. El ARNsg de la reivindicación 13, en donde N16, N17 y N18 se enlazan con enlaces PS.

15. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde cada uno de los nucleótidos en la región de horquilla 1 se modifican con 2'-O-Me.

Resolución N° 76639

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

16. El ARNsg de la reivindicación 1 en donde la región de tallo superior (US) comprende US1 a US12 desde el extremo 5' hasta el extremo 3' de la misma, la región de la horquilla 1 (H1) comprende H1-1 a H1-12 desde el extremo 5' hasta el extremo 3' de la misma y la región de la horquilla 2 (H2) comprende H2-1 a H2-15 desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del mismo, y el sgARN comprende,

- a. Nucleótidos 2'-O-Me modificados en los tres primeros nucleótidos en el extremo 5' de la terminal 5';
- b. Nucleótidos 2'-O-Me modificados en US1-US12;
- c. Nucleótidos 2'-O-Me modificados en H1-1 – H1-12;
- d. Nucleótidos 2'-O-Me modificados en H2-1 – H2-15; Y
- e. Nucleótidos 2'-O-Me modificados en los últimos cuatro nucleótidos en el extremo 3' del terminal 3'.

17. El ARNsg de la reivindicación 16 que comprende además tres enlaces fosforotioato (PS) que enlazan los primeros cuatro nucleótidos en el extremo 5' del terminal 5' y tres enlaces PS que enlazan los últimos cuatro nucleótidos del extremo 3' del terminal 3'.

18. El ARNsg de la reivindicación 1, que comprende GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmA mA mAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU* mU (SEQ ID No: 242), en donde U* indica que el nucleótido está unido al siguiente nucleótido con un enlace PS y mA, mG, mC o mU indica que el nucleótido está modificado con 2'-O-Me, donde N es cualquier nucleótido.

19. El ARNsg de la reivindicación 1, que comprende mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCU A GUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmA mGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 358), donde N* o U* denota que el nucleótido está unido al siguiente nucleótido con un enlace PS y mN, mA, mG, mC o mU indica que el nucleótido está modificado con 2'-O-Me, donde N es cualquier nucleótido.

20. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, que comprende además tres enlaces fosforotioato (PS) que enlazan los primeros cuatro nucleótidos en el terminal 5' y tres enlaces PS que enlazan los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3'.

Resolución N° 76639

Ref. Expediente N° NC2019/0007258

21. El ARNsg de la reivindicación 1, que comprende los nucleótidos 2'-O-Me modificados en:
 - a. los tres primeros nucleótidos del extremo 5' del terminal 5';
 - b. cada nucleótido en la región de horquilla 1;
 - c. el nucleótido entre la horquilla 1 y la horquilla 2; y
 - d. los últimos cuatro nucleótidos del extremo 3' del terminal 3'.
22. El ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde el ARNsg forma un complejo de ribonucleoproteína con un *S. pyogenes* Cas9.
23. Una composición que comprende el ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende además una nucleasa o un ARNm que codifica la nucleasa.
24. La composición de la reivindicación 23, (1) en donde la nucleasa es una proteína Cas; (2) en donde la nucleasa es una nicasa; (3) en donde la nucleasa es modificada; (4) en donde la nucleasa modificada comprende una señal de localización nuclear (NLS), o combinación de (1)-(4).
25. La composición de la reivindicación 24, en donde la proteína Cas9 es una *S. pyogenes* Cas 9.
26. Una nanopartícula lipídica (LNP) que comprende el ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 23-25.
27. Una formulación farmacéutica que comprende el ARNsg de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 23-25 y un portador farmacéuticamente aceptable.