

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Señores
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ARN GUÍA PARA EDICIÓN GÉNICA QUE COMPRENDEN UNA DELECCIÓN DE ENTRE 5 A 10 NUCLEOTIDOS EN SU REGIÓN HORQUILLA Y MODIFICACIONES PROTECTORAS DE EXTREMO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/036160.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de junio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/682,820 08 de junio de 2018.

US 62/682,838 08 de junio de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 12 de febrero de 2024, bajo el número NC2024/0001438, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta Oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de diseñar métodos y composiciones de ARNg con menor degradación y mejor estabilidad para aumentar la eficacia de la edición génica, especialmente para aplicaciones terapéuticas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en donde la porción conservada comprende una región del tallo superior que comprende los nucleótidos 9-20 de la secuencia de SEQ ID NO: 400, y una región horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de la secuencia de SEQ ID NO: 400, donde la región horquilla carece de 5-10 nucleótidos y donde el ARNsg corto comprende (i) una modificación en el extremo 5', (ii) una modificación en el extremo 3', o (iii) una modificación en el extremo 5' y una modificación en el extremo 3' y además comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11, o 12 en la región del tallo superior.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 12 de febrero de 2024, bajo el número NC2024/0001438.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

Las reivindicaciones 1 a 4 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman cualquier ARNg corto que comprenda la región conservada SEQ ID NO: 400, que presente una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carezca de 5 a 10 nucleótidos cualquiera dentro de estas posiciones y que comprenda modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier "modificación" ya sea en su extremo 5' y/o 3'; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier molécula ARNg que comprenda dicha región conservada, con cualquier delección de 5 a 10 nucleótidos en el rango de posiciones referidas, que tenga cualquier blanco génico y cualquier modificación en sus extremos 5' y/o 3'. Se le recuerda al solicitante que para el caso de la reivindicación 1, que corresponde a una reivindicación independiente, esta debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales estructurales completas del ARNg que le permitan a la persona normalmente versada en la materia distinguirla sin ambigüedad del estado de la técnica. Por todo lo anterior, se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de los ARNg explorados en la solicitud, esto se logra refiriendo la estructura de nucleótidos completa de los ARNg contemplados, mencionando las posiciones sobre las cuales se da la delección de 5 a 10 nucleótidos y refiriendo los tipos específicos de alteraciones químicas que ocurren en los extremos 5' y 3' o refiriendo las secuencias específicas con las modificaciones químicas de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 el capítulo descriptivo.

La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere a una cola 3' de hasta 20 nucleótidos, pero no menciona su estructura, siendo que la solicitud no ha explorado cualquier secuencia de nucleótidos que comprenda dicha característica estructural. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ARNg explorados.

Las reivindicaciones 3 a 5 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren a modificaciones de cualquier tipo en la "región horquilla", el extremo 3' y/o el extremo 5', en donde el término "modificaciones" es ambiguo e impide establecer el tipo de alteración química contemplado. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las modificaciones exploradas, esto se logra incluyendo en la reivindicación los tipos de alteraciones químicas contempladas y precisando con respecto a las secuencias de referencia las posiciones en cuales se encuentran.

La reivindicación 4 no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a los 5 a 10 nucleótidos faltantes mediante las expresiones: "i. están dentro de la horquilla 1; ii. Están dentro de la horquilla 1 y la "N" entre la horquilla 1 y la horquilla 2; iii. Están dentro de la horquilla 1 y los dos nucleótidos inmediatamente 3' de la horquilla 1; o iv. Incluyen al menos una porción de la horquilla 1" que son imprecisas porque impiden establecer la secuencia específica de la secuencia modificada resultante; además, la solicitud no ha explorado cualquier tipo de delección de 5 a 10 nucleótidos en las regiones señaladas ya que únicamente se han explorado estructuras específicas como las descritas en la Tabla 1. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas, esto se logra mencionando las opciones estructurales específicas de modificaciones a través de la menciona de los nucleótidos faltantes con respecto a posiciones específicas en las secuencias de referencia o refiriendo las

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

secuencias de los ARNsg modificados resultantes de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

La reivindicación 5 no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere cinco tipos posibles de modificaciones químicas y/o combinaciones de estas que pueden estar presentes en cualquier posición de la región 5' y/o 3' pero, la solicitud no ha explorado cualquier de la infinidad de alternativas estructurales contempladas en el alcance de la reivindicación, muchas de cuales pueden resultar inocuas o negativas para la actividad de la molécula. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las modificaciones específicas exploradas, esto se logra refiriendo las posiciones específicas y el tipo de modificación química con respecto a la estructura de referencia o refiriendo las secuencias de los ARNsg modificados resultantes de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras porque, se refieren a secuencias específicas de ARN guía y se refieren a alteraciones químicas particulares, pero no se definen con referencia a posiciones específicas con respecto a las secuencias suministradas. Además refieren la nomenclatura: "m:", "**" y "f:" que no está incluida en las secuencias suministradas, ya que el listado de secuencias no permite incluir dicha nomenclatura. Se sugiere al solicitante incluir las posiciones específicas en donde ocurren las modificaciones con respecto a las secuencias de referencia o las secuencias con los caracteres especiales referidos en la nomenclatura de manera que se pueda establecer la estructura precisa del ARNg como se encuentran en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 9 y 12 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a ácidos nucleicos con entre 90% a 99% de identidad con respecto a secuencias de referencia, en donde la referencia a porcentajes de identidad impide establecer la estructura de las moléculas contempladas, teniendo en cuenta que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles secuencias contempladas dentro de dichos porcentajes de identidad, las cuales incluso podrían resultar no funcionales como regiones guía. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras contempladas, esto se logra sustituyendo la referencia a porcentajes de identidad por las opciones de secuencias de nucleótidos que incluyan las modificaciones de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque son contradictorias, ya que, se refieren simultáneamente a un ARNg que comprende *"modificaciones y/o nucleótidos sin modificar"* en 18, 19 o 10 de los nucleótidos 1 a 20 del extremo 5'; además, se refiere a patrones de modificaciones con respecto a secuencias de referencia "SEQ ID NOs" pero, los patrones no pueden identificarse ya que los caracteres empleados para su tipificación no pueden ser incluidos en el listado de secuencias, por lo que no es suficiente con referencia del SEQ ID NO, sino que debe incluirse la estructura con las modificaciones. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ARNg modificados, esto se logra sustituyendo los términos contradictorios y ambiguos, así como la referencia a las secuencias de listado por las opciones de estructuras contempladas de acuerdo con la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

La reivindicación 11 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a patrones de modificación al menos 90% idénticos con respecto a secuencias de referencia, en donde la referencia a porcentajes de identidad no es un término válido para describir una modificación química porque no permite derivar una estructura precisa para la misma ya que se refiere a al menos 5 tipos de estructuras químicas diferentes para cada residuo a modificar o a combinaciones de estas, lo cual impide establecer la estructura de las moléculas contempladas, teniendo en cuenta que, la solicitud no ha

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

explorado todo el sinnúmero de posibles estructuras contempladas las cuales incluso podrían resultar no funcionales como regiones guía; además, las secuencias referidas en listado no incluyen la nomenclatura para los residuos modificados y por lo tanto no pueden usarse como estructuras de referencia. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras contempladas, esto se logra sustituyendo la referencia a porcentajes de identidad por las opciones de secuencias de nucleótidos que incluyan las modificaciones de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

Esta Oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

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

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior porque, se reclama cualquier ARNg corto que comprenda la región conservada SEQ ID NO: 400, que presente una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carezca de 5 a 10 nucleótidos cualquiera dentro de estas posiciones y que comprenda modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier "modificación" ya sea en su extremo 5' y/o 3'; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para los ARNsg cortos que comprenden cualquiera de las SEQ ID Nos: 1-54, 201-254, 301-354, 401-535, 601, 607-732, 801, 807-932, 1001, 1007-1132, 1205-1212, 1322-1406, 1417-1501, 1511-1596, 3018-3059, 3063-3104, 3108-3149, 3153-3194, 3198-3239, 3243-3284, 3295-3341, 3343-3385 o 3388-3430 que incluyen las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (Págs. 79 a 351).

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un ARN guía simple corto (ARNsg) que comprende una región horquilla que carece de al menos 5 a 10 nucleótidos y una modificación en el extremo 5' o 3', y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento *Briner, A. E., et. al., (2014)*, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 6 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Grupo inventivo 2: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 7 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 15 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 16 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 23 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 24 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 28 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 29 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 9: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 31 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 10: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 41 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 11: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 42 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1, composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Los grupos inventivos 12 a 15 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 45 a 48 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 16: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 50 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 17: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 51 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Grupo inventivo 18: Un ARNsg G12451-Nx que comprende la SEQ ID NO: 53 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (G12451-Nx) composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 19: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 54 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 20: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 206 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 21: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 207 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 22: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 215 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 23: Un ARNsg CR010415 que comprende la SEQ ID NO: 216 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 24: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 223 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 25: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 224 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Los grupos inventivos 26 y 27 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 228 a 229 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 28: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 231 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 29: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 241 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 30: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 242 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Los grupos inventivos 31 a 34 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 245 a 248 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Grupo inventivo 35: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 250 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 36: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 251 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 37: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 253 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 38: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 254 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 39: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 306 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 40: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 307 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 41: Un ARNsg CR011057 que comprende la SEQ ID NO: 315 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (CR011057) composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 42: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 316 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 43: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 323 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 44: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 324 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 45: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 328 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 46: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 329 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 47: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 331 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 48: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 341 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 49: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 342 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Los grupos inventivos 50 a 53 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 345 a 348 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 54: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 350 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 55: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 351 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 56: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 353 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 57: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 354 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Briner, A. <i>Molecular cell</i> .	"Guide RNA Functional Modules Direct Cas9 Activity and Orthogonality"	23 de octubre de 2014
D2	WO2016089433	"Guide RNA with chemical modifications"	09 de junio de 2016

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

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

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

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. 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 (NC2024/0001438 del 12 de febrero de 2024) se refiere a: *“Un ARN guía (ARNg) que es un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en donde la porción conservada comprende una región del tallo superior que comprende los nucleótidos 9-20 de la secuencia de SEQ ID NO: 400, y una región horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de la secuencia de SEQ ID NO: 400, donde la región horquilla carece de 5-10 nucleótidos y donde el ARNsg corto comprende (i) una modificación en el extremo 5’, (ii) una modificación en el extremo 3’, o (iii) una modificación en el extremo 5’ y una modificación en el extremo 3’ y además comprende modificaciones 2’-O-metilo (2’-O-Me) en los nucleótidos 10, 11, o 12 en la región del tallo superior”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende	Un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos (Pág. 334, Fig. 1)	Un ARN guía sintético que comprende (Pág. 152, Reiv. 5)
Una región tallo superior que comprende los nucleótidos 9-20 de la SEQ ID NO: 400 con modificaciones 2’-O-metilo (2’-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 y 12	No se menciona	Un segmento ARNcr con una secuencia guía y una secuencia tallo y un segmento ARNtracr que comprende una secuencia complementaria o parcialmente complementaria a la secuencia tallo y (Pág. 152, Reiv. 1)
una región horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de la SEQ ID NO: 400 y carece de 5-10 nucleótidos y	En donde la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13) o puede ser truncada (Pág. S5, Tabla S1)	Una o más modificaciones que comprenden menos de 26 nucleótidos consecutivos 2’O-metil en el extremo 5’ del ARN guía (Pág. 152, Reiv. 5)
una modificación en el extremo 3’	El ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3’ (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)	

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

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



Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

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

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

CLUSTAL O (1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_400      -----GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC      40
ARNG_F1A           GGGGCCACUAGGGACAGGAUGUUUUAAGGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC      60
                   *****
                   .

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

Alineamiento N° 1: Entre el ARN guía SEQ ID NO: 400 de la solicitud y el ARN de la Figura 1 del documento D1 (ARNG-F1A). Se resaltan en púrpura los nucleótidos correspondientes a la región horquilla 1 del ARN guía del documento D1 dentro de los cuales se encuentran comprendidos los nucleótidos 53 a 61 de la región horquilla del ARNg que pueden ser eliminados en la SEQ ID NO. 400 de la solicitud (En rojo).

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1 y el ARNg divulgado en el documento D1, son que: (i) el ARN guía de la solicitud comprende que comprende los nucleótidos 9-20 de la SEQ ID NO: 400 con modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 y 12 y (ii) una región horquilla ubicada en los nucleótidos 49-76 de la SEQ ID NO: 400 que carece de 5-10 nucleótidos.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dichas diferencias porque, (i) la reivindicación no refiere con posiciones específicas respecto a la secuencia de referencia los nucleótidos suprimidos en la región horquilla y, por lo tanto, contempla cualquier posible eliminación de entre 5 a 10 nucleótidos entre las posiciones 49 a 76 de la SEQ ID NO: 400 y todas las alternativas estructurales contempladas no han sido exploradas en la solicitud. Así las cosas no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción respecto a lo abarcado en la reivindicación, teniendo en cuenta que, la solicitud únicamente ha explorado los ARNg que comprenden las estructuras SEQ ID Nos: 1-54, 201-254, 301-354, 401-535, 601, 607-732, 801, 807-932, 1001, 1007-1132, 1205-1212, 1322-1406, 1417-1501, 1511-1596, 3018-3059, 3063-3104, 3108-3149, 3153-3194, 3198-3239, 3243-3284, 3295-3341, 3343-3385 o 3388-3430 que incluyen las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (Págs. 79 a 351); además, (ii) se refiere a modificaciones de cualquier tipo en los extremos 5' y/o 3' pero, en varios apartes de la descripción se especifica como los nucleótidos 2'OMe, Inosina, UNA, 2'F y los enlaces PS deben encontrarse en posiciones únicas para generar algún efecto técnico (Págs. 467 y 468, Párr. [0536]), e incluso muchas de las modificaciones expuestas en las secuencias de la descripción impactan negativamente las propiedades de interés de los ARNg (Pág. 470, Párr. [0542] y Pág. 471, Párr. [0544]). De acuerdo con lo anterior, no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción que están relacionadas a secuencias específicas para ARNsg que comprenden nucleótidos 2'OMe, Inosina, UNA, 2'F y enlaces PS en posiciones específicas con cualquiera de las innumerables posibilidades estructurales de ARNsg contempladas en la reivindicación.

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

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

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

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir modificaciones en los extremos 5' y/o 3' del ARN guía como las del documento D2 en un ARN guía sencillo como el del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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

Las reivindicaciones dependientes 2 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al ARN guía de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Briner, A. <i>Molecular cell</i> .	1 a 25	Nivel inventivo
D2	WO2016089433	1 a 25	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(…) me permito resaltar que dando alcance a las amables sugerencias del Examinador; se ha incorporado en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial las características estructurales específicas requeridas (…). Así entonces, esta modificación deja claras las características estructurales esenciales según lo solicitado por el Examinador, de manera que la reivindicación modificada ahora proporciona posiciones específicas de la región del tallo superior (nucleótidos 9-20 de SEQ ID NO: 400) y la región de horquilla (nucleótidos 49-76 de SEQ ID NO: 400).*

Aunado a lo anterior, considero relevante llamar la atención del Examinador sobre el hecho de que no existe obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a modalidades que están ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo, así como lo sugiere en su Examen al indicar que debe reclamarse las posiciones sobre las cuales se da la delección de 5 a 10 nucleótidos y refiriendo los tipos específicos de alteraciones químicas contempladas sobre las posiciones específicas de las moléculas exploradas,

Página 11 de 22

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho, en tanto los ejemplos del Capítulo Descriptivo son meramente ilustrativos y no limitativos.

A este respecto, me permito resaltar respetuosamente que es el Solicitante quien puede determinar las características esenciales de su desarrollo a la luz del estado de la técnica y en vista de los efectos técnicos que dichas características proporcionen, por lo que es incorrecto requerir que el alcance de la invención se restrinja únicamente a lo que está revelado en los ejemplos. Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor y reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

(...)

II.2. Por otro lado, el Examinador objeta la claridad y sustento de la Reivindicación 2 pues considera que la característica “una cola 3’ de hasta 20 nucleótidos” no menciona su estructura específica, de manera que la solicitud no ha explorado cualquier secuencia de nucleótidos en dichas regiones. En respuesta, me permito señalar que dicha característica encuentra soporte en el Párrafo [077] del Capítulo Descriptivo que cita (...). Por lo tanto, es claro que el Capítulo Descriptivo proporciona un amplio soporte para la estructura de la cola 3’ que se reclama.

Además, considerando que la materia que se reclama corresponde a una generalización razonable de aquello probado experimentalmente, las modalidades con la misma función y estructura diferente se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención y deberían así mismo estar cubiertas equitativamente por las reivindicaciones, de manera que como es mundialmente reconocido en el ámbito de las patentes, las reivindicaciones deberían permitir diferentes modalidades dentro de un mismo concepto inventivo. Por lo tanto, el alcance de la Reivindicación 2 es lo suficientemente claro y encuentra debido soporte en el Capítulo Descriptivo, para que la persona normalmente versada en la materia pueda comprender y reproducir la invención sin acudir a experimentación adicional excesiva.

II.3. Con respecto a la afirmación del Examinador de que las Reivindicaciones 3 y 4 no son claras ni poseen soporte en el Capítulo Descriptivo, pues se refieren a modificaciones de cualquier 5 tipo en la “región horquilla”, el extremo 3’ y/o el extremo 5’, en donde el término “modificaciones” es ambiguo e impide establecer el tipo de alteración química contemplado, así como la “región horquilla” no ha sido ubicada mediante posiciones específicas con respecto a una secuencia de referencia, me permito indicar que como se establece en el Párrafo [0324] del Capítulo Descriptivo, “el término ‘ARNsg corto modificado’ generalmente se refiere a un ARNsg corto que tiene una modificación en la estructura química de una o más de las bases, el azúcar y el enlace fosfodiéster o las porciones de la estructura, inclusive fosfatos nucleotídicos, todo esto según se detalla y ejemplifica en la presente”. A la luz de estas divulgaciones del Capítulo Descriptivo, una persona medianamente versada en la materia entendería que la expresión “modificación” se refiere a modificaciones particulares (por ejemplo, 2’-O-metilo) dentro del ARNsg corto.

Adicionalmente, los Párrafos [072], [074] y [0248] del Capítulo Descriptivo definen específicamente las posiciones de las modificaciones del extremo 5’, las modificaciones del extremo 3’ y las modificaciones en la región horquilla, respectivamente. El Párrafo

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

[076] proporciona tipos ejemplares de modificaciones de los extremos 5' y 3', mientras que los Párrafos [0426] a [0436] proporcionan tipos ejemplares de modificaciones en la región de la horquilla. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia entendería fácilmente las modalidades que se encuentran comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ahora bien, respecto al término “región horquilla” me permito resaltar que la Reivindicación 1 ha sido modificada para reclamar una región horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de la secuencia de SEQ ID NO: 400. Por lo tanto, considero que con esta modificación se aclaran aún más las posiciones específicas respecto a la secuencia de referencia. Además, el Párrafo [059] del Capítulo Descriptivo indica que una “región de horquilla” se refiere a “la horquilla 1 y la horquilla 2 y la 'n' entre la horquilla 1 y la horquilla 2 de una porción conservada de un ARNsg”. Además, la Tabla 2 (SEQ ID NO: 400) muestra la secuencia de una región horquilla ejemplar con respecto a su correspondiente ARN guía.

II.4. El Examinador considera que las Reivindicaciones 5, 8, 12 y 14 no son claras porque se refieren a los nucleótidos faltantes de la horquilla del ARNg empleando los términos: “horquilla 1”, “N”, “horquilla 2”, “H1-1 a H1-5 y H2-1 a H2-12” los cuales se refieren a una estructura indeterminada que no ha sido suministrada ni referenciada previamente.

6 Al respecto, me permito indicar que la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) ha sido modificada para reclamar que la región horquilla comprende la horquilla 1, la cual comprende los nucleótidos 49-60 de SEQ ID NO: 400, la horquilla 2, que comprende los nucleótidos 62-76 de SEQ ID NO: 400, y un nucleótido (“N”) entre la horquilla 1 y la horquilla 2, en donde la “N” comprende el nucleótido 61 de SEQ ID NO: 400. De manera similar, la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8) se ha modificado para reclamar que “el ARNsg corto comprende modificaciones en los nucleótidos 49-53 y 62-73 de la SEQ ID NO: 400” y las antiguas Reivindicaciones 12 y 14 han sido eliminadas. Por lo tanto, considero que las modificaciones aquí incorporadas dejan en claro las definiciones de las expresiones objetadas.

(...)

II.6. El Examinador señala que las Reivindicaciones 9 y 10 no son claras porque se refieren a secuencias específicas de ARN guía y, señalan la expresión: “que incluyen las modificaciones m: 2'-O-Me, *: enlace PS, y f: 2'-F” o “donde la modificación en cada nucleótido del ARNsg corto es idéntico a la modificación m: 2'-O-Me, *: enlace PS, o f: 2'-F” que se refieren a alteraciones químicas particulares, pero no se definen con referencia a posiciones específicas con respecto a las secuencias suministradas. Además, la nomenclatura: “m:”, “*” y “f:” no está incluida en las secuencias suministradas.

Sin embargo, considero que las SEQ ID Nos: 6, 7, 15, 16, 23, 24, 28, 29, 31, 41, 42, 45-48, 50, 51, 53, 54, 206, 207, 215, 216, 223, 224, 228, 229, 231, 241, 242, 245-248, 250, 251, 253, 254, 306, 307, 315, 316, 323, 324, 328, 329, 331, 341, 341, 341, 342, 345-348, 350, 351, 353 y 354 incluyen modificaciones químicas como se muestra en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo. Por ejemplo, la Tabla 1 muestra que la secuencia de SEQ ID NO: 206 es
GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC
CGUUAUCAA CUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC. Así, contrario a las afirmaciones del Examinador, las modificaciones reclamadas si se encuentran definidas por sus posiciones específicas.

Además, como se describe en el Párrafo [053] del Capítulo Descriptivo, “m” corresponde a 2'-OMe, “*” indica enlaces PS y “f” indica 2'-fluoro.

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

II.7. Ahora bien, en relación con la objeción sobre porcentajes de identidad, quisiera reiterar que a la luz de las disposiciones de la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC) se indica que “si una reivindicación independiente define todas las características técnicas esenciales de un anticuerpo y una reivindicación dependiente define en términos de porcentajes de identidad secuencias diferentes, que comprenden las características técnicas esenciales de la reivindicación independiente, se considerará aceptable su mención”. Por lo tanto, la nuevas Reivindicaciones 9, 11 y 12 (antiguas Reivindicaciones 10, 16 y 17) cumplen con los requisitos de las directrices colombianas, y así entonces, corresponden al concepto inventivo desarrollado por el Solicitante, por lo que no es necesario limitarse a la secuencia completa exacta del ARNsg que conforma el producto reclamado como el Examinador lo requiere.

Así entonces, contrario a la opinión del Examinador, reitero que la referencia a porcentajes de identidad en las reivindicaciones objetadas de ninguna manera impide establecer la estructura de las secuencias contempladas en el alcance de las mismas, pues el porcentaje de identidad se presenta mediante un rango limitado que no es impreciso y por el contrario, establece que la estructura de las secuencias que contempla el alcance de dichas reivindicaciones corresponde a una secuencia particular definida por la SEQ ID NO. que pueden presentar modificaciones estructurales de máximo el 10% en relación con los aminoácidos que la conforman. Por lo tanto, la definición de las secuencias de ARNsg por ser al menos un 90% idénticas a las secuencias de referencia, no le resta claridad al alcance que se encuentra cubierto por las reivindicaciones y debe ser permitido.

(...)

II.9. El Examinador señala que las Reivindicaciones 15 y 16 no son claras porque se refiere a modificaciones estructurales, pero de acuerdo a como se presentan en el listado de secuencias no incluyen modificaciones. Al respecto, y como se indicó anteriormente, es la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo en donde se muestran las modificaciones químicas de las secuencias reclamadas en las nuevas Reivindicaciones 10 y 11 (antiguas Reivindicaciones 15 y 16).

(...)

Por todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.”

Se aclara que, las objeciones por falta de claridad y sustento persisten para el actual capítulo reivindicatorio tal y como se expuso en detalle en el numeral 4.1, ya que, a pesar de las modificaciones efectuadas, esta Oficina considera que las moléculas reclamadas no están definidas mediante todas sus características técnicas esenciales estructurales y, por tanto, no obedecen a una razonable generalización de lo explorado en el capítulo descriptivo, particularmente, la reivindicación independiente se refiere a una delección de entre 5 a 10 nucleótidos dentro de cualquiera de las posiciones 49 a 76 de la secuencia conservada de ARNsg SEQ ID NO: 400 y a cualquier modificación química en la región 5' y/o 3' de dicha secuencia; sin embargo, dicha caracterización no solo impide establecer la estructura exacta de las moléculas contempladas e identificar el objeto a proteger inequívocamente a partir de lo definido en las reivindicaciones, sino que además, cubija un sinnúmero de posibles estructuras que no se han explorado en la descripción.

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

En conexión con lo anterior y en lo relativo a las reivindicaciones dependientes que se refieren a la cola 3' o las opciones de modificaciones químicas en los extremos 3' y/o 5', se aclara que, lo argumentos del solicitante que señalan como no esencial la definición de dichas características estructurales en las reivindicaciones ya que las mismas se encuentran descritas en la divulgación; esta Oficina se permite aclarar que, a pesar de la argumentación suministrada se encuentra que no es posible a través de lo reivindicado precisar todas y cada una de las opciones estructurales contempladas y, por tal razón, se considera insuficiente la caracterización suministrada. En este punto es importante señalar que, las reivindicaciones deben ser autosuficientes, lo que significa que de la sola lectura de estas deben determinarse claramente todas y cada una de las características referidas en la reivindicación, por lo que, contrario a lo afirmado por el solicitante no es deber del examinador acudir al capítulo descriptivo para extraer las características técnicas esenciales de la invención. Lo anterior porque es el capítulo reivindicatorio sobre el que versa la delimitación de la eventual protección obtenida y sobre el que se establece el alcance jurídico de la materia reclamada.

Aunado a lo anterior, respecto a lo argumentado por el solicitante con relación a la inclusión de las modificaciones puntuales, esta Oficina se permite aclarar que, no es cierto que el solicitante haya referido apropiadamente las modificaciones específicas, puesto que, se hace referencia a las secuencias de nucleótidos de las moléculas por su número de SEQ ID NO es decir cómo se presentan en listado de secuencias pero, en dicho anexo, no es posible incluir las modificaciones químicas reivindicadas (para mayor claridad se incluye en la Figura 1 a continuación una imagen de lo que el examinador puede visualizar en listado de secuencias que corresponde únicamente a la secuencia de polinucleótidos del ARNsg en la cual no es posible ubicar las modificaciones referidas) ya que, el formato de presentación lo impide, por tal razón, los caracteres especiales incluidos en dichas secuencias que representan la nomenclatura de las modificaciones químicas en la descripción no están expuestos en las secuencias reivindicadas y en consecuencia es necesario que el solicitante refiera las secuencias con dichos caracteres especiales como se encuentran descritas en las Tablas de manera que sea posible establecer de forma autosuficiente en las reivindicaciones la estructura de las secuencias modificadas.

```
<210> 6
<211> 88
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 6
uuacagccac gucuacagca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aagguuaguc      60
cguaaucaac uuggcaccga gucggugc                                           88
```

Figura 1: Imagen de lo expuesto para la SEQ ID NO. 6 en el listado de secuencias anexo por el solicitante.

En lo que respecta a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por falta de suficiencia en la descripción en donde resalta que: “(...) el ARN guía (ARNg) se encuentra ahora definida en función de sus características estructurales esenciales, de manera que la definición estructural requerida por el Examinador en el mencionado Oficio ha sido incorporada, lo cual permite limitar el alcance a una generalización bastante razonable de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo. Así, las divulgaciones del Capítulo Descriptivo proporcionan suficiente y adecuado soporte para todo el alcance reivindicado, y la persona normalmente versada en la materia puede comprender y reproducir la invención. Particularmente, los Ejemplos describen la prueba de más de 200 de las secuencias de ARN guía que se muestran en las Tablas 1-3, los datos mostrados en los Ejemplos demuestran así el impacto de diferentes modificaciones químicas y



Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

patrones de modificación sobre la eficacia de estos ARNsg, en particular dentro del alcance de la Reivindicación 1 aquí modificada. Por lo tanto, a partir de los datos, la persona medianamente versada en la materia tendría suficiente orientación para comprender los efectos de diferentes secuencias y modificaciones químicas sobre la eficacia de los ARN guía que caen dentro del alcance de la Reivindicación 1. Por tanto, amablemente solicito a la Examinadora considerar superada la presente objeción.

Por lo anterior, considero que el concepto inventivo que aquí se reclama se encuentra divulgado y sustentado de manera clara y suficiente en la descripción para que la persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, de tal forma que los límites y el alcance de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto resultan claros y comprensibles en el marco de los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.”

Al respecto, es importante señalar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, el ARN guía no se encuentra apropiadamente definido mediante sus características esenciales estructurales en el actual capítulo reivindicatorio, dado que, se refiere cualquier ARNg corto que comprenda la región conservada SEQ ID NO: 400, que presente una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carezca de 5 a 10 nucleótidos cualquiera dentro de estas posiciones y que comprenda modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier “modificación” ya sea en su extremo 5' y/o 3'; pero, dicha caracterización impide establecer de manera precisa la estructura de las moléculas contempladas, ya que, la descripción no permite a la persona normalmente versada en la materia poner en práctica la invención para todo el alcance reivindicado y no cualquier secuencia de nucleótidos que contemple dicha estructura general ha sido explorada y puede correlacionarse con la evidencia suministrada, teniendo en cuenta que, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para los ARNsg cortos que comprenden cualquiera de las SEQ ID Nos: 1-54, 201-254, 301-354, 401-535, 601, 607-732, 801, 807-932, 1001, 1007-1132, 1205-1212, 1322-1406, 1417-1501, 1511-1596, 3018-3059, 3063-3104, 3108-3149, 3153-3194, 3198-3239, 3243-3284, 3295-3341, 3343-3385 o 3388-3430 que incluyen las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (Págs. 79 a 351).

En este punto vale la pena aclarar que la objeción por falta de suficiencia corresponde a un incumplimiento de lo dispuesto en el artículo 28 de la Decisión 486 y no como lo argumenta el solicitante del Artículo 30, por lo que, aunque no es necesario restringirse a los ejemplos específicos, tampoco se pueden extrapolar los efectos técnicos evidenciados para ciertas estructuras de ARNsg a la amplitud de la materia reclamada y se requeriría de experimentación adicional para determinar las modificaciones a realizar.

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por falta de unidad de invención en donde menciona que: “(...) siguiendo las amables sugerencias del Examinador, junto al presente memorial se encuentra un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por las Reivindicaciones 1 a 25, que reclaman secuencias estructuralmente relacionadas definidas por una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en el que la porción conservada comprende una porción superior región del tallo que comprende los nucleótidos 9-20 de SEQ ID NO: 400 y una región de horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de SEQ ID NO: 400, en donde la región de horquilla carece de 5-10 nucleótidos y en donde el ARNsg corto comprende (i) un 5' modificación del extremo, (ii) una modificación del extremo 3', o (iii) una modificación del extremo 5' y una modificación del extremo 3', y comprende además modificaciones 2'-O-metil (2'-O-Me) en 10, 11 o 12 nucleótidos en la región superior del tallo, de manera que las secuencias comparten todas las características del ARNsg corto como se reclama en la Reivindicación 1 modificada. Por lo tanto, los ARNsg cortos reivindicados comparten las características estructurales necesarias para lograr los

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

efectos técnicos previstos por el producto que se reclama, las cuales no se enseñan ni sugieren en D1 como se analizará más adelante y así esta objeción debe darse por superada.”

Esta Oficina no puede dar por superada la objeción relativa al incumplimiento del artículo 25 porque, el concepto común identificado en la presente solicitud que corresponde a un ARN guía simple corto (ARNsg) que comprende una región SEQ ID NO: 400, una región horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de SEQ ID NO: 400 que carece de 5 a 10 nucleótidos, modificaciones 2'-O-metil (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 de la región superior del tallo y una modificación en el extremo 5' o 3', se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento *Briner, A. E., et. al., (2014)* que enseña un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos y en donde la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y el ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3'; además, incluye la secuencia de nucleótidos del ARNg (Pág. 334, Fig. 1A), que tiene un 97.37% de identidad con la SEQ ID NO: 400 del ARN guía de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

En este sentido, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo que correspondería a cada una de las alternativas estructurales de ARN quia modificados planteadas, las cuales ameritan un esfuerzo de búsqueda particular por parte de esta Oficina.

Con relación a los argumentos del solicitante referentes a las objeciones por falta de nivel inventivo en donde sostiene que: *“(…) En este sentido, me permito diferir de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención de la nueva Reivindicación 1. Tal y como se ha reiterado a lo largo del presente memorial, la Reivindicación 1 aquí modificada incorpora la definición estructural del ARNsg corto requerida por el Examinador, de manera que ahora se reclama una generalización razonable de las estructuras ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo. En este sentido, la Reivindicación 1 se ha modificado para reclamar un ARN guía (ARNg) que es un ARN guía único y corto (ARNsg corto) que comprende una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en donde la porción conservada comprende una región del tallo superior que comprende los nucleótidos 9-20 de SEQ ID NO: 400 y una región en horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de SEQ ID NO: 400, en donde la región en horquilla carece de 5-10 nucleótidos y en donde el el ARNg corto comprende (i) una modificación del extremo 5', (ii) una modificación del extremo 3', o (iii) una modificación del extremo 5' y una modificación del extremo 3', y además comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 en la región superior del tallo.*

Como se señaló anteriormente, D1 no describe ni sugiere ARNsg cortos con nucleótidos modificados, y mucho menos ARNsg cortos que tienen modificaciones 2'-O-Me en 10, 11 o 12 nucleótidos en la región del tallo superior.

Al igual que D1, D2 no revela ni sugiere al menos esta característica de la Reivindicación 1 aquí modificada, por ejemplo, las páginas 18-23, Tabla 3 y Figura 1 de D2. Además, no habría sido obvio para una persona medianamente versada en la materia modificar los ARNsg descritos por D2 para llegar a los ARNsg de acuerdo con la Reivindicación 1 modificada.

En vista de D2, dicha persona no habría tenido ninguna razón o motivación legítima para modificar los ARNsg de D2 para proporcionar un ARNsg que entre dentro del alcance de la presente Reivindicación 1. La Tabla 4 de D2 describe la eficacia de escisión de varios ARNsg modificados y no modificados. En relación con los datos de la Tabla 4, el Párrafo 0286, líneas 6 a 12 del D2 establece:

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

*“Las modificaciones de 2'-O-metilo se toleran en la mayoría de las posiciones internas, **pero no en todas**, lo que permite la estabilización contra diversas nucleasas, incluidas las endonucleasas (entradas 146, 153-168, 174-179 [de la Tabla 4]). no todas las posiciones en los ARN guía tolerarán 2'-O-metilos (como lo muestran las entradas 151-152 y 171-173 [de la Tabla 4]) [...] (énfasis añadido).”*

Por lo tanto, D2 deja claro a partir de estas divulgaciones que las modificaciones adicionales de 2'-O-Me no son necesariamente ventajosas para producir ARNsg que escindan su diana de manera eficiente. Esto se demuestra además al comparar y contrastar las entradas 171, 174 y 177 de las Tablas 3 y 4 de D2 (D2, páginas 48 y 67, respectivamente).

La Tabla 3 de D2 proporciona las secuencias y los patrones de modificación 2'-O-Me de estos ARNsg y la Tabla 4 de D2 proporciona, entre otras cosas, la eficacia de la escisión diana para los ARNsg definidos en la Tabla 3 (...)

A modo de comparación, la región del tallo superior de SEQ ID NO: 306 de la presente invención se proporciona arriba, en el mismo formato que se usó anteriormente para las entradas 171, 174 y 177 de D2, es decir, la secuencia se proporciona con la modificación 2'-O-Me de los nucleótidos (subrayados). La región del tallo superior de SEQ ID NO: 306 es sustancialmente idéntica a la región del tallo superior de las entradas 174 y 177 de D2 (excepto por GAA frente a GUA).

Es evidente que las secuencias de nucleótidos primarias de las regiones del tallo superior de las entradas 174 y 177 son idénticas. Sin embargo, los patrones de modificación difieren y es evidente que tienen asociados efectos muy significativos sobre la eficiencia de la escisión de la diana, por ejemplo, 85% para la entrada 174 y 0% para la entrada 177.

Los patrones de modificación en la región superior del tallo entre las entradas 174 y 177 contrastan exactamente. Al observar tal cambio en la eficiencia de edición asociada con estas modificaciones 2'-O-Me de la misma secuencia primaria, la persona medianamente versada en la materia se vería disuadido de modificar más el ARNsg. Tal persona, ciertamente no se vería motivado a combinar los patrones de modificación de las entradas 174 y 177, para producir "modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región superior del tallo" como se reclama en la Reivindicación 1 aquí modificada. Además, sabiendo que "no todas las posiciones en los ARN guía tolerarán 2'-O-metilos" y que el patrón de modificación de la SEQ ID NO: 177 está asociado con una pérdida completa de la actividad del ARNsg, la persona medianamente versada en la materia no ha tenido ninguna razón o motivación para modificar aún más uno o dos, y mucho menos tres, de los cinco nucleótidos no modificados en SEQ ID NO: 177 con modificaciones 2'-OMe para producir ARNsg que escindan su objetivo designado de manera eficiente.

De hecho, D2 prevé efectos técnicos desfavorables causados al realizar modificaciones adicionales de 2'- O-Me y sus datos desvían al experto de proporcionar ARNsg que comprendan dichas modificaciones adicionales. Por lo tanto, D2 no proporciona ninguna motivación para que una persona normalmente versada en la materia modifique completamente la región del tallo superior con modificaciones 2'-O-Me para producir ARNsg que escindan su diana de manera eficiente.

Así las cosas, vale la pena reiterar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos a combinar las enseñanzas de los documentos. De este

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

modo, la evaluación del nivel inventivo no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en dichos documentos una motivación específica para llevar a cabo de manera obvia y evidente las modificaciones necesarias para conducir a la persona medianamente versada en la materia con certeza al objeto que se reclama.

Lo anterior no sucede en el presente caso, pues como se señaló anteriormente, D1 no divulga de ninguna manera ARNsg cortos que comprendan nucleótidos modificados químicamente y D2 de hecho, dirige sus enseñanzas en sentido contrario, y por ende no proporciona ninguna sugerencia que pudiera llevar a la persona medianamente versada en la materia a combinar sus enseñanzas con las de cualquier otro documento y así obtener la materia reclamada en la presente invención.

En consecuencia, D2 no supera las deficiencias de D1, de tal manera que ninguno de ellos solos o en combinación motivaría a la persona medianamente versada en la materia para hacer los cambios necesarios y arribar la estructura de la presente invención. En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues el ARNg y las ventajas asociadas a sus características estructurales esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos productos.

En conclusión, a la luz de la evidencia a favor del nivel inventivo aportada anteriormente, es claro que la invención no podría haber sido dilucidada y mucho menos prevista a partir de la información proporcionada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado ninguna sugerencia o motivación que lo llevara directamente a desarrollar el ARNg reclamado con sus modificaciones químicas estructurales reclamadas, y las limitaciones estructurales ahora incorporadas con la esperanza de obtener los efectos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales, por lo que el nivel inventivo de la presente solicitud debe ser reconocido”.

De lo anterior, esta Oficina aclara que, contrario a lo expuesto por el solicitante en su argumento, la reivindicación independiente no caracteriza de manera apropiada la molécula de ARN guía reivindicada en la presente solicitud, puesto que, reclama cualquier ARNg corto que comprenda la región conservada SEQ ID NO: 400, con una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carezca de 5 a 10 nucleótidos cualquiera dentro de estas posiciones y que comprenda modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier “modificación” ya sea en su extremo 5' y/o 3'; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier molécula ARNg que comprenda dicha región conservada, con cualquier delección de 5 a 10 nucleótidos en el rango de posiciones referidas, que tenga cualquier blanco génico y cualquier modificación en sus extremos 5' y/o 3'.

Así las cosas, no es posible reconocer un efecto técnico asociado a las moléculas contempladas en el alcance de la reivindicación puesto que, el capítulo descriptivo presenta pruebas técnicas para secuencias específicas con patrones de modificaciones únicos que no pueden asociarse con la generalidad reclamada en el capítulo reivindicatorio. En este punto es importante resaltar que, en varios apartes de la descripción especifican como los nucleótidos 2'OMe, Inosina, UNA, 2'F y los enlaces PS deben encontrarse en posiciones específicas para generar algún efecto técnico (Págs. 467 y 468, Párr. [0536]) y como incluso muchas de estas modificaciones impactan negativamente los ARNg (Pág. 470, Párr. [0542] y Pág. 471, Párr. [0544]), por lo tanto,

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

es imprescindible para la caracterización de la invención la apropiada definición estructural de las moléculas contempladas, con el fin de atribuir cualquier posible efecto técnico asociado.

En consecuencia, esta Oficina se permite reiterar que la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que tal y como se encuentra definida la reivindicación independiente modificada, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, por ejemplo, aquellos relacionados con la eficacia de la escisión de la diana. Así las cosas, mientras la reivindicación independiente de producto no defina el ARNsg en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, no será posible reconocer los efectos técnicos mencionados por el solicitante y, por consiguiente, evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

Ahora bien, con relación a los argumentos del solicitante referentes al documento D2, esta Oficina encuentra que, esta se encuentra basada en desvirtuar las propiedades como la eficiencia de la escisión de la diana asociadas a las estructuras de ARNsg modificadas allí divulgadas pero, no en demostrar mediante datos o resultados concretos como la estructura general reivindicada en la solicitud es mejor; por lo anterior, se considera que la diferencias definidas de forma general con respecto a una secuencia de referencia entre lo divulgado en los ejemplos del documento D2 y lo reclamado en la presente solicitud no puede asociarse con un efecto técnico particular que le confiera algún carácter inventivo al método de la presente solicitud. En ese sentido, los documentos D1 y D2 en combinación se consideran pertinentes para afectar el nivel inventivo del actual capítulo reivindicatorio como se expone en detalle en el numeral 7.1.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad								
NC2021/0000051		1°		2°		3°	X	Revoca		
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)								
PCT/US2019/036160		7 de junio de 2019								
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación			
08/06/2018				X						
Solicitante										
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.										
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:										
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		1 a 25 parcialmente		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA										
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 25						
Palabras clave utilizadas				ARNg, GUIDE RNA, RNAsg, SHORT GUIDE SINGLE RNA, CAS9.						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 15/113, C12Q 1/68					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)										
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾			
SIPI	CO NC2019/0007258	05/07/2019	-	-			A			
	CO NC2020/0007046	10/06/2020	-	-						
	CO NC2022/0009538	07/07/2022	-	-						
ISA EPO USPTO STN	US2015376586	31/12/2015	-	-			A			
	WO2016025131	18/02/2016	-	-						
	WO2016089433	09/06/2016	1 a 25	(Pág. 152, Reiv. 5), (Pág. 152, Reis. 2 y 3).			Y			
	WO2016164356	13/10/2016	-	-			A			
	WO2017004279	05/01/2017	-	-						
	WO2017136794	10/08/2017	-	-						
	Nowak, C. M.	12/10/2016	-	-						
		Briner, A. E.	23/10/2014	1 a 25	(Pág. 334, Fig. 1), (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13), (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)			Y		
		Yin, H.	2017	-	-			A		
		US2016289675	06/10/2016	-	-					
	WO2017173054	05/10/2017	-	-						
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Nowak, C. M., Lawson, S., Zerez, M., & Bleris, L. (2016). Guide RNA engineering for versatile Cas9 functionality. Nucleic acids research, 44(20), 9555–9564. https://doi.org/10.1093/nar/gkw908								
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp.pp.		Yin, H., Song, C. Q., Suresh, S., Wu, Q., Walsh, S., Rhym, L. H., Mintzer, E., Bolukbasi, M. F., Zhu, L. J., Kauffman, K., Mou, H., Oberholzer, A., Ding, J., Kwan, S. Y., Bogorad, R. L., Zatsepin, T., Koteliensky, V., Wolfe, S. A., Xue, W., Langer, R., Anderson, D. G. (2017). Structure-guided chemical modification of guide RNA enables potent non-viral in vivo genome editing. Nature biotechnology, 35(12), 1179–1187. https://doi.org/10.1038/nbt.4005								
O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .										



Oficio N° 5365 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

	Briner, A. E., Donohoue, P. D., Gomaa, A. A., Selle, K., Slorach, E. M., Nye, C. H., Haurwitz, R. E., Beisel, C. L., May, A. P., & Barrangou, R. (2014). Guide RNA functional modules direct Cas9 activity and orthogonality. Molecular cell, 56(2), 333–339. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.09.019
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (12/03/2024)	