

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

Señores  
**AMRYT GENETICS LTD.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA TRANSFECCIÓN DE CÉLULAS”

**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2019/056151

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 14 de octubre de 2019.

**PRIORIDAD:** 29/03/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/826,461  
12/10/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/744,994

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 29 de octubre de 2021 bajo el número NC2021/0014655, 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 en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar sistemas poliméricos para lograr una transfección de genes altamente segura y eficaz.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona polímeros ramificados que son útiles, por ejemplo, para aplicaciones de terapia génica como agentes de transfección de ácidos nucleicos seguros y no tóxicos.

### 3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 29 de octubre de 2021, bajo el número NC2021/0014655.

### 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° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0004463 el 9 de abril de 2021, tituló la invención como: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA TRANSFECCIÓN DE CÉLULAS". Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: "POLI(B-AMINOÉSTER) ALTAMENTE RAMIFICADO COMO AGENTE DE TRANSFECCIÓN, MÉTODO PARA SU ELABORACIÓN, POLIPLEJO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE".

#### 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, el capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión. Se sugiere dejar una reivindicación independiente de producto y una de proceso, incluyendo en ellas todas las características técnicas esenciales de la invención junto con las modalidades preferidas en reivindicaciones dependientes.

Las reivindicaciones 1 a 31 no son claras porque reclaman el polímero en base a su proceso de síntesis, y este puede ser definido además en base a su estructura (Por ejemplo, como se define en la Rev. 79). Se sugiere hacer la corrección necesaria, por ejemplo, incluyendo la estructura en las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 1, 32, 63 no son claras porque indican un método, pero no se mencionan las condiciones en que debieran realizarse las etapas. Se sugiere, entonces, mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, solventes, concentración de los reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas de acuerdo con el soporte presente en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 32, 63, 79 no son claras al emplear las expresiones "restos de enlace", "primer resto de enlace", "segundo resto de enlace". Se sugiere realizar la aclaración necesaria.

Las reivindicaciones 1, 32, 63, 79 emplean las expresiones: "opcionalmente", "no está sustituido o está sustituido con (...)" que precediendo una característica no son limitativas, porque hacen opcional la característica y no limitan el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Las reivindicaciones 1, 2, 4, 32, 33, 35, 63, 74, 79 no son concisas porque las definiciones de A, E<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, Z, Z', Z'', R, "restos de enlace", abarcan una amplia variabilidad estructural, lo que da pie a compuestos que no se encuentran comprendidos dentro del objeto de la solicitud, generando que se incremente de forma considerable su complejidad, y por lo tanto no permite establecer el real alcance de lo que se protege.

Las reivindicaciones 1, 13, 16 - 17, 20, 23 - 32, 44, 47 - 48, 51, 54 - 64, 79, 97 - 114, 116, 118, 130 emplean las expresiones "al menos", "alrededor de", "cantidad eficaz", que

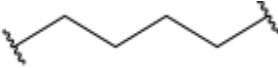
Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

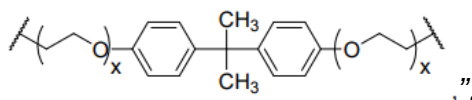
Ref. Expediente N° NC2021/0004463

son imprecisas. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o un rango concreto de acuerdo con el soporte presente en la descripción.

Las reivindicaciones dependientes 2, 6-9 no son claras porque reclaman: “Z es una cadena de carbono lineal o ramificada de 1 a 30 átomos de carbono, una cadena de carbono lineal o ramificada de 1 a 30 átomos que contiene heteroátomos, un carbociclo que contiene de 3 a 30 átomos de carbono, un alquileo-carbociclo contiene de 3 a 30 átomos de carbono, un heterociclo que contiene de 3 a 30 átomos, o un alquileo-heterociclo que contiene de 3 a 30 átomos los compuestos (...)”, “Z es una cadena de carbono lineal o ramificada de 1 a 30 átomos de carbono o una cadena de carbono lineal o ramificada que contiene heteroátomos de 1 a 30 átomos.”, “Z es una cadena de carbono

lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono”, “z es

“z es ”; no obstante, en la reivindicación independiente 1, Z son restos de enlace. Por lo tanto, no hay coherencia entre las reivindicaciones dependientes 2, 6-9 y la reivindicación independiente 1. De igual manera para las reivindicaciones dependientes 33, 37-40 respecto a la reivindicación independiente 32. Además, para las reivindicaciones dependientes 65-67, 70 - 71 respecto a la reivindicación independiente 63. Asimismo, para las reivindicaciones dependientes 80, 83-86, 93, 96, respecto a la reivindicación independiente 79. Se sugiere hacer la corrección necesaria.



Las reivindicaciones 63 a 78 no son claras ni concisas, ya que reclaman un componente de ácido nucleico junto con un poli(β-aminoéster), que puede ser: (a) un polímero de las reivindicaciones 1-31; (b) un poli(β-aminoéster) altamente ramificado que comprende la fórmula (I), o (c) un poli(β-aminoéster) altamente ramificado elaborado mediante un proceso que comprende hacer reaccionar (...). Por lo tanto, las opciones (a) y (c) de poli(β-aminoéster) corresponden a la misma materia, de modo que se repite materia innecesariamente. Asimismo, la opción (b) es tan amplia que incluye polímeros que se encuentran por fuera del alcance de la reivindicación 1, por lo que no existe coherencia en el capítulo reivindicatorio. Se sugiere hacer la corrección necesaria.

La reivindicación 32 presenta dos etapas (b). Se sugiere hacer la corrección necesaria.

Las reivindicaciones 135 y 136 corresponden a una modalidad preferida de la reivindicación 63. Se sugiere reclamarlas como dependientes.

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 12 de octubre 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:

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

| Ítem | Documento                           | Título                                                                                                        | Fecha de publicación |
|------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US20170216455                       | “HYPERBRANCHED POLY (β-AMINO ESTER) FOR GENE THERAPY”                                                         | 03 de agosto de 2017 |
| D2   | Huang, <i>et al.</i> ACS Macro Lett | “Star Poly(β-amino esters) Obtained from the Combination of Linear Poly(β-amino esters) and Polyethylenimine” | 15 de mayo de 2017   |

D1<sup>1</sup> divulga polímeros ramificados que se utilizan en aplicaciones de terapia génica como agentes de transfección de ácidos nucleicos. En particular, la invención proporciona polímeros ramificados hiperdigeribles que pueden ser utilizados en la entrega génica y que ofrecen eficiencias de transfección mejoradas que, al mismo tiempo, son seguros y no tóxicos (Resumen).

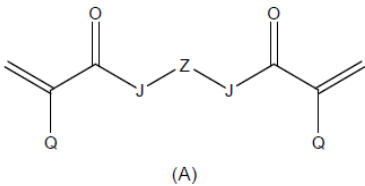
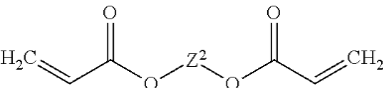
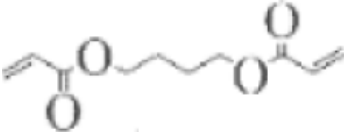
D2<sup>2</sup> enseña la síntesis de un nuevo tipo de poli(β-amino ésteres) con forma de estrella con polietilimina (PEI) de bajo peso molecular como núcleo y ésteres poliamino lineales (LPAE) como brazos (Resumen).

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

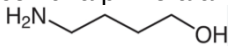
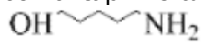
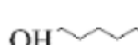
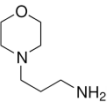
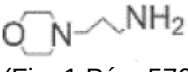
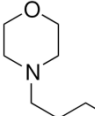
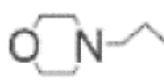
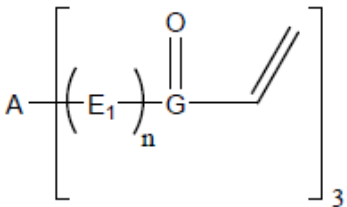
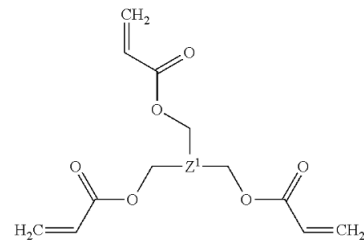
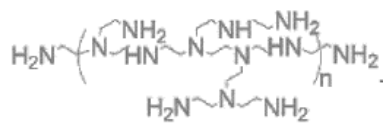
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (N° NC2021/0014655 del 29 de octubre de 2021) refiere a: “Un polímero elaborado mediante un proceso que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                         | D1                                                                                                                                               | D2                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polímero elaborado mediante un proceso que comprende:                                                              | Polímero elaborado mediante un proceso que comprende:                                                                                            | Polímero elaborado mediante un proceso que comprende:                                                                              |
| (a) hacer reaccionar<br><br>(A) | (a) hacer reaccionar para formar polímero P1<br><br>(Rev. 1) | (a) hacer reaccionar<br><br>(Fig. 1 Pág. 576) |

<sup>1</sup><https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051587799/publication/US2017216455A1?q=pn%3DUS2017216455A1>  
<sup>2</sup>Huang, Xiaobei & Zhou, Dezhong & Zeng, Ming & Alshehri, Fatma & Li, Xiaolin & O’Keeffe Ahern, Jonathan & Gao, Yongsheng & Pierucci, Luca & Greiser, Udo & Yin, Guangfu & Wang, Wenxin. (2017). Star Poly(β-amino esters) Obtained from the Combination of Linear Poly(β-amino esters) and Polyethylenimine. ACS Macro Letters. 6. 575-579. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsmacrolett.7b00319>

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

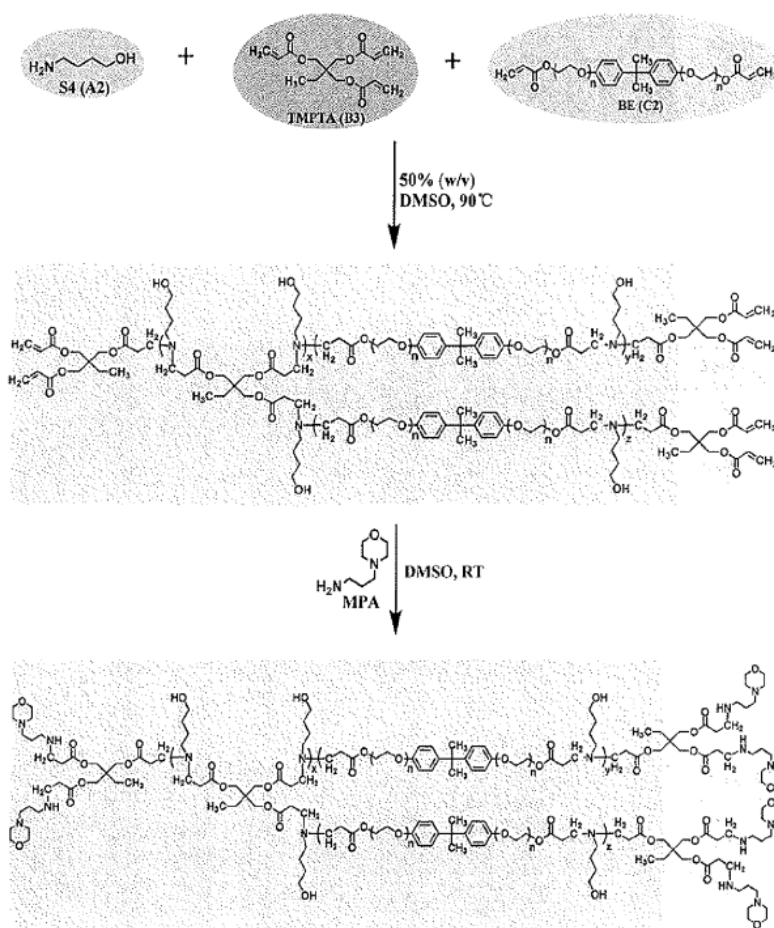
Ref. Expediente N° NC2021/0004463

|                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Q = H, alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>10</sub> lineal o ramificado                                                                                               | H<br><br>(Rev. 1)                                                                                                                                                            | H<br><br>(Fig. 1 Pág. 576)                                                                                                                                                               |
| J = O, NH                                                                                                                                                        | O<br><br>(Rev. 1)                                                                                                                                                            | O<br><br>(Fig. 1 Pág. 576)                                                                                                                                                               |
| Z, Z' = restos de enlace                                                                                                                                         | C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada, entre otros<br>(Rev. 1)                                                                                                 | <br>(Fig. 1 Pág. 576)                                                                                 |
| con una primera amina<br>R <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub> o R <sub>1</sub> -N(H)-Z'-N(H)-R <sub>1</sub>                                                           | con una primera amina A1<br><br>(Párr. 0083, Rev, 1)                                        | con una primera amina<br><br>(Fig. 1 Pág. 576)                                                        |
| R <sub>1</sub> = alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , heteroalquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , alqueno C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , entre otros | <br><br>(Párr. 0083)                                                                        | <br><br>(Fig. 1 Pág. 576)                                                                             |
| (b) hacer reaccionar el producto de la Etapa (a) con una segunda amina<br><br>R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> o R <sub>2</sub> -N(H)-Z''-N(H)-R <sub>2</sub>     | (b) hacer reaccionar el polímero P1 con una segunda amina<br><br><br>(Párr. 0083, Rev, 1) | (c) hacer reaccionar el producto de la Etapa (b) con una segunda amina<br><br><br>(Fig. 1 Pág. 576) |
| R <sub>2</sub> = alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , heteroalquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , alqueno C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , entre otros | <br><br>(Párr. 0083, Rev, 1)                                                              | <br><br>(Fig. 1 Pág. 576)                                                                           |
| (c) hacer reaccionar el producto de la Etapa (b) con<br><br><br><br>(B);      | (a) hacer reaccionar para formar polímero P1<br><br><br><br>(Rev. 1)                      | (b) hacer reaccionar el producto de la Etapa (a) con PEI 800<br><br><br><br>(Fig. 1 Pág. 576)       |
| A = C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada, C <sub>2</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada que contiene heteroátomos, entre otros              | Z <sup>1</sup> = C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada, C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada que contiene heteroátomos, entre otros<br>(Rev. 1) | No se menciona                                                                                                                                                                           |
| E <sub>1</sub> = enlace covalente, N, O                                                                                                                          | <br><br>(Rev. 1)                                                                          |                                                                                                                                                                                          |
| G = C, S, S(O), P(OR <sub>1</sub> ), P(OH)                                                                                                                       | C<br><br>(Rev. 1)                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                          |
| n = al menos 1                                                                                                                                                   | al menos 1<br><br>(Rev. 1)                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                          |

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un poli-beta aminoéster elaborado mediante un proceso que comprende:

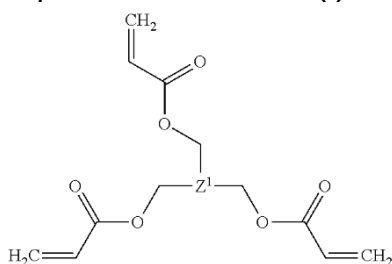
Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

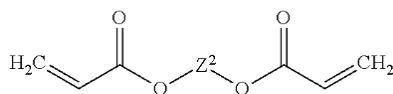


(a) hacer reaccionar entre sí, mediante una reacción de adición de Michael, para formar un polímero P1:

(i) Un componente de triacrilato que tiene la fórmula (I)



(ii) Un componente de diacrilato que tiene la fórmula (II)



(iii) Un componente de amina A1 que comprende de 3 a 20 átomos,

Y (b) hacer reaccionar el polímero P1 mediante una reacción de adición de Michael con un componente de amina A2 que comprende de 3 a 20 átomos.

Los polímeros de D1 difieren de otros polímeros en que poseen estructuras ramificadas y se sintetizan a partir de diferentes bloques de construcción. D1 con su combinación de monómeros permite una síntesis versátil pero controlada con propiedades estructurales únicas que pueden optimizarse para reducir la citotoxicidad y aumentar la eficiencia de la transfección (Párr. 0011, Fig. 8. Rev. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1 consiste en que el producto de reacción (a) reacciona con la segunda amina, antes de reaccionar con el compuesto de fórmula (B).

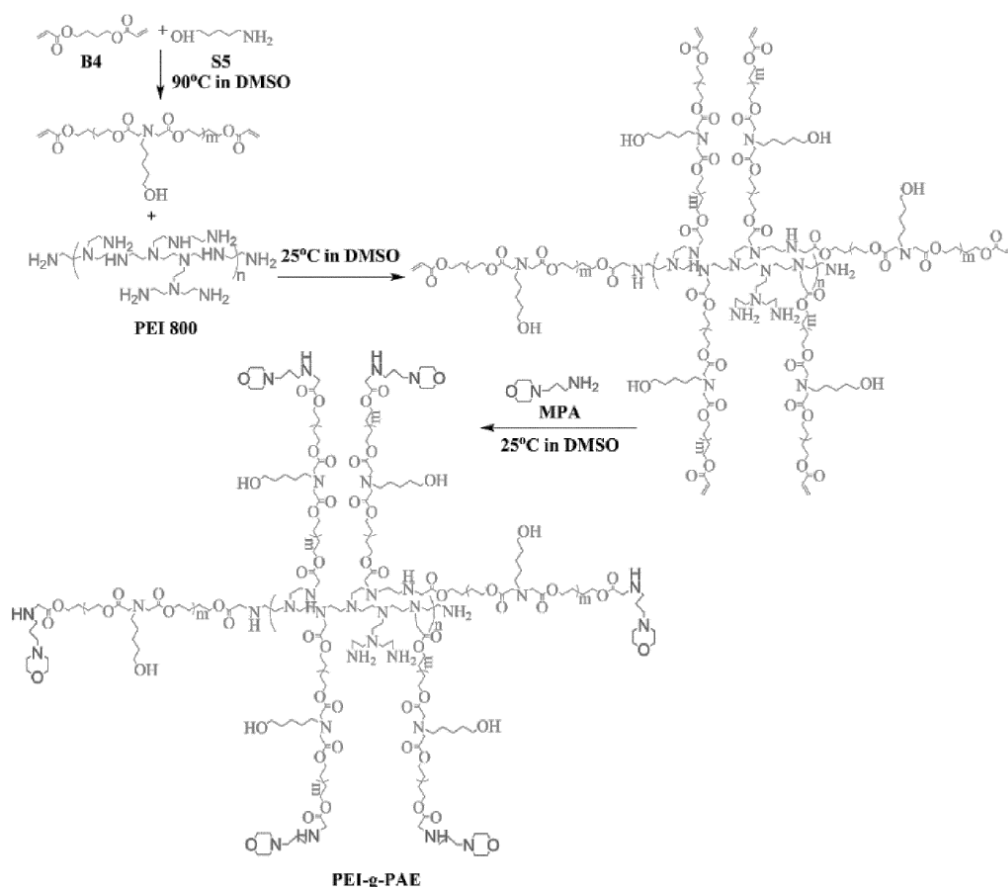
Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

No hay evidencia de que el incluir específicamente que el producto de reacción (a) reacciona con la segunda amina, antes de reaccionar con el compuesto de fórmula (B), proporcione un polímero con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que proporcionar polímeros hiperramificados que pueden usarse en la administración de genes y que proporcionan eficiencias de transfección mejoradas que al mismo tiempo son seguras y no tóxicas, ya había sido previsto en dicho documento (Resumen).

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

Sin embargo, variar el orden en que se mezclan los componentes para obtener el polímero, ya está divulgado en D2 que se refiere a un poli-beta aminoéster PEI-g-PAE elaborado mediante un proceso que comprende:



Donde se sintetizó un polímero basado en LPAE, de peso molecular bajo ( $M_w = 5.2$  kDa), con terminación en acrilato como brazos mediante una polimerización de adición de Michael en una sola etapa utilizando la combinación de monómeros más común, 1,4-butanodiol diacrilato (B4) y 5-amino-1-pentanol (S5). Se utilizó un PEI ramificado de peso molecular bajo ( $M_w = 800$  Da) con un promedio de 7.5 grupos amino pendientes como núcleo, y se sintetizó un polímero estrellado base PEI-g-PAE mediante la estrategia de injerto. Luego, el polímero base fue tapado en los extremos con 3-morfolinosidnonimina (MPA) para producir un polímero estrellado PAE con múltiples aminas terciarias terminales. El polímero estrellado PEI-g-PAE es un vector de entrega génica no viral con alta eficacia de transfección génica y baja citotoxicidad. Los estudios de transfección con diferentes tipos celulares indican que el PEI-g-PAE mejoró en gran medida la eficiencia de transfección en comparación con sus contrapartes lineales y redujo la citotoxicidad en comparación con el PEI comercial de 25K. Estos resultados resaltan al PEI-g-PAE como

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

posibles vectores de entrega génica no viral con un rendimiento satisfactorio en la entrega de genes (Fig. 1 Pág. 576, 578-579).

Es importante aclarar que, si bien D1 y D2 no enseñan puntualmente que el producto de reacción (a) reacciona con la segunda amina, y luego reacciona con el compuesto de fórmula (B), esto es meramente una cuestión de variación de diseño por parte de un experto en la técnica, teniendo en cuenta que D1 ya está sugiriendo la mezcla de (A)+primera amina+(B) para formar el polímero P1 que luego reacciona con la segunda amina (Rev. 1) y D3 enseña la mezcla de (A)+primera amina para formar un producto que luego reacciona con PEI800 y finalmente con la segunda amina (Fig. 1). Por lo tanto, elegir ese orden puntual de mezcla es una alternativa sin un efecto inesperado, porque no hay una relación de causalidad entre la diferencia y el efecto.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a variar el orden en que se mezclan los componentes para obtener el polímero de D2, junto con modificaciones rutinarias en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que 4-amino-1-butanol (monómero tipo S4, A2), trimetilolpropano triacrilato (TMPTA, monómero tipo B3) y dietilenglicol bisacrilato de bisfenol A (BE, monómero tipo C2) fueron copolimerizados mediante una adición de Michael tipo "A2+B3+C2" en un solo paso. Para evaluar sistemáticamente los efectos de diferentes componentes de monómeros en las arquitecturas tridimensionales y funcionalidades de los HPAEs, se variaron secuencialmente las proporciones de TMPTA a BE. Luego, se introdujo 3-morfolinopropilamina (MPA) funcional mediante la terminación para mejorar aún más las propiedades y funcionalidades de los HPAEs como vectores génicos (Párr. 0083), empleando DMSO como solvente a 90°C, con un peso molecular de 9-12 kDa, un PDI de  $\approx 2$  (Tabla 1). Las proporciones de alimentación indicaron un exceso de grupos vinilo en comparación con los grupos amino (Tabla S1). Los poliésteres de beta-amino tienen un parámetro alfa derivado de la ecuación de Mark-Houwink de menos de 0.5, por ejemplo, de 0.3 a 0.5 (Párr. 0084).

Además, D2 enseña que 1,4-butanodiol diacrilato (B4) (7.128g, 36 mmol) y 5-amino-1-pentanol (S5) (3.09 g, 30 mmol) se disolvieron en DMSO (10 mL) y la reacción se llevó a cabo con agitación a 90 °C durante 5 horas. Posteriormente, el producto crudo se precipitó en 50 mL de éter dietílico para eliminar los monómeros y obtener el polímero base LPAE. Para la comparación, el polímero base LPAE se dividió en dos partes. Una mitad se sometió a un proceso de tapado de extremo con 3-morfolinopropilamina (MPA, 432 Cg, 3 mmol) en DMSO (20 mL) durante la noche a temperatura ambiente, y la otra mitad se diluyó con DMSO (80 mL). En el siguiente paso, se añadió gota a gota una solución de 0.18g de PEI (Mw=800, 0.3mmol) en DMSO (20 mL) con agitación a 25 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se agitó durante otros 2 días, se añadió MPA (432 mg, 3 mmol) para tapar el extremo del polímero base terminado con acrilato a temperatura ambiente durante la noche, y el polímero se dializó con un dializador de membrana con un límite molecular de 8000 contra acetona. Finalmente, el producto se secó al vacío durante 24 horas (Información de soporte).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Asimismo, se señala que el método para elaborar un polímero reclamado en la reivindicación 32 no tiene nivel inventivo, porque las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (A) con una primera amina; (b) hacer reaccionar el producto de (a) con una segunda amina; y (c) hacer reaccionar el producto de (b) con un compuesto

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

de la fórmula (B); están sugeridas en el estado de la técnica (D1, Párr. 0011, Fig. 8; D2, Fig. 1 Pág. 576. Información de soporte) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el método reivindicado.

Se resalta que, D1 menciona que el 4-amino-1-butanol (monómero tipo S4, A2), trimetilolpropano triacrilato (TMPTA, monómero tipo B3) y dietilenglicol bisacrilato de bisfenol A (BE, monómero tipo C2) fueron copolimerizados mediante una adición de Michael tipo "A2+B3+C2" en un solo paso. Para evaluar sistemáticamente los efectos de diferentes componentes de monómeros en las arquitecturas tridimensionales y funcionalidades de los HPAEs, se variaron secuencialmente las proporciones de TMPTA a BE. Luego, se introdujo 3-morfolinopropilamina (MPA) funcional mediante la terminación para mejorar aún más las propiedades y funcionalidades de los HPAEs como vectores génicos (Párr. 0083), empleando DMSO como solvente a 90°C, con un peso molecular de 9-12 kDa, un PDI de ≈2 (Tabla 1). Las proporciones de alimentación indicaron un exceso de grupos vinilo en comparación con los grupos amino (Tabla S1). Los poliésteres de beta-amino tienen un parámetro alfa derivado de la ecuación de Mark-Houwink de menos de 0.5, por ejemplo, de 0.3 a 0.5 (Párr. 0084).

Por otro lado, D2 enseña que 1,4-butanodiol diacrilato (B4) (7.128g, 36 mmol) y 5-amino-1-pentanol (S5) (3.09 g, 30 mmol) se disolvieron en DMSO (10 mL) y la reacción se llevó a cabo con agitación a 90 °C durante 5 horas. Posteriormente, el producto crudo se precipitó en 50 mL de éter dietílico para eliminar los monómeros y obtener el polímero base LPAE. Para la comparación, el polímero base LPAE se dividió en dos partes. Una mitad se sometió a un proceso de tapado de extremo con 3-morfolinopropilamina (MPA, 432 Cg, 3 mmol) en DMSO (20 mL) durante la noche a temperatura ambiente, y la otra mitad se diluyó con DMSO (80 mL). En el siguiente paso, se añadió gota a gota una solución de 0.18g de PEI (Mw=800, 0.3mmol) en DMSO (20 mL) con agitación a 25 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se agitó durante otros 2 días, se añadió MPA (432 mg, 3 mmol) para tapar el extremo del polímero base terminado con acrilato a temperatura ambiente durante la noche, y el polímero se dializó con un dializador de membrana con un límite molecular de 8000 contra acetona. Finalmente, el producto se secó al vacío durante 24 horas (Información de soporte).

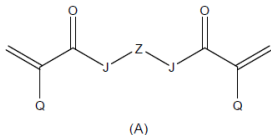
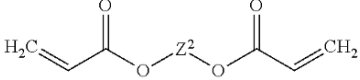
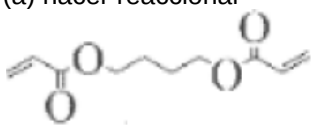
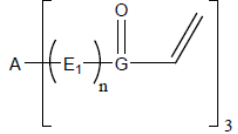
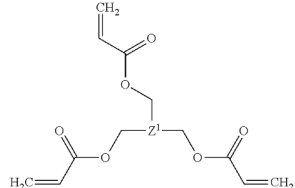
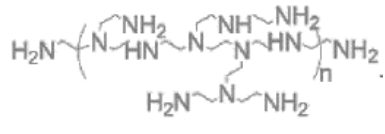
Las reivindicaciones dependientes 33 a 62 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 32, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación independiente 63 (N° NC2021/0014655 del 29 de octubre de 2021) refiere a: “Un poliplejo que 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 poliplejo que comprende:                                                                    | Un poliplejo que comprende: (Párr. 0060)                                                               | Un poliplejo que comprende: (Pág. 577, Información de soporte) |
| un componente de ácido nucleico (nanoplásmido, un minicírculo, o un sistema de edición génica) | ADN (Plásmido de luciferasa de <i>Gaussia princeps</i> secretado por células (pCMV-GLuc)) (Párr. 0060) | ADN (Pág. 577, Información de soporte)                         |

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| poli(β-aminoéster) altamente ramificado que es un polímero de las reivindicaciones 1-31:                                                                              | poli(β-aminoéster) altamente ramificado HPAE obtenido por: (Párr. 0060)                                                                                                    | PEI-g-PAE obtenido por: (Pág. 577, Información de soporte)                                                                                                    |
| <div>Reivindicación 1</div> <div>hacer reaccionar</div> <div>  <div>(A)</div> </div> | <div>(a) hacer reaccionar para formar polímero P1</div> <div>  <div>(Rev. 1)</div> </div> | <div>(a) hacer reaccionar</div> <div>  <div>(Fig. 1 Pág. 576)</div> </div> |
| Q = H, alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>10</sub> lineal o ramificado                                                                                                    | H                                                                                                                                                                          | H                                                                                                                                                             |
| J = O, NH                                                                                                                                                             | O                                                                                                                                                                          | O                                                                                                                                                             |
| Z, Z' = restos de enlace                                                                                                                                              | C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada, entre otros                                                                                                           |                                                                                                                                                               |
| con una primera amina R <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub> o R <sub>1</sub> -N(H)-Z'-N(H)-R <sub>1</sub>                                                                   | con una primera amina A1                                                                                                                                                   | con una primera amina                                                                                                                                         |
| R <sub>1</sub> = alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , heteroalquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , alquenilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , entre otros    |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
| (b) hacer reaccionar el producto de la Etapa (a) con una segunda amina                                                                                                | (b) hacer reaccionar el polímero P1 con una segunda amina                                                                                                                  | (c) hacer reaccionar el producto de la Etapa (b) con una segunda amina                                                                                        |
| R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> o R <sub>2</sub> -N(H)-Z''-N(H)-R <sub>2</sub>                                                                                        |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
| R <sub>2</sub> = alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , heteroalquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , alquenilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , entre otros    |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
| (c) hacer reaccionar el producto de la Etapa (b) con                                                                                                                  | (a) hacer reaccionar para formar polímero P1                                                                                                                               | (b) hacer reaccionar el producto de la Etapa (a) con PEI 800                                                                                                  |
| <div>  <div>(B);</div> </div>                                                      | <div>  <div>(Rev. 1)</div> </div>                                                       | <div>  <div>(Fig. 1 Pág. 576)</div> </div>                               |
| A = C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada, C <sub>2</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada que contiene heteroátomos, entre otros                   | Z <sup>1</sup> = C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada, C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada que contiene heteroátomos, entre otros           | No se menciona                                                                                                                                                |
| E <sub>1</sub> = enlace covalente, N, O                                                                                                                               |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
| G = C, S, S(O), P(OR <sub>1</sub> ), P(OH)                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
| n = al menos 1                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 63 porque divulga poliplejos que se formaron mediante la interacción electrostática entre el ADN y el HPAE. En resumen, el HPAE se disolvió primero en DMSO a 100 mg/ml. Se diluyeron 2 µg de ADN en 100 µl de tampón de acetato de sodio (pH 5.2±0.1, 0.025 M). El ADN es el plásmido pCMV-GLuc y el HPAE corresponde a polímeros PAE hiperramificados, obtenidos mediante el siguiente proceso: 0.28 g de TMPTA, 0.29 g de BE y 0.18 g de S4 se disolvieron en 7.5 ml de DMSO, y la reacción tuvo lugar a 90°C. Una vez que el peso molecular estuvo en el rango de 5000 a 7000 Da, se añadieron 0.288 g de MPA disuelto en 2.88 ml de DMSO para tapar el extremo del polímero base terminado en acrilato a temperatura ambiente durante 24 h. Luego, el producto polimérico se precipitó en éter etílico tres veces y se secó al vacío durante 24 h, y posteriormente se almacenó a -20 °C (Párr. 0055, 0060).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 63 y el poliplejo divulgado en D1 consiste en que, para elaborar el polímero, el producto de reacción (a) reacciona con la segunda amina, antes de reaccionar con el compuesto de fórmula (B).

No hay evidencia de que el incluir específicamente en el poliplejo que, para elaborar el polímero empleado, el producto de reacción (a) reacciona con la segunda amina, antes de reaccionar con el compuesto de fórmula (B), proporcione un poliplejo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que proporcionar poliplejos útiles para terapias de transfección genética, ya había sido previsto en dicho documento (Párr. 0008).

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

Sin embargo, variar el orden en que se mezclan los componentes para obtener el polímero empleado en el poliplejo, ya está divulgado en D2 que se refiere a poliplejos que se formaron empleando los polímeros PEI-g-PAE y PAE 5K que se disolvieron en DMSO para obtener una solución madre de 100 mg/mL, mientras que PEI 25k y PEI 800 se disolvieron en DMSO para obtener una solución madre de 1 mg/mL. Se emplearon 0.5 µg de ADN por pocillo (Información de soporte). Los resultados demuestran que las estructuras ramificadas pueden mejorar considerablemente la interacción de los polímeros con el ADN y proteger el ADN de la degradación por enzimas endosomales, además de aumentar la captación celular de los poliplejos (Pág. 577-578). El polímero se obtiene mediante 1,4-butanodiol diacrilato (B4) (7.128g, 36 mmol) y 5-amino-1-pentanol (S5) (3.09 g, 30 mmol) que se disolvieron en DMSO (10 mL) y la reacción se llevó a cabo con agitación a 90 °C durante 5 horas. Posteriormente, el producto crudo se precipitó en 50 mL de éter dietílico para eliminar los monómeros y obtener el polímero base LPAE. El polímero se diluyó con DMSO (80 mL). En el siguiente paso, se añadió gota a gota una solución de 0.18g de PEI (Mw=800, 0.3mmol) en DMSO (20 mL) con agitación a 25 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se agitó durante otros 2 días, se añadió MPA (432 mg, 3 mmol) para tapar el extremo del polímero base terminado con acrilato a temperatura ambiente durante la noche, y el polímero se dializó con un dializador de membrana con un límite molecular de 8000 contra acetona. Finalmente, el producto se secó al vacío durante 24 horas (Información de soporte).

Es importante aclarar que, si bien D1 y D2 no enseñan puntualmente que el producto de reacción (a) reacciona con la segunda amina, y luego reacciona con el compuesto de fórmula (B), esto es meramente una cuestión de variación de diseño por parte de un experto en la técnica, teniendo en cuenta que D1 ya está sugiriendo la mezcla de (A)+primera amina+(B) para formar el polímero P1 que luego reacciona con la segunda amina (Rev. 1) y D3 enseña la mezcla de (A)+primera amina para formar un producto

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

que luego reacciona con PEI800 y finalmente con la segunda amina (Fig. 1). Por lo tanto, elegir ese orden puntual de mezcla es una alternativa sin un efecto inesperado, porque no hay una relación de causalidad entre la diferencia y el efecto.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a variar el orden en que se mezclan los componentes para obtener el polímero empleado en el poliplexo de D2, junto con modificaciones rutinarias en el poliplexo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 63. Por lo cual se considera obvia.

Además, D1 muestra que de acuerdo con la relación de peso polímero/ADN (w/w) (10:1 a 20:1 para PEI-g-PAE y PAE 5K, respectivamente, o 1:1 para PEI), la solución se diluyó aún más con un tampón de acetato de sodio disponible comercialmente (pH 5.2, 0.025 M) (Información de soporte).

Asimismo, D2 enseña que la condensación efectiva del ADN por parte de un polímero para formar poliplexos nanoescala y cargados positivamente es la condición previa para un vector de entrega génica. Los resultados obtenidos de los ensayos mostraron que la unión relativa del ADN con PEI-g-PAE fue superior al 90% cuando se aplicaron relaciones de peso (w/w) de polímero/ADN de 10:1 y 20:1 (Figura S2). La unión y condensación del ADN para formar poliplexos nanoescala se lleva a cabo principalmente mediante interacciones electrostáticas. La buena capacidad de protonación de las múltiples aminas terminales de PEI-g-PAE puede aumentar significativamente la carga positiva y, por lo tanto, condensa el ADN en poliplexos de 220 a 350 nm con un potencial zeta de +12 a +13 mV (Pág. 577).

Las reivindicaciones dependientes 64 a 78 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 63, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

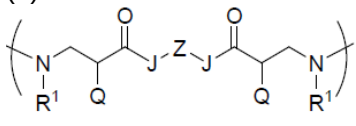
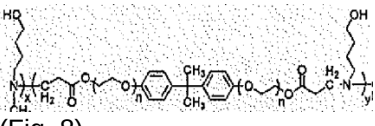
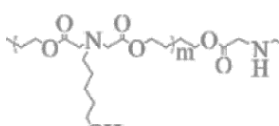
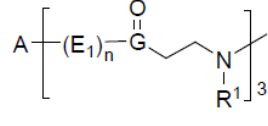
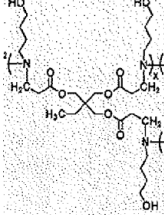
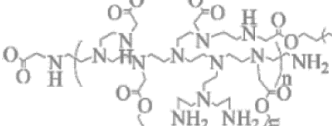
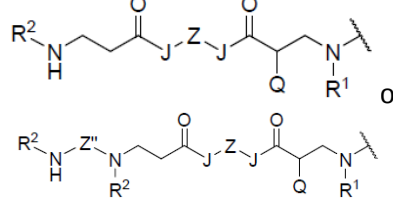
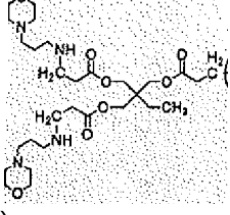
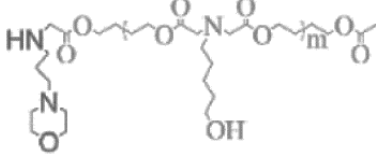
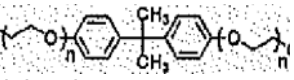
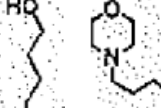
De igual manera, se señala que el poliplexo reclamado en la reivindicación 135 no tiene nivel inventivo, porque un componente de ácido nucleico y un polímero de las reivindicaciones 1-31; están sugeridos en el estado de la técnica (D1, Párr. 0011, 0060, Fig. 8; D2, Fig. 1 Pág. 576-577. Información de soporte) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el producto reivindicado.

Por otra parte, se señala que el poliplexo reclamado en la reivindicación 136 no tiene nivel inventivo, porque un componente de ácido nucleico y un poli(β-aminoéster) altamente ramificado, en donde el componente ácido nucleico es un sistema de edición génica, y en donde el poli(β-aminoéster) altamente ramificado es elaborado mediante un proceso que comprende hacer reaccionar juntos: a) un compuesto de fórmula (A), un compuesto de fórmula (B) y una primera amina (C), (...) (b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con una segunda amina; están sugeridos en el estado de la técnica (D1, Párr. 0011, 0060, Fig. 8; D2, Fig. 1 Pág. 576-577. Información de soporte) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el producto reivindicado.

La reivindicación independiente 79 (N° NC2021/0014655 del 29 de octubre de 2021) refiere a: *“Un poliplexo que comprende: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

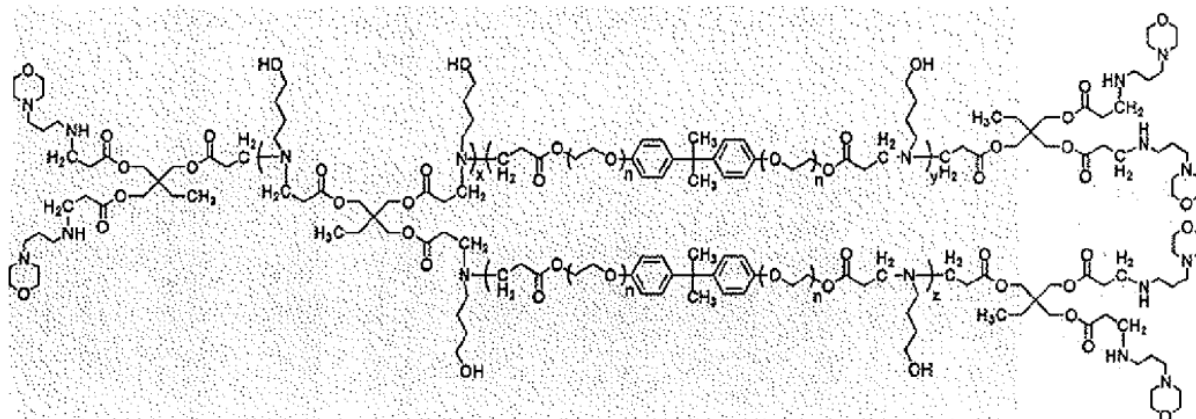
| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                          | D1                                                                                              | D2                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un polipepto que comprende:                                                                                                                                                         | Un polipepto que comprende:<br>(Párr. 0060)                                                     | Un polipepto que comprende:<br>(Pág. 577, Fig. 1)                                                          |
| un componente de ácido nucleico                                                                                                                                                     | ADN<br><br>(Párr. 0060)                                                                         | ADN<br><br>(Pág. 577, Fig. 1)                                                                              |
| Un polímero                                                                                                                                                                         | poli(β-aminoéster) altamente ramificado HPAA:<br>(Párr. 0060, Fig. 8)                           | PEI-g-PAE:<br><br>(Pág. 577, Fig. 1)                                                                       |
| (a)<br>                                                                                            | <br>(Fig. 8)  | <br>(Fig. 1 Pág. 576)   |
| (b)<br>                                                                                           | <br>(Fig. 8)  | <br>(Fig. 1 Pág. 576)  |
| (c)<br>                                                                                          | <br>(Fig. 8) | <br>(Fig. 1 Pág. 576) |
| Q = H, alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>10</sub> lineal o ramificado                                                                                                                  | H<br><br>(Fig. 8)                                                                               | H<br><br>(Fig. 1 Pág. 576)                                                                                 |
| J = O, NH                                                                                                                                                                           | O<br><br>(Fig. 8)                                                                               | O<br><br>(Fig. 1 Pág. 576)                                                                                 |
| Z, Z' = restos de enlace                                                                                                                                                            | <br>(Fig. 8) | <br>(Fig. 1 Pág. 576) |
| R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , heteroalquilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , alquenilo C <sub>1</sub> -C <sub>40</sub> , entre otros | <br>(Fig. 8) | <br>(Fig. 1 Pág. 576) |
| A = C <sub>1</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada, C <sub>2</sub> -C <sub>30</sub> lineal o ramificada que contiene heteroátomos, entre otros                                 | <br>(Fig. 8) | No se menciona                                                                                             |
| E <sub>1</sub> = enlace covalente, N, O                                                                                                                                             | <br>(Fig. 8) |                                                                                                            |
| G = C, S, S(O), P(OR <sub>1</sub> ), P(OH)                                                                                                                                          | C<br><br>(Fig. 8)                                                                               |                                                                                                            |
| n = al menos 1                                                                                                                                                                      | al menos 1<br><br>(Fig. 8)                                                                      |                                                                                                            |



Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 79 porque divulga poliplejos que se formaron mediante la interacción electrostática entre el ADN y el HPAE, de estructura (Párr. 0055, 0060, Fig. 8):

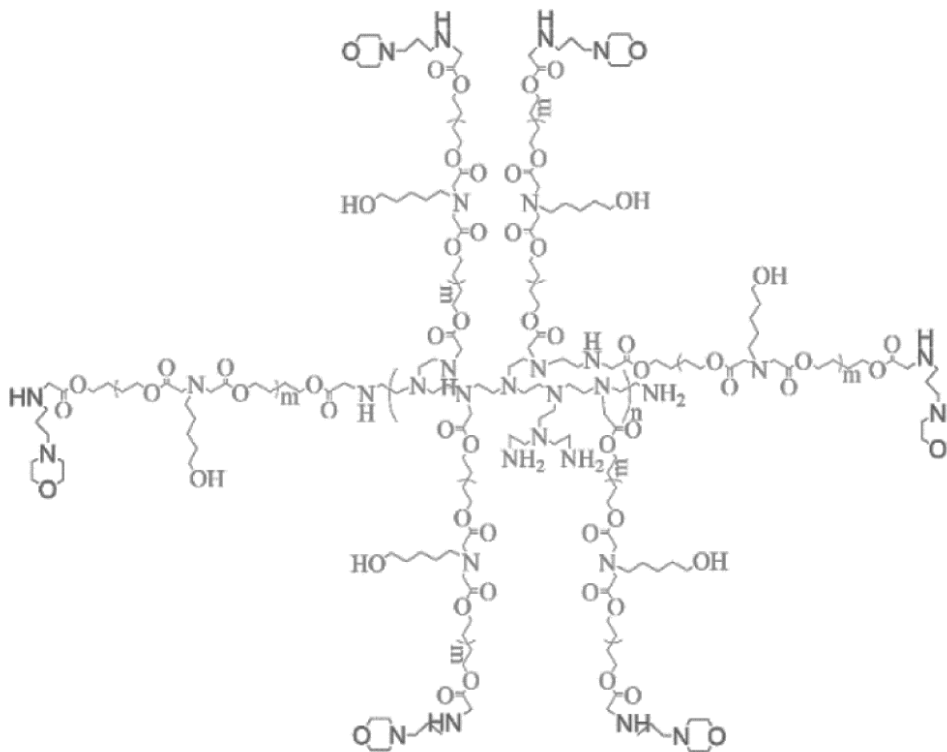


La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 79 y el poliplejo divulgado en D1 consiste en modificar el bloque (c) en el polímero empleado.

No hay evidencia de que el modificar específicamente el bloque (c) en el polímero empleado, proporcione un poliplejo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que proporcionar poliplejos útiles para terapias de transfección genética, ya había sido previsto en dicho documento (Párr. 0008).

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

Sin embargo, modificar el bloque (c) en el polímero empleado en el poliplejo, ya está divulgado en D2 que se refiere a poliplejos que se formaron empleando ADN y el polímero PEI-g-PAE, de estructura: (Fig. 1 Pág. 577-578, Información de soporte)



Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar el bloque (c) en el polímero empleado en el poliplego D2, en el polímero empleado en el poliplego de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 79. Por lo cual se considera obvia.

Igualmente, D1 muestra que de acuerdo con la relación de peso polímero/ADN (w/w) (10:1 a 20:1 para PEI-g-PAE y PAE 5K, respectivamente, o 1:1 para PEI), la solución se diluyó aún más con un tampón de acetato de sodio disponible comercialmente (pH 5.2, 0.025 M) (Información de soporte).

También, D2 enseña que la condensación efectiva del ADN por parte de un polímero para formar poliplegos nanoescala y cargados positivamente es la condición previa para un vector de entrega génica. Los resultados obtenidos de los ensayos mostraron que la unión relativa del ADN con PEI-g-PAE fue superior al 90% cuando se aplicaron relaciones de peso (w/w) de polímero/ADN de 10:1 y 20:1 (Figura S2). La unión y condensación del ADN para formar poliplegos nanoescala se lleva a cabo principalmente mediante interacciones electrostáticas. La buena capacidad de protonación de las múltiples aminos terminales de PEI-g-PAE puede aumentar significativamente la carga positiva y, por lo tanto, condensa el ADN en poliplexos de 220 a 350 nm con un potencial zeta de +12 a +13 mV (Pág. 577).

Las reivindicaciones dependientes 80 a 129 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 79, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Asimismo, se señala que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 130 no tiene nivel inventivo, porque los componentes de una cantidad eficaz de un poliplego de cualquiera de las reivindicaciones 63-129, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable; están sugeridos en el estado de la técnica (D1, Párr. 0011, 0060, Fig. 8, Rev. 17- 18; D2, Fig. 1 Pág. 576-577. Información de soporte) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el producto reivindicado.

Las reivindicaciones dependientes 131 a 134 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 130, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

## 7. Conclusión

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

| Ítem | Documento                           | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US20170216455                       | 1 a 136                    | Nivel Inventivo      |
| D2   | Huang, <i>et al.</i> ACS Macro Lett | 1 a 136                    | 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,

Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

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° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 |            |                                        |  |                                               |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------|--|-----------------------------------------------|--|
| Solicitud No.                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                       | Examen de patentabilidad                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 |            |                                        |  |                                               |  |
| NC2021/0004463                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                       | 1°                                              | x                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2°                                                                                              |            | 3°                                     |  | Revoca                                        |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 |            |                                        |  |                                               |  |
| PCT/US2019/056151                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                       | 14 de octubre de 2019                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 |            |                                        |  |                                               |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Prioridad                                                                                       |            | Presentación                           |  |                                               |  |
| 12/10/2018                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | x                                                                                               |            |                                        |  |                                               |  |
| Solicitante                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 |            |                                        |  |                                               |  |
| AMRYT GENETICS LTD.                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 |            |                                        |  |                                               |  |
| 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 136                                                                                         |            |                                        |  |                                               |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Polymer, polyplexes, gene transfection, branched, triacrylate, diacrylate, poly(β-amino esters) |            |                                        |  |                                               |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CIP:                                                                                            | C08G 73/02 |                                        |  |                                               |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CPC:                                                                                            |            |                                        |  |                                               |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citas relevantes del estado de la técnica                                                       |            |                                        |  | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |  |
| SIPI                                                                                                                                                                                                                                                                          | NC2021/0006679                                                        | 22/05/2021                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | P                                             |  |
| ISR CNIPA                                                                                                                                                                                                                                                                     | US2017216455                                                          | 03/08/2017                                      | 1-136                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Párr. 0011, Fig. 8. Rev. 1                                                                      |            |                                        |  | Y                                             |  |
| ISR STNext                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zhou (2016) <sup>1</sup>                                              | 2016                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | A                                             |  |
| Orbit                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO2002031025                                                          | 18/04/2002                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | EP2545100                                                             | 16/01/2013                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | A                                             |  |
| Patbase                                                                                                                                                                                                                                                                       | US20090130752                                                         | 21/05/2009                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | US20040071654                                                         | 15/04/2004                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | A                                             |  |
| STNext                                                                                                                                                                                                                                                                        | US7309757                                                             | 18/12/2007                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | US8057821                                                             | 15/11/2011                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | Huang (2017) <sup>2</sup>                                             | 2017                                            | 1-136                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Fig. 1 Pág. 576, 578-579                                                                        |            |                                        |  | Y                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zeng (2017) <sup>3</sup>                                              | 2017                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |            |                                        |  | Y                                             |  |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.<br><br>O<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. |                                                                       |                                                 | <b>1.</b> Zhou, D., Gao, Y., O'Keeffe Ahern, J., A, S., Xu, Q., Huang, X., ... Wang, W. (2016). Development of Branched Poly(5-Amino-1-pentanol-co-1,4-butanediol Diacrylate) with High Gene Transfection Potency Across Diverse Cell Types. <i>ACS Applied Materials &amp; Interfaces</i> , 8(50), 34218–34226.<br><b>2.</b> Huang, Xiaobei & Zhou, Dezhong & Zeng, Ming & Alshehri, Fatma & Li, Xiaolin & O'Keeffe Ahern, Jonathan & Gao, Yongsheng & Pierucci, Luca & Greiser, Udo & Yin, Guangfu & Wang, Wenxin. (2017). Star Poly(β-amino esters) Obtained from the Combination of Linear Poly(β-amino esters) and Polyethylenimine. <i>ACS Macro Letters</i> . 6. 575-579.<br><b>3.</b> Zeng, Ming & Zhou, Dezhong & Ng, Singwei & O'Keeffe Ahern, Jonathan & Alshehri, Fatma & Gao, Yongsheng & Pierucci, Luca & Greiser, Udo & Wang, Wenxin. (2017). Highly Branched poly(5-amino-1-pentanol-co-1,4-butanediol diacrylate) for High Performance Gene Transfection. <i>Polymers</i> . 9. 161. |                                                                                                 |            |                                        |  |                                               |  |



Oficio N° 4967 de 8 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <div><div><p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p><p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p><p>“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.</p><p>“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><p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p></div><div><p>“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.</p><p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p><p>“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.</p></div></div> |  |
| Fecha del reporte de búsqueda: (05/02/2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |

