

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

Señores
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO IN VITRO DE ADMINISTRACIÓN DE ARNM MEDIANTE EL USO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/053569

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de septiembre de 2018.

PRIORIDAD: US 62/566,232 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 7 de enero de 2021 bajo el número NC2021/0000081, 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 proporcionar tecnologías para administrar agentes biológicos a células madre hematopoyéticas humanas (HSC) en cultivo.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para administrar un ARNm a una célula progenitora y/o célula madre hematopoyética (HSPC) o una población de HSPC, el método comprende: a. preincubar un factor de suero con una composición de LNP que comprende el ARNm, un lípido de amina, un lípido auxiliar, un lípido neutro y un lípido de PEG; b. poner en contacto la HSPC o población de HSPC con la composición de LNP preincubada *in vitro*; y c. cultivar la HSPC o población de HSPC *in vitro*; mediante lo cual se administra el ARNm a la HSPC o la población de HSPC.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 7 de enero de 2021 mediante radicado N° NC2021/0000081.

4. Excepción de Patentabilidad

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

“No serán patentables:

Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; (...)"

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 3, 7, 8 y 73 no es patentable, toda vez que, su alcance comprende métodos para la modificación de células madre, así como las células madre obtenidas por dichos métodos; donde tales células pueden corresponder a células madre embrionarias (Párr. [0024] de la descripción). Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones mencionadas se considera contrario a la moral.

En concordancia con lo anterior, cabe resaltar que la no existencia de una norma que prohíba o regule la explotación de una invención no es causal para considerarla moral o no. La Corte Constitucional en su Sentencia T-129 de 2015 define que la moral exigida por el derecho en el Estado constitucional "(...) corresponde a un código de conducta, aceptado, deseable e interiorizado por la sociedad, cuyo contenido está delimitado por un contexto específico y una situación concreta (...)".

Asimismo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina señala en la interpretación prejudicial 21-IP-2000 que: "*Razones de carácter eminentemente ético impiden que el cuerpo humano y aún sus componentes mínimos, como los genes, puedan ser objeto de apropiación exclusiva con fines lucrativos e industriales.*"

(...) Dentro de la prohibición de patentar materias que componen el cuerpo humano y su identidad genética, se encontrarían comprendidos, por ejemplo, el genoma o germoplasma del ser humano, los procedimientos de mutación o modificación genética, así como otras técnicas que pueden resultar contrarias a la dignidad de la persona o al orden público, tales como clonación de personas, manipulación de embriones humanos o creación en laboratorio de seres humanos individualizados." (Subrayado fuera de texto).

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "MÉTODO *IN VITRO* PARA ADMINISTRAR COMPONENTES DE CRISPR/CAS A CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS MEDIANTE EL USO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS".

5.2. Reivindicaciones

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

Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

"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, el capítulo reivindicatorio no es conciso porque comprende múltiples reivindicaciones independientes que reclaman un método y que presentan alcances que se superponen. Específicamente, las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6 reclaman un método que se caracteriza por las mismas etapas y solamente varía el tipo de ARN a administrar o los componentes particulares de las LNP. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de proceso es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás, si son verdaderas modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.

Las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6 no son claras porque se refieren a *"un factor de suero"*, *"lípidos de amina"*, *"lípidos auxiliares"*, *"lípidos neutros"*, *"lípidos de PEG"*, las cuales no definen específicamente el factor y los lípidos incluidos en el alcance de las reivindicaciones y exceden lo explorado en la solicitud. De igual manera, las expresiones *"factor de suero"* y *"lípidos de amina"* son ambiguas y no son comunes en el campo técnico. Se sugiere realizar una generalización razonable de los lípidos y factores probados en la descripción. Por otra parte, aunque las etapas b. y c. contienen la expresión *"in vitro"*, se sugiere mencionar también en el preámbulo de la reivindicación que el método es *in vitro*.

Las reivindicaciones 17 a 35, 55 a 58 y 80 a 91 no son claras porque los términos *"alrededor de"* y *"al menos"* son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por valores precisos o rangos concretos.

Las reivindicaciones 27 y 40 no son claras porque la expresión *"factor de suero"* es ambigua y no define el factor específico al que se refiere. Se sugiere definir el factor de suero mediante una generalización razonable de lo obtenido y probado en la descripción.

Las reivindicaciones 36 y 37 no son claras porque usan las referencias *"un tampón"* y *"el amortiguador"* para referirse a la misma materia. Se sugiere unificar los términos a lo largo de las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 42, 71, 72 y 74 no son claras porque contienen los términos en inglés *"is"* y *"and"*. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes.

La reivindicación 43 no es clara porque contiene un error de dependencia, ya que es dependiente de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42 y señala que la ApoE es una proteína humana recombinante. Sin embargo, la reivindicación 40 no menciona la ApoE, sino que se refiere de forma general a un factor de suero aislado. Se sugiere ajustar la dependencia de la reivindicación.

La reivindicación 46 no es clara porque menciona poner en contacto las células con un *"expansor de células madre"*, pero no define dicho expansor. Se sugiere definir el expansor, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 53 a 57 no son claras porque las expresiones *"un lípido de amina"*, *"un lípido neutro"*, *"un lípido auxiliar"*, *"un lípido de ocultación"*, *"análogo de acetal del lípido A"* no definen específicamente los lípidos incluidos en el alcance de las reivindicaciones y exceden lo explorado en la solicitud. Se sugiere caracterizar dichos lípidos mediante una generalización razonable de lo obtenido y probado en la memoria descriptiva.

Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

Las reivindicaciones 61 y 62 no son claras porque tienen un error de dependencia, ya que se refieren a *“La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores”*, sin embargo, las reivindicaciones precedentes reclaman un método y no una composición. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 62 no es clara y carece de sustento porque reclama secuencias al menos 90% idénticas a las secuencias indicadas; sin embargo, no se evidencia en el capítulo descriptivo que se hayan explorado diferentes variantes de las secuencias señaladas que correspondan con los porcentajes de identidad reclamados. Asimismo, se le recuerda al solicitante que los porcentajes de identidad no definen de manera concreta la secuencia, dado que no definen los residuos modificados y generan un sinnúmero de opciones de secuencia que exceden lo explorado en la solicitud. Se sugiere definir las secuencias mediante su SEQ ID NO o identificar las variantes mediante su posición y el nucleótido sustituyente, lo anterior, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción. Asimismo, la SEQ ID NO: 54 no corresponde a ninguna secuencia en el listado de secuencias y únicamente contiene el código “000”. Se sugiere realizar las aclaraciones a que haya lugar.

La reivindicación 74 no es clara porque reclama una HSPC o población de HSPC modificadas genéticamente y las define por su proceso de fabricación; pero un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere definir las por las características que distinguen a la célula o población de células.

Las reivindicaciones 75 y 76 no son claras porque señalan que *“la célula madre (...) es autóloga con respecto a un paciente al que se le administrará la célula madre”* o *“la célula madre (...) es alogénica con respecto a un paciente al que se le administrará la célula madre (...)”*, las cuales son referencias explícitas a métodos de tratamiento, puesto que implican la administración de las células a un paciente. Se le recuerda al solicitante que los métodos terapéuticos están excluidos de patentabilidad, de acuerdo con el art. 20, literal d) de la Decisión 486. Se sugiere eliminar estas referencias.

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

6. 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:

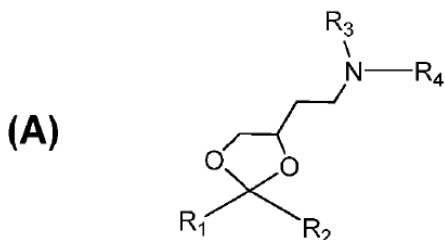
Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 2016/094880	“Delivery, use and therapeutic applications of CRISPR systems and compositions for genome editing as to hematopoietic stem cells (HSCs)”	16 de junio de 2016
D2	WO 2010/088537	“Improved lipid formulation”	05 de agosto de 2010

Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

D1¹ divulga la entrega, ingeniería y optimización de sistemas, métodos y composiciones para la manipulación de secuencias y/o actividades de secuencias diana. El documento divulga sistemas de administración y tejidos u órganos que se seleccionan como lugares de administración. También divulga vectores y sistemas de vectores, algunos de los cuales codifican uno o más componentes de un complejo CRISPR, así como métodos para el diseño y uso de tales vectores. Además, describe métodos para dirigir la formación del complejo CRISPR en células eucariotas con el fin de garantizar una mayor especificidad para el reconocimiento de la diana y evitar la toxicidad, así como para editar o modificar un sitio diana en un locus genómico de interés para alterar o mejorar el estado de una enfermedad o afección (Abstract).

D2² divulga una formulación de lípido que comprende un lípido catiónico de fórmula (A), un lípido neutro, un esteroles y PEG o un lípido PEG modificado;



donde R₁ y R₂ son independientemente alquilo, alqueno o alquino, cada uno puede estar opcionalmente sustituido, y R₃ y R₄ son independientemente alquilo inferior o R₃ y R₄ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido (Abstract).

7. 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.

7.1. 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 74 (NC2021/0000081 del 7 de enero de 2021) se refiere a: “Una HSPC o población de HSPC modificadas genéticamente producidas (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una HSPC o población de HSPC modificadas genéticamente	Células madre hematopoyéticas (HSCs) transformadas con nanopartículas lipídicas que contienen un complejo Cas9-ARNgs (Pág. 101, Párrs. [00197] y [00198], Pág. 147, Párr. [00276])

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 74 no es nueva.

1 <https://patents.google.com/patent/WO2016094880A1/en?q=WO2016094880+>

2 <https://patents.google.com/patent/WO2010088537A2/en?q=WO2010088537>

Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

Adicionalmente, D1 menciona que las células madre hematopoyéticas son CD34+ (Págs. 99 y 100, Párr. [00194]).

7.2. 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 independiente 1 (NC2021/0000081 del 7 de enero de 2021) se refiere a: “Un método para administrar un ARNm a una célula progenitora y/o célula madre hematopoyética (HSPC) o una población de HSPC, el método comprende: (...)”. 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 administrar un ARNm a una célula progenitora y/o célula madre hematopoyética (HSPC) o una población de HSPC, el método comprende:	Método para administrar componentes de CRISPR-Cas9 a células madre hematopoyéticas (HSCs) que comprende: (Págs. 100 a 102, Párrs. [00196]-[00200], Págs. 146 y 147, Ejemplo 1)	Un método para administrar un ARNip a células que comprende: (Págs. 122 y 123, Ejemplo 19, Págs. 126 y 127, Ejemplo 24)
a. preincubar un factor de suero con una composición de LNP que comprende el ARNm, un lípido de amina, un lípido auxiliar, un lípido neutro y un lípido de PEG;	Mezclar una composición que comprende ARNGs y la proteína Cas9 con una composición que contiene 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio propano (DOTAP), DMPC, colesterol y PEG para formar nanopartículas lipídicas (Págs. 100 a 102, Párrs. [00196]-[00200], Págs. 146 y 147, Ejemplo 1) No menciona preincubar con un factor de suero	Diluir nanopartículas lipídicas que contienen un ARNip en un medio que comprende ApoE (Págs. 122 y 123, Ejemplo 19, Págs. 126 y 127, Ejemplo 24) Las nanopartículas lipídicas “LNP05” y “LNP08” comprenden lípido A, DSPC, colesterol y PEG-DMG (Pág. 122, Tabla) No menciona HSPC
b. poner en contacto la HSPC o población de HSPC con la composición de LNP preincubada <i>in vitro</i>	Transfectar células HSCs con las nanopartículas que comprenden el complejo Cas9-ARNGs (Págs. 100 a 102, Párrs. [00196]-[00200], Págs. 146 y 147, Ejemplo 1)	Añadir las nanopartículas en medio precomplejado con ApoE a las células (Págs. 122 y 123, Ejemplo 19, Págs. 126 y 127, Ejemplo 24) No menciona HSPC
c. cultivar la HSPC o población de HSPC <i>in vitro</i>	Cultivar las HSCs (Págs. 100 a 102, Párrs. [00196]-[00200], Págs. 146 y 147, Ejemplo 1)	Cultivar las células (Págs. 122 y 123, Ejemplo 19, Págs. 126 y 127, Ejemplo 24) No menciona HSPC

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para administrar componentes de CRISPR-Cas9 a células madre hematopoyéticas (HSCs) que comprende: mezclar una composición de ARNGs y la proteína Cas9 con una composición que contiene 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio propano (DOTAP), DMPC, colesterol y PEG para formar nanopartículas lipídicas, transfectar células HSCs con las nanopartículas que comprenden el complejo Cas9-ARNGs y cultivar las HSCs (Págs. 100 a 102, Párrs. [00196]-[00200], Págs. 146 y 147, Ejemplo 1).



Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud incluye una etapa de preincubar un factor de suero con la composición de nanopartículas lipídicas.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una etapa de preincubar un factor de suero con la composición de nanopartículas lipídicas proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la administración eficiente de Cas9 a células madre hematopoyéticas usando nanopartículas lipídicas ya había sido prevista en dicho documento (Págs. 146 y 147, Ejemplo 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir una etapa de preincubar las nanopartículas lipídicas con apolipoproteína E (ApoE), ya está divulgado en D2 que se refiere a un método *in vitro* que comprende diluir nanopartículas lipídicas que contienen un ARNip en un medio que comprende ApoE y poner en contacto las nanopartículas en medio precomplejado con ApoE con las células (Págs. 122 y 123, Ejemplo 19, Págs. 126 y 127, Ejemplo 24). El documento señala que la pre-incubación de las nanopartículas lipídicas con ApoE mejoró drásticamente la captación de las nanopartículas en múltiples tipos de células *in vitro* (Págs. 122 y 123, Ejemplo 19, Págs. 126 y 127, Ejemplo 24, Figs. 16 y 22).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una etapa de preincubar las nanopartículas lipídicas con ApoE como lo sugiere D2 en el método para administrar componentes de CRISPR-Cas9 a células madre hematopoyéticas (HSCs) de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que el ARN guía puede ser un ARN guía dual (ARNgd) (Pág. 3, Párr. [0008]), que se puede administrar adicionalmente una plantilla de ADN (Pág. 16, Párr. [0026]) y que el método comprende además cuantificar el número de inserciones y deleciones (indels) (Pág. 147, Párr. [00276]).

Por su parte, D2 menciona que la pre-incubación de las nanopartículas con ApoE se realiza durante 10 a 60 minutos a 37°C (Pág. 127, Ejemplo 24), que las nanopartículas lipídicas comprenden 25% a 75% de un lípido catiónico “lípido A”, 0% a 15% de un lípido neutro (DSPC), 5% a 50% de un esteroles (colesterol) y 0.1% a 20% de PEG (Pág. 8) y que el ARN puede comprender modificaciones, tales como enlaces fosforotioato, azúcares 2'-O-metilo o 2'-fluoro (Págs. 58 a 60, Tabla 3).

Las reivindicaciones independientes 2, 5 y 6 y las reivindicaciones dependientes 4, 9 a 72 y 75 a 92 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
------	-----------	----------------------------	----------------------



Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

D1	WO 2016/094880	74	Novedad
		1, 2, 4 a 6, 9 a 72 y 75 a 92	Nivel inventivo
D2	WO 2010/088537	1, 2, 4 a 6, 9 a 72 y 75 a 92	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 ibídem, 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° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005393		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/053569		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	3, 7, 8 y 73	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1, 2, 4 a 6, 9 a 72 y 74 a 92					
Palabras clave utilizadas				LNP, lipid nanoparticle, crispr, cas protein, cas9, apolipoprotein E, ApoE, hematopoietic stem cell, hematopoietic progenitor cell, HSC, HSPC, hematopoietic precursor cell, serum, amine lipid, colesterol, PEG, DSPC, mRNA					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 15/88, A61K 38/46, C12N 9/22, C12N 15/10, C12N 15/113				
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	30/03/2017	-	-			A		
ISA (EPO) Patbase	WO 2017/134529	10/08/2017	-	-			A		
	WO 2017/083274	18/05/2017	-	-			A		
ISA (EPO) STN	US 2014/0206753	24/07/2014	-	-			A		
	WO 2010/088537	05/08/2010	1, 2, 4 a 6, 9 a 72 y 75 a 92	Pág. 8, Págs. 58 a 60, Tabla 3, Pág. 122, Tabla, Págs. 122 y 123, Ejemplo 19, Págs. 126 y 127, Ejemplo 24, Figs. 16 y 22			Y		
ISA (EPO) JPO	Yin, H., et al.	01/02/2016	-	-			A		
Patbase	WO 2017/141109	24/08/2017	-	-			A		
	WO 2016/197133	08/12/2016	-	-			A		
	WO 2016/124765	11/08/2016	-	-			A		
	WO 2016/094880	16/06/2016	74	Pág. 3, Párr. [0008], Pág. 16, Párr. [0026], Págs. 99 y 100, Párr. [00194], Págs. 100 a 102, Párrs. [00196]-[00200], Págs. 146 y 147, Ejemplo 1, Pág. 147, Párr. [00276]			X		
			1, 2, 4 a 6, 9 a 72 y 75 a 92				Y		
	WO 2016/094872	16/06/2016	-	-			A		
	US 2017/0152507	01/06/2017	-	-			A		
	US 2016/0367702	22/12/2016	-	-			A		
	US 2016/0024474	28/01/2016	-	-			A		
CN106729753	31/05/2017	-	-			A			

Oficio N° 2488 de 17 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005393

Patbase STN	US 2015/0152436	04/06/2015	-	-	A
STN	WO 2017/173054	05/10/2017	-	-	P
	WO 2012/170930	13/12/2012	-	-	A
Google patents	WO 2015/095340	25/06/2015	-	-	A
	WO 02/100435	19/12/2002	-	-	A
NCBI	Wang, H., et al.	22/06/2017	-	-	A
	Akinc, A., <i>et al.</i>	11/05/2010	-	-	A
JPO	Dever, D. P., <i>et al.</i>	17/11/2016	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxxxx.		Yin, H., Song, C. Q., Dorkin, J. R., Zhu, L. J., Li, Y., Wu, Q., Park, A., Yang, J., Suresh, S., Bizhanova, A., Gupta, A., Bolukbasi, M. F., Walsh, S., Bogorad, R. L., Gao, G., Weng, Z., Dong, Y., Koteliansky, V., Wolfe, S. A., Langer, R., Anderson, D. G., et al. (2016). Therapeutic genome editing by combined viral and non-viral delivery of CRISPR system components <i>in vivo</i> . <i>Nature biotechnology</i> , 34(3), 328–333. https://doi.org/10.1038/nbt.3471			
		Wang, H. X., Li, M., Lee, C. M., Chakraborty, S., Kim, H. W., Bao, G., & Leong, K. W. (2017). CRISPR/Cas9-Based Genome Editing for Disease Modeling and Therapy: Challenges and Opportunities for Nonviral Delivery. <i>Chemical reviews</i> , 117(15), 9874–9906. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00799			
		Akinc, A., Querbes, W., De, S., Qin, J., Frank-Kamenetsky, M., Jayaprakash, K. N., Jayaraman, M., Rajeev, K. G., Cantley, W. L., Dorkin, J. R., Butler, J. S., Qin, L., Racie, T., Sprague, A., Fava, E., Zeigerer, A., Hope, M. J., Zerial, M., Sah, D. W., Fitzgerald, K., ... Maier, M. A. (2010). Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i> , 18(7), 1357–1364. https://doi.org/10.1038/mt.2010.85			
		Dever, D. P., Bak, R. O., Reinisch, A., Camarena, J., Washington, G., Nicolas, C. E., Pavel-Dinu, M., Saxena, N., Wilkens, A. B., Mantri, S., Uchida, N., Hendel, A., Narla, A., Majeti, R., Weinberg, K. I., & Porteus, M. H. (2016). CRISPR/Cas9 β -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. <i>Nature</i> , 539(7629), 384–389. https://doi.org/10.1038/nature20134			
(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: (30/01/2023)					

