

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Señores
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “GUÍAS MODIFICADAS DE ARN PARA EDICIÓN GÉNICA”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/036160.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de junio de 2019.
PRIORIDAD: US 62/682,820 08 de junio de 2018.
US 62/682,838 08 de junio 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 12 de julio de 2021 bajo el número NC2021/0009069, 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 diseñar métodos y composiciones de ARNg con menor degradación y mejor estabilidad para aumentar la eficacia de la edición génica, especialmente para aplicaciones terapéuticas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un ARN guía (ARNg) que es un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende una porción conservada de un ARNsg que comprende una región horquilla, donde la región horquilla carece de al menos 5-10 nucleótidos y donde el ARNsg corto comprende una modificación en el extremo 5' o una modificación en el extremo 3'.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 12 de julio de 2021 bajo el N° NC2021/0009069.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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.

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “ARN GUÍA PARA EDICIÓN GÉNICA QUE COMPRENDEN UNA DELECCIÓN DE ENTRE 5 A 10 NUCLEOTIDOS EN SU REGIÓN HORQUILLA Y MODIFICACIONES PROTECTORAS DE EXTREMO”.

4.2. 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 y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman cualquier ARNg corto que presente una región horquilla que carezca de entre 5 a 10 nucleótidos y cualquier “modificación” ya sea en su extremo 5', 3' y/o en su horquilla; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier molécula ARNg que tenga cualquier blanco génico y cualquier estructura con modificaciones. Además, el término modificación es ambiguo e impide reproducir la invención señalada. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ARNg explorados en la solicitud, esto se logra señalando el blanco génico de las moléculas e incluyendo las opciones de secuencias de nucleótidos para las mismas y los tipos de modificaciones químicas sobre las posiciones específicas de las moléculas exploradas.

La reivindicación 3 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere a la cola 3' del ARNg sin mencionar ninguna característica técnica estructural de la misma ya que no se menciona su secuencia de nucleótidos y/o su tamaño, siendo que la solicitud no ha explorado cualquier secuencia para dicha estructura. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas en la solicitud esto se logra incluyendo las opciones de secuencias de nucleótidos de la cola.

Las reivindicaciones 5, 6, 9, 12, 13 y 14 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren a la región horquilla del ARNg y, señalan que, comprende “al menos 5 -10 nucleótidos faltantes” consecutivos; empleando los términos “al menos” y/u “opcionalmente” que son imprecisos e impiden establecer el tamaño de la región faltante. Además, no se refiere la horquilla mediante sus posiciones específicas con respecto a secuencias de referencia para los ARNg. Lo anterior teniendo en cuenta que, la solicitud no ha explorado cualquier tipo de delección en cualquier ARNg. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas, esto se logra eliminando los términos imprecisos e incluyendo las secuencias de referencia y las posiciones en donde ocurre la delección.

Las reivindicaciones 6, 9 y 13 no son claras porque se refieren a los nucleótidos faltantes de la horquilla del ARNg empleando los términos: “horquilla 1”, “N”, “horquilla 2”, “H1-1a H1-5 y H2-1 a H2-12” los cuales se refieren a una estructura indeterminada que no ha sido suministrada ni referenciada previamente y, por lo tanto, son incoherentes. Se sugiere al solicitante e incluir las secuencias de nucleótidos de referencia de las estructuras del ARNg y referir los nucleótidos faltantes con relación una región específica

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

de las mismas para que pueda establecerse con precisión la ubicación de los nucleótidos faltantes.

La reivindicación 7 no es clara, ni concisa porque reclama un ARN guía (ARNg) y pretende caracterizar dicha molécula porque comprende una región guía, lo cual es redundante. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas.

La reivindicación 8 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere a modificaciones químicas en los extremos 3', 5' y en las regiones horquilla sin mencionar ninguna secuencia de nucleótidos de referencia para el ARNg, por lo que no es posible precisar una estructura para dichas moléculas. Además, la solicitud no ha explorado cualquier molécula que presente cualquiera de las modificaciones incluidas en las señaladas regiones estructurales. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas, esto se logra incluyendo las opciones de secuencias de nucleótidos para los ARNg.

La reivindicación 10 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere a un ARNg que comprende modificaciones las cuales se refieren a la "Tabla 1" y dicha expresión es un elemento de la descripción que no permite determinar directamente las alteraciones señaladas. Además, menciona que la molécula puede comprender secuencias entre 70% a 99% idénticas a las secuencias de referencia suministradas, sin que la solicitud haya explorado todas las posibles secuencias de nucleótidos para el ARNg allí contempladas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas esto se logra eliminando la referencia a porcentajes de identidad e incluyendo las modificaciones referidas en la Tabla señalada dentro de la reivindicación para evitar referir a elementos del capítulo descriptivo.

La reivindicación 11 no es clara, ni concisa porque es redundante y reclama un ARN guía (ARNg) mediante las mismas características técnicas ya mencionadas en la reivindicación independiente. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas.

La reivindicación 15 a no es clara porque incluye los términos "al menos" y/u "opcionalmente" que son imprecisos o no limitativos e impiden establecer el alcance o la estructura de la molécula reclamada. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 16 no es clara porque se refiere a un ARNg cuya estructura pretende ser caracterizada mediante la expresión: "el ARNg comprende un patrón de modificación que coincide con al menos 75 % del patrón de modificación de cualquiera de los ARNg de SEQ ID NOs (...)" que se considera un resultado a alcanzar y no caracteriza el ARNg puesto que contempla cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a dicho fin, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquiera de las opciones contempladas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas esto se logra sustituyendo los resultados a alcanzar por las estructuras precisas a las que se hace referencia.

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

4.3. Descripción



Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

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.

Lo anterior porque, se reclama cualquier molécula de ARN guía corta dirigida a cualquier blanco génico que comprende una región horquilla que carezca de entre 5 a 10 nucleótidos y cualquier modificación en su extremo 5' o 3'; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para los ARNsg cortos que comprenden cualquiera de las SEQ ID Nos: 1-54, 201-254, 301-354, 401-535, 601, 607-732, 801, 807-932, 1001, 1007-1132, 1205-1212, 1322-1406, 1417-1501, 1511-1596, 3018-3059, 3063-3104, 3108-3149, 3153-3194, 3198-3239, 3243-3284, 3295-3341, 3343-3385 o 3388-3430 que incluyen las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (Pág. 79 a 90).

5. 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 ARN guía simple corto (ARNsg) que comprende una región horquilla que carece de al menos 5 a 10 nucleótidos y una modificación en el extremo 5' o 3', y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento *Briner, A. E., et al., (2014)*, 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 ARNsg G282 que la SEQ ID NO: 1 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G282), composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Un ARNsg G515 que la SEQ ID NO: 2 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G515), composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Un ARNsg G621 que la SEQ ID NO: 3 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G621), composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 4 a 53 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 4 a 53 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 54: Un ARNsg G12402 que la SEQ ID NO: 54 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G12402), composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 55: Un ARNsg G282-C que la SEQ ID NO: 201 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G282-C), composición que comprende el ARNg

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 56 a 105 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 203 a 253 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 106: Un ARNsg G12402-C que la SEQ ID NO: 254 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G12402-C), composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 107: Un ARNsg G282-Nx que la SEQ ID NO: 301 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G282-Nx), composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 108 a 157 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 302 a 353 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 158: Un ARNsg G12402-Nx que la SEQ ID NO: 354 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G12402-Nx), composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 159: Un ARNsg G282 que la SEQ ID NO: 401 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G282), composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 160 a 292 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 402 a 534 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 293: Un ARNsg G283 que la SEQ ID NO: 535 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G283), composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 294: Un ARNsg G282-C que la SEQ ID NO: 601 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G282-C), composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 295 a 419 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 607 a 731 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 420: Un ARNsg G12451-C que la SEQ ID NO: 732 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G12451-C) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 421: Un ARNsg G282-Nx que la SEQ ID NO: 801 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G282-Nx) composición que comprende el ARNg

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 422 a 546 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 807 a 931 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 547: Un ARNsg G12451-Nx que la SEQ ID NO: 932 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G12451-Nx) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 548: Un ARNsg G282-N20 que la SEQ ID NO: 1001 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G282-N20) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 549 a 673 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 1007 a 1131 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 674: Un ARNsg G12451-N20 que la SEQ ID NO: 1132 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G12451-N20) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 675: Un ARNsg G013964 que la SEQ ID NO: 1205 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G013964) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 676 a 681 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 1206 a 1211 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 682: Un ARNsg G013971 que la SEQ ID NO: 1212 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G013971) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 683: Un ARNsg CR010415 que la SEQ ID NO: 1322 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (CR010415) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 684 a 766 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 1323 a 1405 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 767: Un ARNsg CR010499 que la SEQ ID NO: 1406 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (CR010499) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 768: Un ARNsg CR010973 que la SEQ ID NO: 1417 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (CR010973) composición que comprende el

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 769 a 851 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 1418 a 1500 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 852: Un ARNsg CR011057 que la SEQ ID NO: 1501 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (CR011057) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Grupo inventivo 853: Un ARNsg CR011534 que la SEQ ID NO: 1511 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (CR011534) composición que comprende el ARNg y método in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 854 a 772 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 1512 a 1596 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 773 a 814 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3018 a 3059 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 815 a 855 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3063 a 3104 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 856 a 896 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3108 a 3149 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 897 a 937 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3153 a 3194 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 938 a 978 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3198 a 3239 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 979 a 1019 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3243 a 3284 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 1020 a 1065 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3295 a 3341 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 1066 a 1107 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3343 a 3385 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Los grupos inventivos 1066 a 1107 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3343 a 3385 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 parcialmente).

Los grupos inventivos 1008 a 1049 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 3430 a 3388 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 15 a 27 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.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de junio de 2018, 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	Briner, A. <i>Molecular cell</i> .	“Guide RNA Functional Modules Direct Cas9 Activity and Orthogonality”	23 de octubre de 2014
D2	WO2016089433	“Guide RNA with chemical modifications”	09 de junio de 2016

D1¹ divulga la identificación y caracterización de seis módulos conservados dentro de los dúplex nativos de crARN:tracrARN y los ARNs guías sencillos (sgARNs) que dirigen la actividad Cas9 endonucleasa (Pág. 333, Resumen).

D2² divulga un ARN guía modificados y su aplicación en sistemas de repeticiones palindrómicas cortas (CRISP)/asociadas a CRIPS (Cas) agrupadas regularmente interespaciadas (Pág. 1, Resumen).

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.

¹Briner, A. E., Donohoue, P. D., Gomaa, A. A., Selle, K., Slorach, E. M., Nye, C. H., Haurwitz, R. E., Beisel, C. L., May, A. P., & Barrangou, R. (2014). Guide RNA functional modules direct Cas9 activity and orthogonality. *Molecular cell*, 56(2), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.09.019>

²<https://patents.google.com/patent/WO2016089433A1/en?q=WO2016089433>

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

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 1 (NC2021/0009069 del 12 de julio de 2021) se refiere a: *“Un ARN guía (ARNg) que es un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende una porción conservada de un ARNsg que comprende una región horquilla, donde la región horquilla carece de al menos 5-10 nucleótidos y donde el ARNsg corto comprende una modificación en el extremo 5’ o una modificación en el extremo 3”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende que comprende	Un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos (Pág. 334, Fig. 1)
una región horquilla que carece de al menos 5-10 nucleótidos y	En donde la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13)
una modificación en el extremo 5’ o una modificación en el extremo 3’	El ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3’ (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)

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

Adicionalmente, D1 muestra que la estructura del ARNsg comprende una cola de poliuracilos en el 3’ terminal (Pág. 334, Fig. 1A).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

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 8 (NC2021/0009069 del 12 de julio de 2021) se refiere a: *“El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde (...)”*. 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 ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende que comprende	Un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos (Pág. 334, Fig. 1)	Un ARN guía sintético que comprende (Pág. 152, Reiv. 5)
una región horquilla que carece de al menos 5-10 nucleótidos y	En donde la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13)	Un segmento ARNcr con una secuencia guía y una secuencia tallo y un segmento ARNtracr que comprende una secuencia complementaria o parcialmente complementaria a la secuencia tallo y (Pág. 152, Reiv. 5)
una modificación en el extremo 5’ seleccionada entre un nucleótido modificado con 2’-O-metilo(2’-OMe).	El ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3’ (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)	Una o más modificaciones que comprenden menos de 26 nucleótidos consecutivos 2’O-metil en el extremo 5’ del ARN guía (Pág. 152, Reiv. 5)



Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que divulga un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos y en donde la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13) el ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3' (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10).

El documento D1 incluye la secuencia de nucleótidos del ARNg (Pág. 334, Fig. 1A), que tiene un 97.37% de identidad con la SEQ ID NO: 400 del ARN guía de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1, en donde la región horquilla 1 corresponde a los nucleótidos resaltados en purpura (Alineamiento N°1).

CLUSTAL O (1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_400      -----GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC      40
ARNG_F1A           GGGGCCACUAGGGACAGGAUGUUUUAAGGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC      60
                   *****
                   .

SEQ_ID_NO_400      CGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC--- 76
ARNG_F1A           CGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUIUUU 100
                   *****
```

Alineamiento N° 1: Entre el ARN guía SEQ ID NO: 400 de la solicitud y el ARN de la Figura 1 del documento D1 (ARNG-FIG1A). Se resaltan en purpura los nucleótidos correspondientes a la región horquilla 1 del ARN guía del documento D1 dentro de los cuales se encuentran comprendidos los nucleótidos 53 a 61 de la región horquilla del ARNg que pueden ser eliminados en la SEQ ID NO. 400 de la solicitud (En rojo).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 8 y el ARNg divulgado en el documento D1, consiste en que el ARN guía de la solicitud comprende una modificación en el extremo 5' que puede ser un 2'-O-metilo.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha modificación porque la reivindicación: (i) no señala el blanco génico del ARNsg, (ii) ni incluye alguna secuencia de nucleótidos que lo caracterice estructuralmente, así como tampoco (iii) refiere con posiciones específicas respecto a secuencias de referencia los nucleótidos suprimidos en la región horquilla, por lo que, no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción que están referidas a secuencias específicas para los ARNsg con cualquiera de las innumerables posibilidades estructurales de ARNsg contempladas en la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el ARNsg para proporcionar un ARN guía sencillo alternativo?

Sin embargo, ARNs guía sintéticos que comprende un segmento ARNcr con una secuencia guía y una secuencia tallo y un segmento ARNtracr que comprende una secuencia complementaria o parcialmente complementaria a la secuencia tallo y una o más modificaciones que comprenden menos de 26 nucleótidos consecutivos 2'-O-metil en el extremo 5' del ARN guía (Pág. 152, Reiv. 5), ya habían sido divulgados en el documento D2 que señala como las modificaciones en los extremos 5' y 3' de la secuencia se consideran importantes para el mejoramiento de la estabilidad de la secuencia (Pág. 152, Reis. 2 y 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir modificaciones en los extremos 5' y/o 3' del ARN guía como las del documento D2 en el un ARN guía sencillo como el del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Adicionalmente, D2 menciona una composición de nucleótidos que comprende el ARN guía, en donde el ARN es introducido y entregado en nanopartículas lipídicas (Pág. 70, Líneas 19 a 30) y se refiere a un método para modificar un polinucleótido con una proteína Cas que comprenden contactar la proteína Cas con un ARN guía o un conjunto de ARN guías aquí descritos (Pág. 69, Líneas 3 a 10)

Las reivindicaciones dependientes 9 a 27 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al ARN guía de la reivindicación 8, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Briner, A. <i>Molecular cell.</i>	1 a 7	Novedad
		8 a 27	Nivel inventivo
D2	WO2016089433	8 a 27	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° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad								
NC2021/0000051		1°	X	2°		3°		Revoca		
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)								
PCT/US2019/036160		7 de junio de 2019								
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación			
08/06/2018				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)		15 a 27 parcialmente		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA										
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 27						
Palabras clave utilizadas				ARNg, GUIDE RNA, RNAsg, SHORT GUIDE SINGLE RNA, CAS9.						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 15/113, C12Q 1/68					
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	CO NC2019/0007258	05/07/2019	-	-			A			
	CO NC2020/0007046	10/06/2020	-	-						
	CO NC2022/0009538	07/07/2022	-	-						
ISA EPO USPTO STN	US2015376586	31/12/2015	-	-			A			
	WO2016025131	18/02/2016	-	-						
	WO2016089433	09/06/2016	7 a 27	(Pág. 152, Reiv. 5), (Pág. 152, Reis. 2 y 3).			Y			
	WO2016164356	13/10/2016	-	-			A			
	WO2017004279	05/01/2017	-	-						
	WO2017136794	10/08/2017	-	-						
	Nowak, C. M.	12/10/2016	-	-						
		Briner, A. E.	23/10/2014	1 a 4 7 a 27	(Pág. 334, Fig. 1), (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13), (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)			X Y		
		Yin, H.	2017	-	-			A		
		US2016289675	06/10/2016	-	-					
	WO2017173054	05/10/2017	-	-						
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Nowak, C. M., Lawson, S., Zerez, M., & Bleris, L. (2016). Guide RNA engineering for versatile Cas9 functionality. Nucleic acids research, 44(20), 9555–9564. https://doi.org/10.1093/nar/gkw908								
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Yin, H., Song, C. Q., Suresh, S., Wu, Q., Walsh, S., Rhym, L. H., Mintzer, E., Bolukbasi, M. F., Zhu, L. J., Kauffman, K., Mou, H., Oberholzer, A., Ding, J., Kwan, S. Y., Bogorad, R. L., Zatsepin, T., Koteliensky, V., Wolfe, S. A., Xue, W., Langer, R., Anderson, D. G. (2017). Structure-guided chemical								
O										



Oficio N° 6995 de 26 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	modification of guide RNA enables potent non-viral in vivo genome editing. Nature biotechnology, 35(12), 1179–1187. https://doi.org/10.1038/nbt.4005 Briner, A. E., Donohoue, P. D., Gomaa, A. A., Selle, K., Slorach, E. M., Nye, C. H., Haurwitz, R. E., Beisel, C. L., May, A. P., & Barrangou, R. (2014). Guide RNA functional modules direct Cas9 activity and orthogonality. Molecular cell, 56(2), 333–339. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.09.019
(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: (18/04/2023)	

