

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2021/0008838**, solicitud de patente de invención a favor de **INTELLIA THERAPEUTICS INC.**, Título: **LÍPIDOS CON AMINA MODIFICADOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 21285 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 29 de diciembre de 2023.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Título



Con respecto a la solicitud de modificar el título de la presente invención, me permito informar que este ha sido modificado de la siguiente manera: **“Lípidos con amina modificados para la formulación de nanopartículas que contienen los componentes de ácido nucleico de CRISPR/Cas”**.

2. Modificación a las reivindicaciones

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se ha modificado el preámbulo de las reivindicaciones 1, 2, 40 y 41 (nuevas reivindicaciones 1, 2, 30 y 31), incluyendo la expresión *“o una sal del mismo”* con el fin de dar claridad al compuesto reclamado.
- Se ha modificado la reivindicación 1 definiendo los sustituyentes X^2 , Y^1 , R^2 y R^1 con el fin de definir la materia a proteger.
- Se ha modificado la reivindicación 42 (nueva reivindicación 32) de acuerdo con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1.
- Se ha modificado la reivindicación 51 (nueva reivindicación 38), eliminando la expresión *“en un componente de lípido”*, para dar mayor claridad a la invención.
- Se han modificado las reivindicaciones 77 y 78 (nuevas reivindicaciones 63 y 64) que ahora describen *“en la que el ARNg modificado comprende una modificación en uno, dos, tres, cuatro o cinco de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'”* y *“en la que el ARNg modificado comprende una modificación en uno, dos, tres, cuatro o*

cinco de los cinco últimos nucleótidos en un extremo 3''”, respectivamente, por lo cual, el número de las modificaciones está definido por los valores específicos mencionados en las reivindicaciones.

- Se ha eliminado el término “*aproximadamente*” del pliego reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 3, 14 a 18, 22, 23, 38, 39, 43 a 45, 71, 72, 93 y 94 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. En consecuencia, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada de conformidad con lo anteriormente mencionado.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El Examinador establece que *“Esta oficina informa que, la reivindicación 3 no es clara porque no define de manera apropiada el compuesto. Se le recuerda al solicitante que la manera adecuada de definir un compuesto es por sus características químicas concretas, en el caso particular es ambiguo cuando se menciona la frase “(...) se enriquece enantioméricamente o se enriquece diastereoméricamente”.*

En este respecto, y como se indicó previamente, la reivindicación 3 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por tanto, se supera dicha objeción.

El examinador asegura que *“Las reivindicaciones 48 a 50 se refieren únicamente a la siguiente frase ““(…) el que el pKa de la forma protonada del compuesto es desde aproximadamente (…) hasta aproximadamente (...)”, el cual es un resultado a alcanzar y no define al compuesto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado”.*

En este sentido, es pertinente aclarar que los compuestos de las reivindicaciones 48 a 50 (nuevas reivindicaciones 35 a 37) se definen por sus características estructurales, ya que dependen de *“una cualquiera de las reivindicaciones precedentes”* y, por lo tanto, están limitadas a compuestos enunciados en esas reivindicaciones. Por lo tanto, los compuestos de dichas reivindicaciones no se definen únicamente por el pKa, sino que incorporan todas las características estructurales de las reivindicaciones precedentes. Además, deseo llamar la atención del examinador en que la expresión *“en el que el pKa de la forma protonada del compuesto”* corresponde a una característica del compuesto reclamado y simplemente está limitando el alcance de los compuestos de las reivindicaciones precedentes a un grupo más pequeño de compuestos que tienen los valores de pKa indicados. En consecuencia, un experto en la técnica entiende que los compuestos de las nuevas reivindicaciones 35 a 37 están estructuralmente definidos y que dichas reivindicaciones no corresponden a un resultado a alcanzar.

El examinador afirma que *“Las reivindicaciones 62 a 65 se refieren únicamente a la siguiente frase ““(…) la composición tiene una relación N/P de aproximadamente (...)”, la cual es un resultado a alcanzar y no define la composición, puesto que la reivindicación incluiría no*

sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Además, la relación N/P en una composición es más un parámetro derivado del proceso de preparación y de la cantidad de los componentes utilizados, que una característica intrínseca para definir la composición en sí misma. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto”.

En este respecto, deseo señalar que la relación N/P de la composición se refiere a la relación molar de átomos de nitrógeno ionizables en un lípido (por ejemplo, el compuesto de cualquiera de las nuevas reivindicaciones 1 a 37) a grupos fosfato en un ARN, tal como se encuentra definido en la página 129 de la solicitud PCT. Además, la relación N/P es una forma de expresar las concentraciones relativas de la amina ionizable y la carga de ácido nucleico en una nanopartícula de lípidos que es aceptada en la técnica de la administración de ácido nucleico, y es un valor que no está relacionado de ninguna manera con el proceso de preparación de la composición, sino que es un parámetro estructural de una LNP, por lo cual, un experto en la materia entendería que las relaciones N/P mencionadas proporcionan una definición intrínseca de las composiciones reivindicadas y no corresponden a un resultado a alcanzar como lo indica el examinador.

También establece el examinador que “la reivindicación 67 se refiere únicamente a la siguiente frase “(...) el componente de ARN comprende una secuencia que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN (...)”, el cual es un resultado a alcanzar y no define la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado”.



A este respecto, me permito aclarar que la expresión “*agente de unión a ADN guiado por ARN*” de la nueva reivindicación 54, es reconocida en la técnica que se refiere, por ejemplo, a una endonucleasa Cas, que se define además como un polipéptido o complejo de polipéptidos que tiene actividad de unión a ARN y ADN, o una subunidad de unión a ADN de dicho complejo, en donde la actividad de unión a ADN es específica de la secuencia y depende de la secuencia del ARN, tal como se define en la página 116 de la solicitud PCT. Además, la descripción ofrece amplios ejemplos de dichos agentes en las páginas 110 y 116 de la solicitud PCT. En consecuencia, un experto comprendería que el término referido define **estructuralmente** la carga de la LNP y podría seleccionar un ARNm que codificara un agente de unión al ADN guiado por ARN apropiado basándose en la aplicación específica y lo divulgado en la descripción, por lo cual, y no corresponde a un resultado a alcanzar como indica el examinador.

Considerando lo anterior, deseo señalar que las nuevas reivindicaciones 35 a 37, 49 a 52 y 54 no enumeran resultados que deben alcanzarse, sino que definen la invención por sus **características estructurales**. Ahora bien, considerando las disposiciones que sobre el tema contempla la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en donde se señala lo siguiente:

***“Reivindicaciones definidas por el resultado a alcanzar*”**

Como se menciona anteriormente, las reivindicaciones deben definir la invención por sus características técnicas esenciales, estructurales. El examinador no debe admitir que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar (del tipo: “Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%”), puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la

reivindicación, incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

*El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. **Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención***” (subrayado y negrilla fuera de texto).

De acuerdo con lo anterior, es claro que incluir un resultado a alcanzar en una reivindicación es permitido siempre que se acompañe de las características técnicas que definen la invención, las cuales permiten diferenciar la materia reivindicada de las alternativas presentes o futuras que lleguen al mismo resultado. Adicionalmente, y teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones 35 a 37, 49 a 52 y 54 son reivindicaciones dependientes y como lo indica la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad “(...) *una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger*” (negrilla fuera de texto), es evidente que dichas reivindicaciones incluyen todas las características técnicas mencionadas en las reivindicaciones precedentes, por lo cual, me permito resaltar que las nuevas reivindicaciones 35 a 37, 49 a 52 y 54 definen claramente la materia reivindicada, y por tanto, se solicita amablemente el retiro de dichas objeciones.

El examinador establece que “La reivindicación 51 no es clara porque su redacción es confusa en cuanto a la materia que se desea proteger cuando menciona “(...) el componente de lípido comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en un componente de lípido”. Se sugiere dar claridad a la redacción de la reivindicación”.

En este respecto, y como se indicó previamente, la reivindicación 51 (nueva reivindicación 38) ha sido modificada eliminando la expresión *“precedentes en un componente de lípido”* para dar claridad a la presente invención. Por tanto, se supera dicha objeción.

El examinador asegura que *“En las reivindicaciones 48 a 50, 52 y 62 a 65, el término “aproximadamente” es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos”*.

En este sentido, y como se indicó previamente, el término *“aproximadamente”* ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por tanto, se supera dicha objeción.

El examinador afirma que *“las reivindicaciones 54 a 61, 66, 70, 76, 79 no son concisas porque las definiciones de por ejemplo, “un lípido auxiliar”, “un lípido de PEG”, “un lípido neutro”, “crioprotector”, “regulador”, “agente biológicamente activo”, “polipéptido”, “ácido nucleico”, “ARN”, “ARNm”, “ARN modificado”, “ARNg modificado” o “ácido nucleico molde” son términos funcionales que son imprecisos, puesto que no se define un componente como tal, lo cual dificulta entender el alcance de la invención, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados”*.

En este sentido, me permito aclarar que los términos objetados se refieren a compuestos claros y entendibles para un experto en la materia, el cual podría poner en práctica la presente invención tal y como se encuentra divulgada en la descripción. Adicionalmente, me permito señalar que la descripción de la presente solicitud proporciona definiciones detalladas y ejemplos específicos para dichos términos, por ejemplo, en las siguientes secciones de la solicitud PCT:



- El término “*lípidio auxiliar*” se define y ejemplifica en la página 100;
- El término “*lípidio de PEG*” se define y ejemplifica en las páginas 100 - 101; además, la descripción proporciona referencias a artículos científicos y solicitudes de patentes que ejemplifican los lípidos de PEG que pueden utilizarse en las composiciones reivindicadas;
- El término “*lípidio neutro*” se define y ejemplifica en la página 100;
- El término “*crioprotector*” se define y ejemplifica en la página 112;
- El término “*buffer*” se define y ejemplifica en las páginas 112 - 113;
- El término “*agente biológicamente activo*” se define y ejemplifica en las páginas 1, 43, 103 – 105, 110 y 115;
- El término “*ARNm*” se define en la página 116 y ejemplifica ampliamente a lo largo de toda la descripción;
- Los términos “*ARN modificado*” y “*ARNg modificado*” se definen y ejemplifican en las páginas 40 y 119 - 124;
- El término “*ácido nucleico molde*” se refiere a un ácido nucleico, por ejemplo, ADN, que es la carga biológicamente activa liberada por la nanopartícula de lípidos, y que se utiliza para alterar o insertar una secuencia de ácido nucleico en o cerca de un sitio objetivo de un gen, y se encuentra definido y ejemplificado en las páginas 125 - 127;
- Los términos “*polipéptido*”, “*ácido nucleico*”, “*ARN*” son ampliamente conocidos y comprendidos en la técnica, incluidos los libros de texto de Biología de nivel universitario.

El examinador establece que “*La reivindicación 72 no es clara porque su redacción es confusa cuando menciona que “(...) el ácido nucleico de ARNg es un ARNg”. Se sugiere dar claridad a la redacción o materia que se desea reclamar en esta reivindicación*”.

En este respecto, y como se indicó previamente, la reivindicación 72 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por tanto, se supera dicha objeción.

El examinador asegura que *“Las reivindicaciones 77 a 78 no son concisas porque las definiciones de respecto a la “(...) modificación en uno o más de los primeros cinco nucleótidos (...)” no definen el número concreto de modificaciones, ni el tipo de modificación que se hace. Por lo tanto, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción”*.

En este sentido, y como se indicó previamente, se han modificado las reivindicaciones 77 y 78 (nuevas reivindicaciones 63 y 64), que ahora describen *“en la que el ARNg modificado comprende una modificación en uno, dos, tres, cuatro o cinco de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5’”* y *“en la que el ARNg modificado comprende una modificación en uno, dos, tres, cuatro o cinco de los cinco últimos nucleótidos en un extremo 3’”*, respectivamente, por lo cual, el número de las modificaciones está definido por los valores específicos mencionados en las reivindicaciones. Además, las posibles modificaciones de los ácidos nucleicos se divulgan ampliamente en la descripción, por ejemplo, en las páginas 120-125, incluyendo referencias a artículos científicos y solicitudes de patentes que discuten más a fondo este tema. En consecuencia, un experto podría determinar el tipo y número apropiados de modificaciones a partir de las reivindicaciones modificadas, las enseñanzas de la descripción y el conocimiento general de la técnica. Por tanto, se solicita amablemente el retiro de dicha objeción.

Finalmente, el examinador afirma que *“Las reivindicaciones 93 y 94 se refiere únicamente a las siguientes frases “(...) la edición de genes resulta en una inactivación génica (...)” (Reiv. 93) y “(...) la edición de genes resulta en una corrección génica” (Reiv. 94), las cuales*

son un resultado a alcanzar y no definen al método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado”.

En este respecto, y como se indicó previamente, las reivindicaciones 93 y 94 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por tanto, se supera dicha objeción.

Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

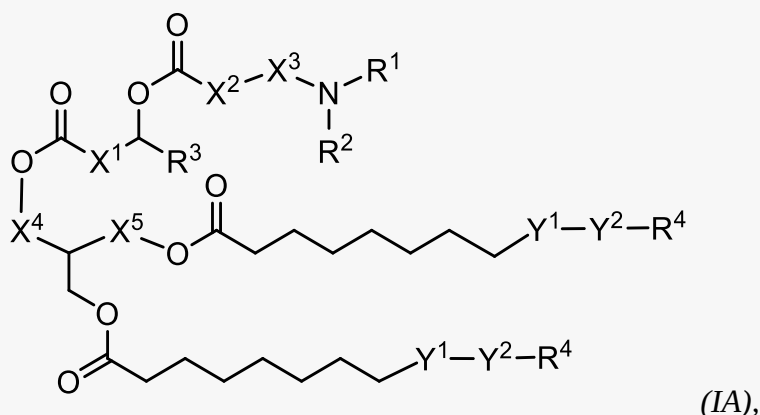
4. Nivel Inventivo

Con referencia al nivel inventivo de la presente solicitud, el Examinador asegura que la reivindicación independiente 1 carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. De igual forma, ocurre con la reivindicación 51 que divulga una composición que comprende un componente de lípido, en el que el componente de lípido comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D3. No obstante, el Examinador asegura que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar que X^2 es O y R^2 tomado junto con el átomo de nitrógeno y cualquier R^1 o un átomo de carbono de X^3 forman un anillo y que a raíz de dicha diferencia no hay evidencia de ningún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1. Sin embargo, D2 ya divulgada todo lo anterior y en consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir que una región del lípido

comprende un heterociclo unido por una cadena alquílica al O del cual se desprende como lo sugiere D2 en los lípidos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

En este respecto, deseo manifestar mi desacuerdo con dicha objeción y me permito señalar que la nueva reivindicación 1 ahora describe:

“1. Un compuesto de la Fórmula IA o una sal del mismo:



en el que, independientemente para cada aparición,

X^1 es alquileo C_{1-3} o ,

X^2 se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace;

X^3 es alquileo C_{2-4} ;

X^4 es alquileo C_1 o un enlace;

X^5 es alquileo C_1 o un enlace;

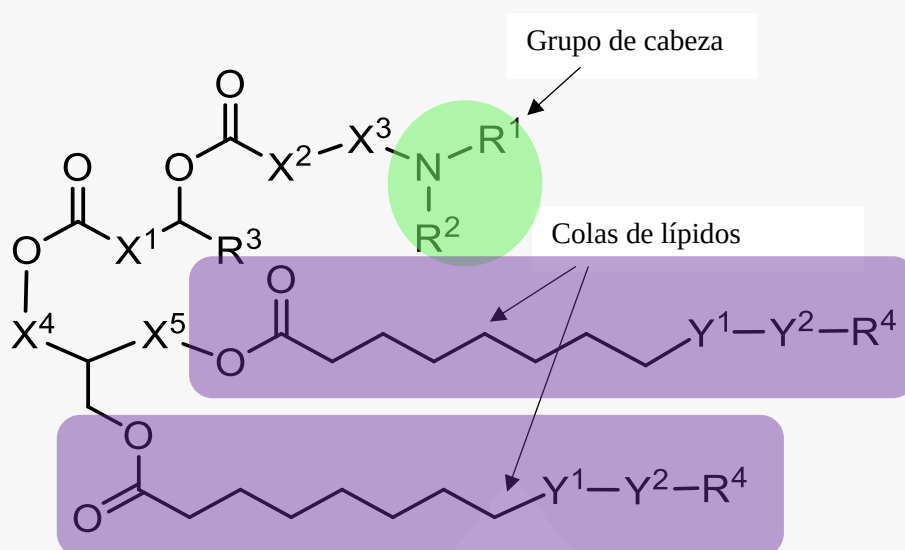
R^2 tomado junto con el átomo de nitrógeno y R^1 forman un anillo de 4 miembros, de 5 miembros, o de 6 miembros;

Y^1 es -CH=CH-;

Y^2 se selecciona de -CH₂-CH=CH- y alquileo C_3 - C_4 ;

R^3 se selecciona de H, cicloalquilo C_{5-7} , alqueno C_{8-10} , y alquilo C_{3-18} ; y R^4 es alquilo C_{4-8} .” (subrayado fuera de texto),

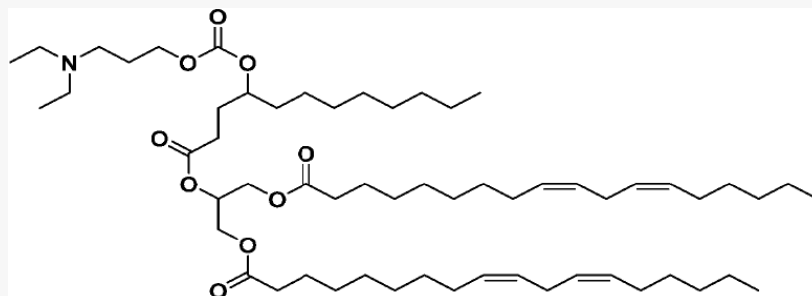
esto quiere decir que los compuestos de Fórmula IA reivindicados incluyen, entre otras características, un grupo de cabeza y dos colas de lípidos, donde el grupo de cabeza comprende R^1 y R^2 que junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 4 miembros, 5 miembros o 6 miembros, y cada cola de lípido contiene un doble enlace, como se presenta a continuación:



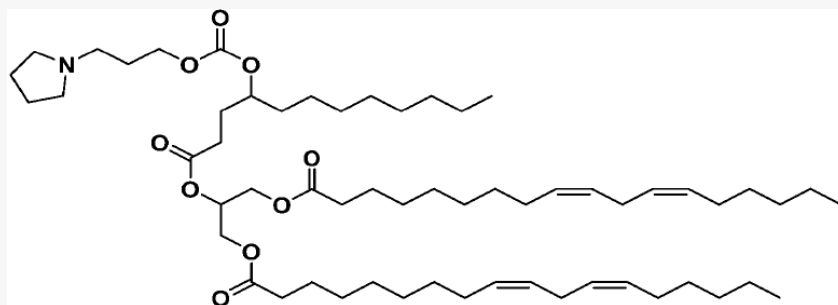
Por el contrario, ninguno de los documentos **D1 – D3** enseñan o sugieren un compuesto con la combinación mencionada de elementos químicos en el grupo de cabeza y las colas de lípidos, tal como se presenta en la nueva reivindicación 1. Además, en **D1 - D3** no se encuentra ninguna motivación para modificar sus enseñanzas y así llegar a la combinación de características reivindicada, por lo cual, un experto en la materia no habría tenido expectativas de éxito para llegar al objeto de las reivindicaciones modificadas con base en las enseñanzas de **D1 - D3**.

Ahora bien, con respecto a **D1**, este documento divulga lípidos catiónicos adecuados para encapsular agentes de ARN en nanopartículas lipídicas, pero no menciona la edición de genes. Además, **D1** enseña *más de 100 lípidos catiónicos*, pero ninguno de ellos se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones modificadas. Adicionalmente, la gran mayoría de los lípidos catiónicos de **D1** tienen grupos de cabeza acíclicos, por lo cual, este documento enseña al experto que los lípidos catiónicos preferidos tienen grupos de cabeza acíclicos.

Por el contrario, la presente solicitud demuestra que las composiciones de nanopartículas de lípidos que comprenden compuestos con el grupo de cabeza cíclico reivindicado y características de cola de lípidos insaturados, tales como los compuestos de la nueva reivindicación 1, presentan capacidades de edición de genes inesperadamente superiores en promedio en comparación con los compuestos sin esta característica, como se observa por ejemplo, en la Tabla 9, Experimento 3, al comparar los compuestos 50, 51, 72 y 76 que tienen un grupo principal cíclico con el compuesto 49 que tiene un grupo principal acíclico, y el Experimento 7 al comparar los compuestos 36, 45, 66 y 71 que tienen un grupo de cabeza cíclico con el compuesto 49, también, en la Tabla 11 donde el compuesto 50, que es un compuesto de la reivindicación 1, superó a todos los demás compuestos probados en ambas dosis probadas, y en la Tabla 14 donde los 6 principales de los 8 compuestos probados son compuestos de la reivindicación 1. Además, los datos de edición génica de la presente solicitud muestran que los compuestos con el grupo de cabeza cíclico reivindicado proporcionan una mayor eficiencia de edición en comparación con compuestos estructuralmente idénticos que difieren sólo en la naturaleza acíclica del grupo de cabeza, por ejemplo, el compuesto 36, que tiene un grupo de cabeza cíclico, es casi 3 veces más eficiente que el compuesto 32, que es estructuralmente idéntico al compuesto 36 excepto por el grupo de cabeza acíclico (30,0% frente a 11,6%, como se observa en la Tabla 3).



Compuesto 32



Compuesto 36

Conforme a lo anterior, si el resto de la molécula permanece igual, un compuesto con un grupo de cabeza cíclico como el reivindicado, es más eficiente para efectuar la edición de genes que un compuesto con un grupo de cabeza acíclico como los referidos en **D1**.

Además, para un experto en la materia no habría sido obvia la nueva reivindicación 1 en vista de **D1** al menos por las siguientes razones:

1. **D1** no presenta ejemplos de compuestos que tengan tanto un grupo de cabeza cíclico como una cola de lípido que comprenda un doble enlace en la misma molécula, ya que no hay ninguna guía en **D1** para seleccionar estas características y combinarlas en una molécula, además, en los datos divulgados no se indica que las moléculas que

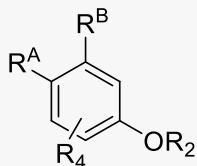
comprenden esta combinación de características formarían nanopartículas de lípidos (LNP) con alguna característica ventajosa, y mucho menos que serían eficientes en la edición génica.

2. Ninguno de los compuestos de **D1** con un grupo de cabeza cíclico fue probado en ensayos de edición génica y, de hecho, en **D1** no se encuentra ningún dato de edición génica para alguno de los compuestos revelados.
3. **D1** enseña datos de encapsulación para varios compuestos, como se presenta en la Tabla 2, sin embargo, en ausencia de datos de edición génica para los compuestos que contienen un grupo de cabeza cíclico, un experto se habría basado en los datos de encapsulación para seleccionar los lípidos de la LNP que comprenden ácidos nucleicos, y de esto se encuentra que los dos lípidos con peores resultados de la tabla (compuestos 117 y 118) tienen grupos de cabeza cíclicos. En consecuencia, un experto en la técnica no habría estado motivado a seleccionar un lípido que comprende un grupo de cabeza cíclico para encapsular eficientemente un ácido nucleico en una LNP para edición génica.
4. Adicionalmente, de los compuestos probados en los experimentos de inmunogenicidad de RSV, el compuesto de peor rendimiento (compuesto 115) tiene un doble enlace en la cola de lípido como se presenta en la página 259 de **D1**, por lo cual, un experto en la técnica no se habría sentido motivado a seleccionar un lípido que comprenda un doble enlace en la cola de lípido para una edición genética eficaz.

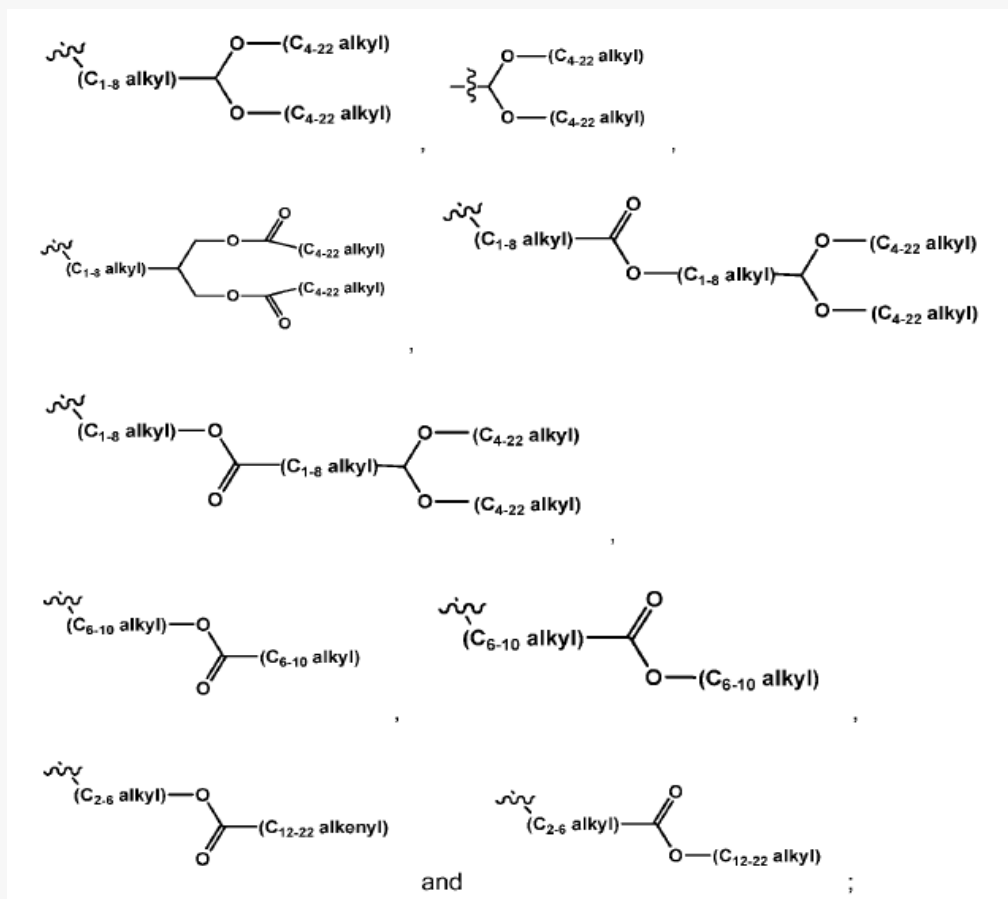
Por lo tanto, un experto no habría encontrado motivación en las enseñanzas de **D1** para **seleccionar y combinar** un grupo de cabeza cíclico y una cola de lípido que contenga un doble enlace como características de un lípido tal como los reivindicados, y tampoco habría

esperado razonablemente encapsular con éxito un ácido nucleico y posteriormente editar un gen de manera eficiente usando los compuestos reivindicados basándose en los datos de **D1**, que enseña que los lípidos que ofrecen la peor encapsulación de ácidos nucleicos tienen un grupo de cabeza cíclico y el lípido de peor rendimiento probado en los estudios de inmunogenicidad de RSV tiene un doble enlace en la cola de lípido. Por el contrario, **D1** no presenta datos sobre la eficiencia de la edición génica, y mucho menos datos que muestren dicha dependencia de la eficiencia de la edición génica de la naturaleza del grupo de cabeza cíclico, por lo cual, el experto en la técnica no habría tenido expectativas razonables de éxito en la edición de genes seleccionando un lípido con un grupo de cabeza cíclico en lugar de un lípido estructuralmente idéntico con un grupo de cabeza acíclico.

En cuanto al documento **D2**, deseamos enfatizar que este tampoco cura o suple las deficiencias de **D1** ya que enseña lípidos catiónicos adecuados para encapsular agentes de ARN en nanopartículas de lípidos y tampoco menciona la edición génica. Adicionalmente, D2 divulga

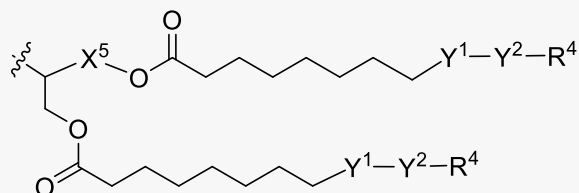


compuestos de fórmula (I): $\text{C}_6\text{H}_3\text{R}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{R}_4\text{OR}_2$, en donde uno de R^{A} y R^{B} es $-\text{O}-\text{R}^3$ y el otro es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^1$; R^1 es C_{1-6} -alquileo- $\text{NR}'\text{R}''$, C_{1-6} -alcoxi- $\text{NR}'\text{R}''$, heterociclilo, heterociclilo- C_{1-8} -alquilo o heterociclilo- C_{1-8} -alcoxilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, C_{1-8} -alquilo y C_{3-7} -cicloalquilo; R' y R'' son cada uno, independientemente, hidrógeno o C_{1-8} -alquilo; R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, alquilo C_{12-22} , alquenilo C_{12-22} ,

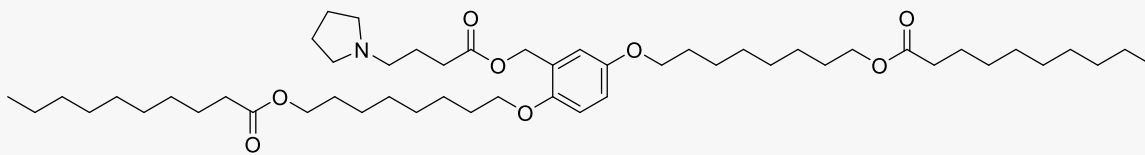


y R_4 se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , tal como se observa en las páginas 4-5 de **D2**.

Adicionalmente, los compuestos de **D2** son estructuralmente diferentes de los compuestos reivindicados en varios aspectos, por ejemplo, **i)** los compuestos de **D2** requieren la presencia de un grupo central arilo, mientras que los compuestos reivindicados **no** tienen un sustituyente arilo en ninguna parte de la estructura, **ii)** los compuestos de **D2** **no** comprenden dos colas de lípidos insaturados correspondientes a la siguiente parte del compuesto de Fórmula IA reivindicado en la presente solicitud:



Aún más, de todos los compuestos divulgados en **D2**, sólo siete tienen un sustituyente R^1 que contiene una amina cíclica, de los cuales sólo un compuesto, el Ejemplo 10, tiene un grupo de cabeza cíclico como los grupos de cabeza cíclicos reivindicados en la presente invención:



De acuerdo con lo anterior, ninguno de los compuestos de **D2** comprenden un sustituyente R^1 que contiene una amina cíclica que tiene sustituyentes que contengan dobles enlaces, a diferencia de los compuestos reivindicados que comprenden dos colas de lípidos insaturados. Ahora bien, un experto en la técnica no se habría sentido motivado a modificar las enseñanzas de **D1 o D2** para llegar a la materia reivindicada basándose en las diferencias estructurales de los compuestos de **D2**, aún más, el experto en la técnica se habría sentido desanimado por la falta de datos de edición genética en **D2**. En consecuencia, las enseñanzas de **D1 o D2** no indican que los compuestos con los grupos de cabeza cíclicos reivindicados, es decir, el compuesto del Ejemplo 10, posean propiedades con ventajas para la encapsulación y el suministro de carga de ácido nucleico, de hecho, **D2** no ofrece datos sobre ninguna propiedad del compuesto del Ejemplo 10. Además, ninguno de los compuestos con grupos de cabeza cíclicos fue probado en los estudios de inmunogenicidad, que son los únicos estudios de suministro de ARN divulgados en **D2**.

En consecuencia, un experto en la técnica no habría estado motivado para preparar lípidos ionizables con grupos de cabeza cíclicos, y mucho menos lípidos ionizables con el grupo de cabeza cíclico reivindicado y características de cola de lípido insaturado, al menos por las siguientes razones:

1. Los compuestos de **D2** son estructuralmente diferentes de los compuestos reivindicados en varios aspectos.
2. **D2** no presenta ejemplos de compuestos que tengan tanto un grupo de cabeza cíclico como una cola de lípido que comprenda un doble enlace en la misma molécula, ya que no hay ninguna guía en **D2** para seleccionar estas características y combinarlas en una molécula, además, en los datos divulgados no se indica que las moléculas que comprenden esta combinación de características formarían nanopartículas de lípidos (LNP) con alguna característica ventajosa, y mucho menos que serían eficientes en la edición génica.
3. Ninguno de los compuestos de **D2** con un grupo de cabeza cíclico fue probado en ensayos de edición génica y, de hecho, en **D2** no se encuentra ningún dato de edición génica para alguno de los compuestos revelados.

Por lo tanto, un experto no habría encontrado motivación en las enseñanzas de **D2** para **seleccionar y combinar** un grupo de cabeza cíclico y una cola de lípido que contenga un doble enlace como características de un lípido tal como los reivindicados, y tampoco habría esperado razonablemente encapsular con éxito un ácido nucleico y posteriormente editar un gen de manera eficiente usando los compuestos reivindicados basándose en los datos de **D2**, ya que sólo revela datos que indican que la encapsulación y administración de ARN usando compuestos con grupos de cabeza **acíclicos** da como resultado una respuesta inmune, como

se observa en las Tablas 4-6 de **D2**. Por lo tanto, el experto en la técnica no habría tenido expectativas razonables de éxito en la edición de genes seleccionando un lípido con un grupo de cabeza cíclico en lugar de un lípido estructuralmente idéntico con un grupo de cabeza acíclico.

Por lo cual, **D2** no cura las deficiencias de **D1** para enseñar o sugerir la invención reclamada. En consecuencia, **D1 y D2** no enseñan ni sugieren la materia de las reivindicaciones modificadas, y además una persona normalmente experta en la materia no habría estado motivada para modificar las estructuras de D1 o D2 y/o combinar sus enseñanzas para llegar a los compuestos reivindicados. Al menos por estas razones, la reivindicación independiente 1 y sus dependientes son inventivas sobre **D1 y D2**.

Por consiguiente, siguiendo los lineamientos dispuestos en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, los indicios de la existencia de nivel inventivo de una solicitud son:

- Problema técnico sin resolver antes de la invención.
- Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.
- Superación de un prejuicio técnico.
- Efecto técnico sorprendente.
- Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias.

Siendo claro que los compuestos de esta solicitud cumplen con lo anterior. En consecuencia, no se explica por qué el Examinador efectúa un análisis en donde él mismo admite diferencias con respecto a los documentos **D1** y **D2** citados como arte anterior, es más, dichos documentos tampoco establecen una mínima indicación de qué modificaciones debería efectuar una persona versada en la materia para poder obtener los compuestos aquí reclamados de acuerdo con el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial.

En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, **como si se tratara de armar un rompecabezas con partes separadas**. En este caso particular, y contrario al análisis del Señor Examinador, como es evidente del análisis detallado del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención, siguiendo los argumentos del Señor Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva (conocido en el ámbito de patentes como ‘análisis hindsight’) una vez conoce la invención aquí reclamada.

Adicionalmente, no es posible prever los compuestos de esta solicitud con sus características, a partir de la lectura del arte anterior citado, ya que **las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención y que además se encuentra soportado por la memoria descriptiva**. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos, su ventaja técnica frente al arte previo citado, la cual en el ámbito técnico de la presente solicitud es imprescindible y esencial al momento del desarrollo del método reclamado.

Por otro lado, vale la pena mencionar que la Guía de la SIC establece que en la etapa de evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia “consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma estipulada por la solicitud”.

Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, ***no se trata de encontrar en el arte previo una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios,*** sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada. Lo anterior, no ocurre en el presente caso por tres razones: **i)** los compuestos ahora reclamados comprenden características no divulgadas por **D1 y D2**, **ii)** **D1 y D2** no revelan ninguno de los compuestos aquí definidos y su combinación de enseñanzas no podría resultar en los compuestos reclamados ya que éstos documentos se dirigen a funciones distintas, y **iii)** suponiendo que una persona versada en la materia decidiera tomar a **D1** como documento del estado del arte más cercano a esta solicitud, **D2** no remedia las falencias y vacíos conceptuales de **D1** y en consecuencia un versado en la materia no podría obtener los compuestos de fórmula (I) de esta solicitud de la combinación de estos documentos.

Por otro lado, respecto al documento **D3**, este documento enseña composiciones de LNP y métodos para la administración de componentes de edición de genes CRISPR/Cas, tal como se encuentra en el párrafo [6] de **D3**. Adicionalmente, todos los lípidos descritos en **D3** tienen grupos de cabeza acíclicos, por lo cual, este documento no enseña ni sugiere **lípidos que tengan un grupo de cabeza cíclico** y no proporciona ninguna guía con respecto a lípidos

con un grupo de cabeza cíclico, y mucho menos **un lípido que contiene tanto un grupo de cabeza cíclico como un doble enlace en las colas de lípidos**, tal como se reivindica en las nuevas reivindicaciones 1 y 38 de la presente solicitud. En consecuencia, y como lo reconoce el Examinador, **D3** no especifica uno de los lípidos que comprende la composición de la reivindicación 51 (nueva reivindicación 38), sin embargo, el Examinador afirma que “*D3 ya divulga que el lípido CCD puede ser un equivalente al lípido C, (Descripción, pág. 42, párr. [126]). Además, el lípido C es estructuralmente cercano a los lípidos divulgados por la solicitud y como se mencionó previamente dichos lípidos no son inventivos*”, y por lo cual no hay ningún efecto sorprendente entre la composición reivindicada en la solicitud y la composición divulgada en **D3**.

Frente a la anterior afirmación expresamos nuestro total desconcierto ya que si el documento **D3 no especifica uno de los lípidos que comprende la composición**, cómo es posible que un experto en la materia hubiese llegado de forma obvia a la presente invención sólo por sugerir **lípidos estructuralmente cercanos a los lípidos reivindicados**, tal como lo revelado en el documento **D3**, pero sin demostrar que son equivalentes o similares a los reivindicados en la presente invención?. Recordemos que en un juicioso análisis de nivel inventivo debería existir un segundo documento que complementa las enseñanzas del arte previo más cercano de tal manera que un versado en la materia pueda llegar a la invención de forma obvia. Esto es completamente claro en el método problema-solución como se evidencia en el siguiente extracto:

- *Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia*

*“Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que **indicaría** (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, **cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano** para resolver el problema, de la forma reivindicada, **sin realizar una actividad inventiva**” (negrilla fuera de texto).*

Siguiendo con las enseñanzas del anterior extracto del *método problema-solución*, se esperaría que el segundo documento del arte previo, en este caso el mismo documento **D3**, le sugiriera al versado en la materia alguno de los lípidos que comprende la composición y de esta forma concluir la falta de obviedad de la invención. Sin embargo, dado que en ninguna parte del documento **D3** se especifica uno de los lípidos que comprende la composición, es claro que un versado en la materia jamás habría llegado de forma obvia a la invención tal como se reivindica en la nueva reivindicación 38.

Ahora, si bien el documento **D3** es completamente silencioso en cuanto a los lípidos comprendidos en la composición reivindicada, el examinador concluye lo siguiente en el Oficio No. 21285:

“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un lípido equivalente al lípido C de D3 en las composiciones que este mismo documento divulga, para así llegar al objeto de la reivindicación 51. Por lo cual se considera obvia”. (negrilla y subrayado fuera de texto).

En cuanto a las anteriores conclusiones, expresamos nuestro desconcierto ya que consideramos que esta es una aproximación muy débil y simplista del examinador y no corresponde a un análisis juicioso de nivel inventivo.

En este sentido, los estándares válidos en un correcto de nivel inventivo precisamente impiden que el examinador asuma una “*apreciación personal*” y que dicho examen se base únicamente en las enseñanzas propias del arte previo tal como se define en el siguiente extracto del instructivo de patentabilidad.

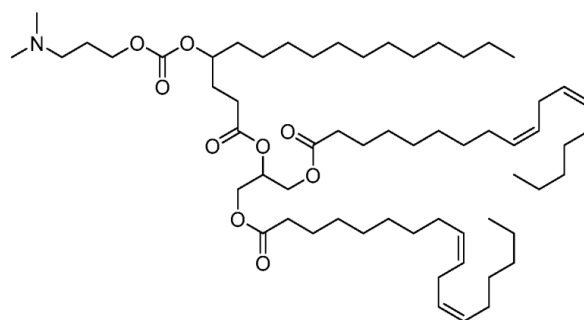
*“El examinador **no debe basarse en apreciaciones personales**, toda objeción referente a falta de nivel inventivo **debe probarse con documentos del estado de la técnica**. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica. El método para examinar el Nivel Inventivo será el método problema solución”.*

“El examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y el examen de cómo las divulgaciones previas inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna”. (negrilla y subrayado fuera de texto).

En vista de las anteriores enseñanzas del instructivo de patentabilidad, es claro que el examinador debió basarse únicamente en las enseñanzas del arte previo para probar la supuesta falta de nivel inventivo y no en simples apreciaciones personales al definir la obviedad de la invención recurriendo al argumento de “D3 ya divulga que el lípido CCD **puede ser un equivalente** al lípido C, (Descripción, pág. 42, párr. [126]). Además, el lípido C es **estructuralmente cercano** a los lípidos divulgados por la solicitud” y “en consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un lípido equivalente al lípido C de D3 en las composiciones que este mismo documento divulga”.

Adicionalmente, más allá de exigir resultados técnicos sorprendentes, es claro que en un correcto análisis de nivel inventivo debe evaluarse si una invención **resulta obvia o no** en vista de las enseñanzas del arte previo y este es el principal estándar bajo el cual debe evaluarse el nivel inventivo de una invención. Por lo tanto, dado que **D3** no revela ni sugiere específicamente uno de los lípidos que comprende la composición reivindicada, un versado en la materia jamás habría llegado **de forma obvia** a la presente invención. Hasta aquí, este debió haber sido el estándar utilizado en el examen de nivel inventivo de la invención y el cual correspondía a **determinar la obviedad o no** de la invención reivindicada en vista de las enseñanzas propias del arte previo **D3**.

En este orden de ideas, **D3** enseña composiciones de LNP y métodos para la administración de componentes de edición de genes CRISPR/Cas, tal como se encuentra en el párrafo [6] de **D3**. Adicionalmente, todos los lípidos descritos en **D3** tienen grupos de cabeza **acíclicos**, por lo cual, este documento no enseña ni sugiere **lípidos que tengan un grupo de cabeza cíclico** y no proporciona ninguna guía con respecto a lípidos con un grupo de cabeza **cíclico**, y mucho menos **un lípido que contiene tanto un grupo de cabeza cíclico como un doble enlace en las colas de lípidos**, tal como se reivindica en las nuevas reivindicaciones 1 y 38 de la presente solicitud. El lípido de **D3** citado por el examinador presenta el siguiente patrón estructural en donde se observa claramente que tiene un grupo de cabeza acíclico.



Esta es una enorme diferencia que su despacho pasa por alto con respecto a **D3** y no basta con decir que los lípidos de D3 son estructuralmente cercanos a la invención (*cuando no lo son*) para concluir la supuesta falta de obviedad de la invención. Es claro que un versado en la materia en vista de las enseñanzas de **D3** habría optado por mantener los lípidos con grupos de cabeza **acíclicos** para mantener la actividad allí descrita (*como el lípido C de la reivindicación 86 de D3 citado en el oficio técnico*) y por lo tanto **no habría cambiado** dicho patrón estructural de **D3** por el patrón que se reivindica en la presente invención en donde el grupo de cabeza es **cíclico** como se expresa en la reivindicación 1 (*R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y R¹ forman un anillo de 4 miembros, de 5 miembros, o de 6 miembros*).

De esta forma, hacemos nuevamente énfasis en que **D3** no describe composiciones con los lípidos que comprenden la composición reivindicada, ni mucho menos ofrece una sugerencia de por qué una persona versada en la materia **habría realizado dichas modificaciones estructurales cambiando un patrón de sustitución acíclico como el de D3 por un patrón de sustitución cíclico como el reivindicado**, por lo cual, la materia reclamada por esta invención difiere de gran manera con aquella divulgada por el documento citado.

Por esta razón, teniendo en cuenta que el estándar para determinar la obviedad de una invención se basa en determinar si habría sido obvio para un versado en la materia combinar las enseñanzas del arte previo de forma obvia, es claro que no era obvio llegar al compuesto reivindicado en vista de las **diferencias estructurales sustanciales** entre el compuesto reivindicado y aquel descrito en **D3**.

Ahora bien, aun sumiendo que deba demostrarse un efecto técnico como estándar adicional en el examen de nivel inventivo (*que no lo es cuando no se ha determinado la supuesta obviedad de la invención*), deseamos resaltar nuevamente que si hay un efecto sorprendente tal como se argumentó previamente en donde se demostró que los datos de edición génica de

la presente solicitud muestran que los compuestos con el grupo de cabeza **cíclico** reivindicado proporcionan una mayor eficiencia de edición en comparación con compuestos estructuralmente idénticos que difieren sólo en la naturaleza **acíclica** del grupo de cabeza, por ejemplo, el compuesto 36, que tiene un grupo de cabeza **cíclico**, es casi **3 veces más eficiente** que el compuesto 32, que es estructuralmente idéntico al compuesto 36 excepto por el grupo de cabeza **acíclico** (30,0% frente a 11,6%, como se observa en la Tabla 3).

Por otra parte, deseamos enfatizar también que a diferencia de lo expuesto en el oficio técnico la antigua reivindicación **51** (nueva **38**) **no es** una reivindicación independiente, sino que es una reivindicación **dependiente** y por lo tanto es inventiva si el compuesto de la reivindicación **1** es inventivo. De hecho, la reivindicación **38** dice lo siguiente:

38. Una composición que comprende un componente de lípido, en el que el componente de lípido **comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.**

Por lo tanto, consideramos que no tiene sentido hacer un examen de nivel inventivo a una reivindicación dependiente.

Por otro lado, **D3** tampoco cura las deficiencias de los documentos **D1** y **D2** mencionados en el estudio de la reivindicación 1, por lo cual un experto en la materia no habría encontrado motivación en las enseñanzas de **D3** para modificar sus enseñanzas o las enseñanzas de **D1** o **D2** para llegar al objeto del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, implica una actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del

privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

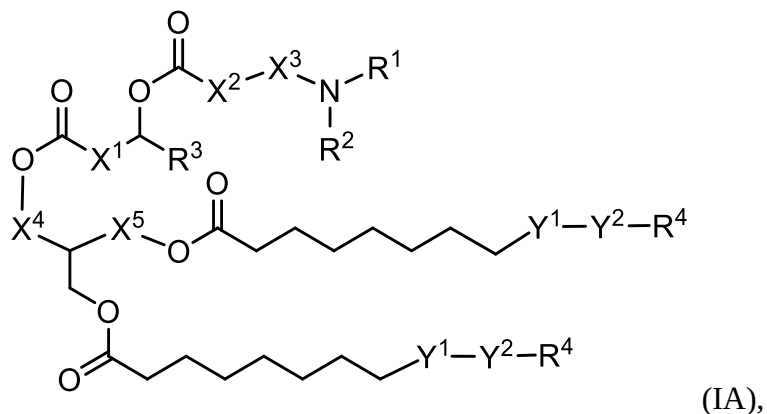
C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41



REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de la Fórmula IA o una sal del mismo:



en el que, independientemente para cada aparición,

X¹ es alquileno C₁₋₃ o ,

X² se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace;

X³ es alquileno C₂₋₄;

X⁴ es alquileno C₁ o un enlace;

X⁵ es alquileno C₁ o un enlace;

R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y R¹ forman un anillo de 4 miembros, de 5 miembros, o de 6 miembros;

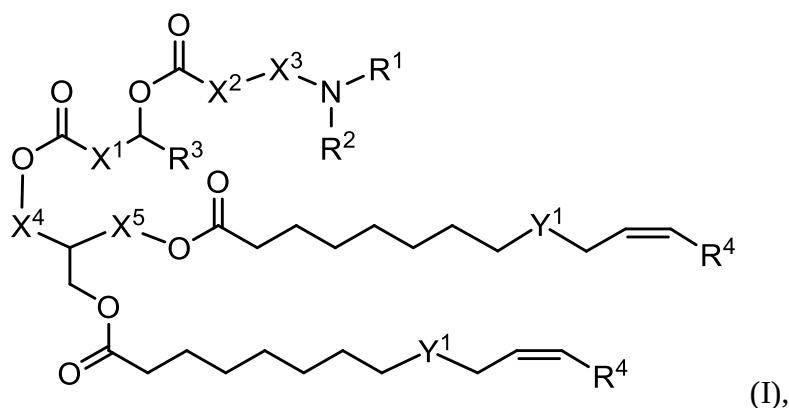
$$Y^1 \text{ es-CH=CH-};$$

Y² se selecciona de -CH₂-CH=CH- y alquileo C₃-C₄;

R³ se selecciona de H, cicloalquilo C₅₋₇, alqueno C₈₋₁₀, y alquilo C₃₋₁₈; y

R⁴ es alquilo C₄₋₈.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo:



en el que, independientemente para cada ocurrencia,

X¹ es alquileo C₂₋₃,

X² se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace;

X³ es alquileo C₂₋₄,

X⁴ es alquileo C₁ o un enlace;

X⁵ es alquileo C₁ o un enlace;

R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y R¹ forman un anillo de 5 miembros o 6 miembros;

Y¹ es-CH=CH-;

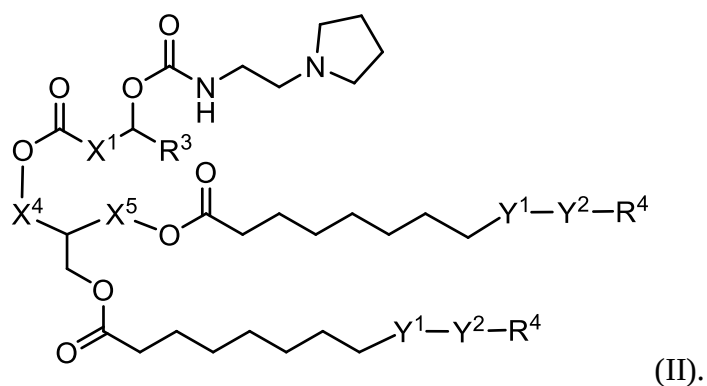
R³ se selecciona de H, cicloalquilo C₅₋₇, y alquilo C₃₋₁₈; y

R⁴ es alquilo C₄₋₇.

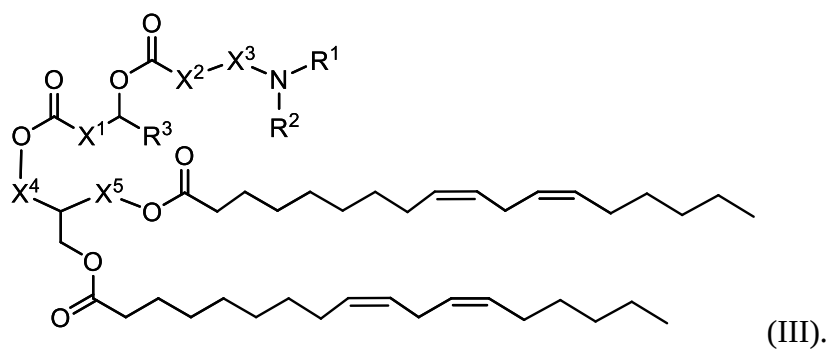
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que X¹ es alquileo C₂.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X¹ es alquileo C₁.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que X¹ es alquileo C₃ lineal.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que X¹ es alquileo C₃ ramificado.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X² es NH.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X² es O.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X² es NMe.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X² es un enlace.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^3 es alquileno C_{2-3} .
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que X^3 es alquileno C_{3-4} .
13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 4 miembros.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 5 miembros.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 6 miembros.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{8-16} lineal.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{7-12} lineal.
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{7-9} lineal.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^3 es alquilo C_{3-6} lineal.
20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^3 es alquilo C_{6-10} ramificado.
21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^3 es cicloalquilo C_{5-7} .
22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que R^3 es cicloalquilo C_6 .

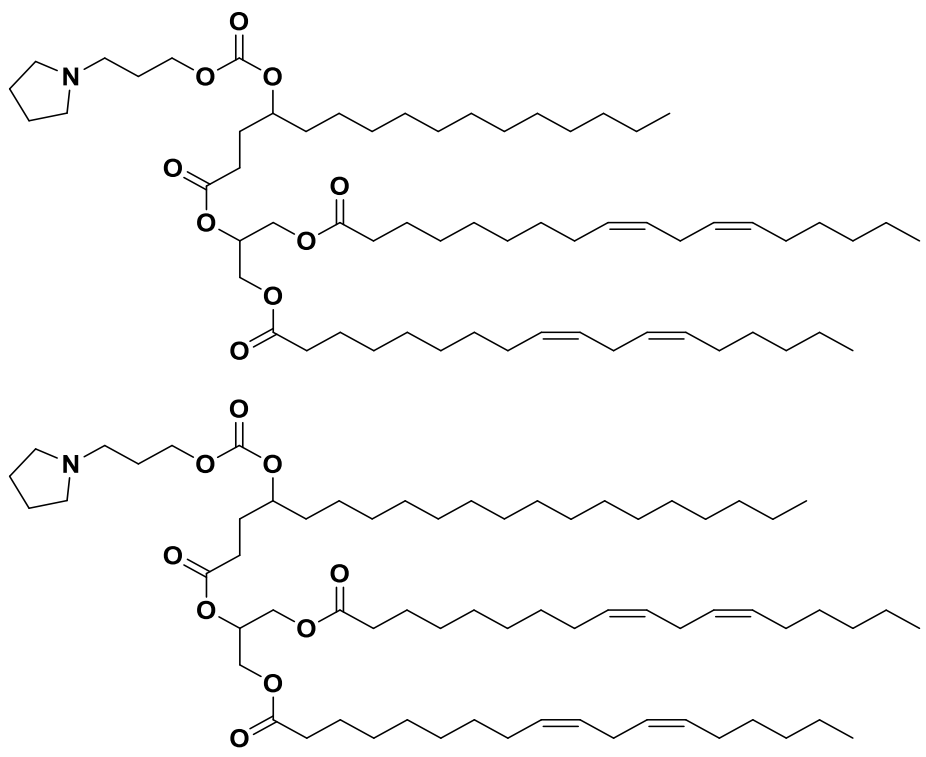
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^3 es alquenoilo C_8 -10.
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^3 es H.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^4 es alquilo C_{5-6} lineal.
26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^4 es un enlace.
27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^5 es alquileno C_1 .
28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y^2-R^4 es - $CH_2-CH=CH-R^4$.
29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que Y^2 es alquileno C_3 lineal.
30. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal del mismo:

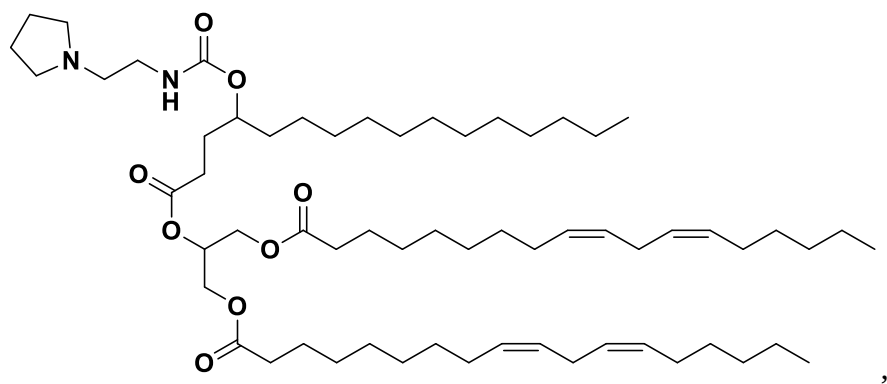
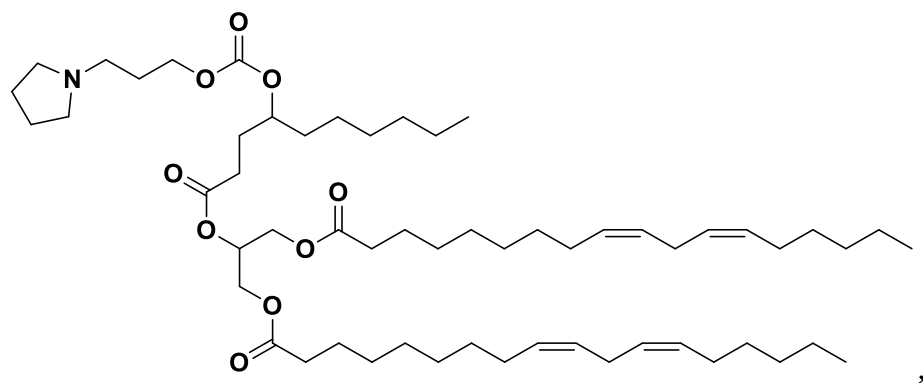
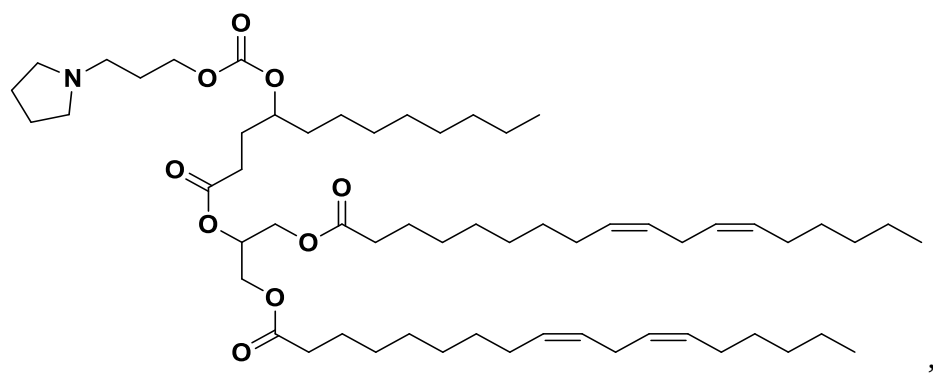
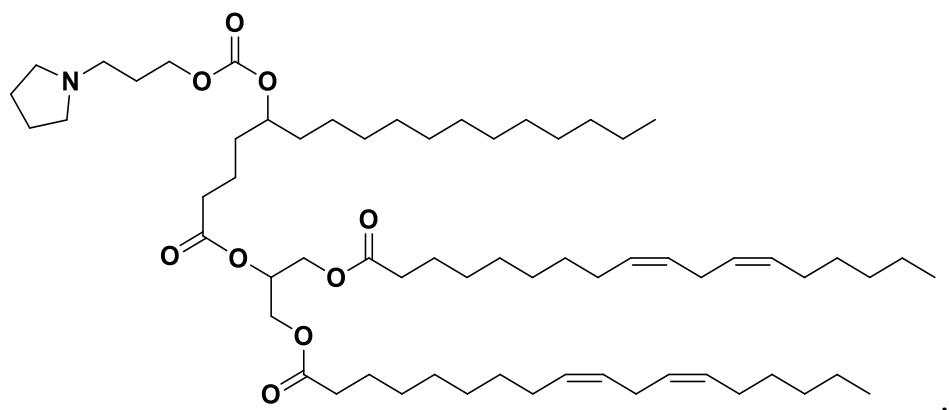


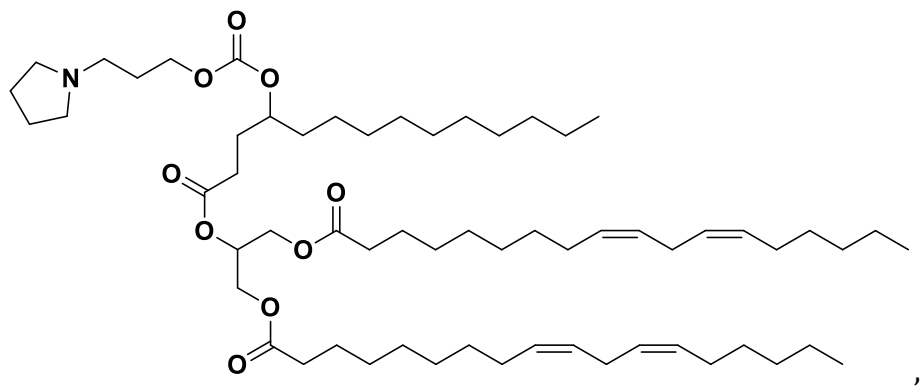
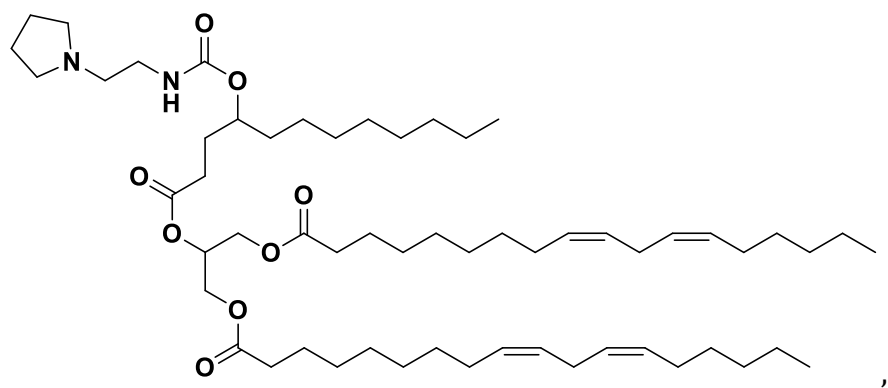
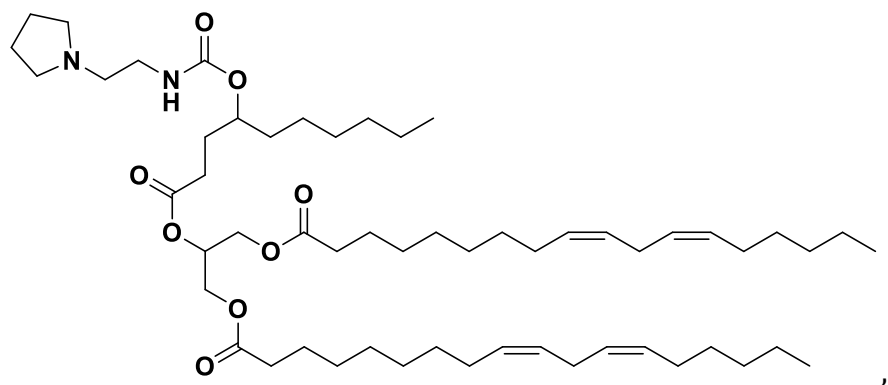
31. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal del mismo:

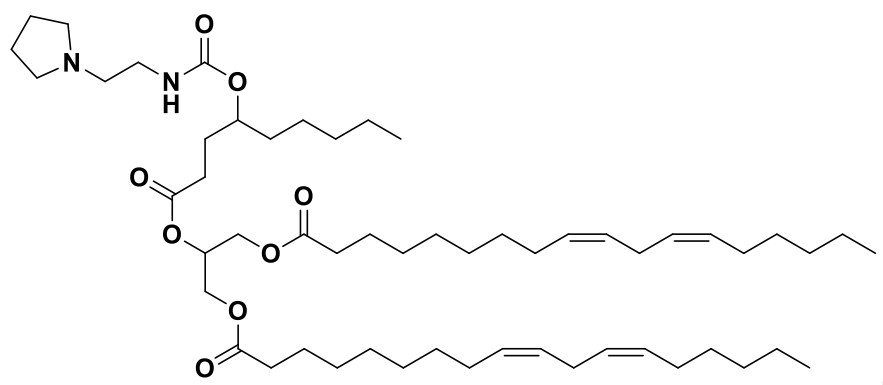
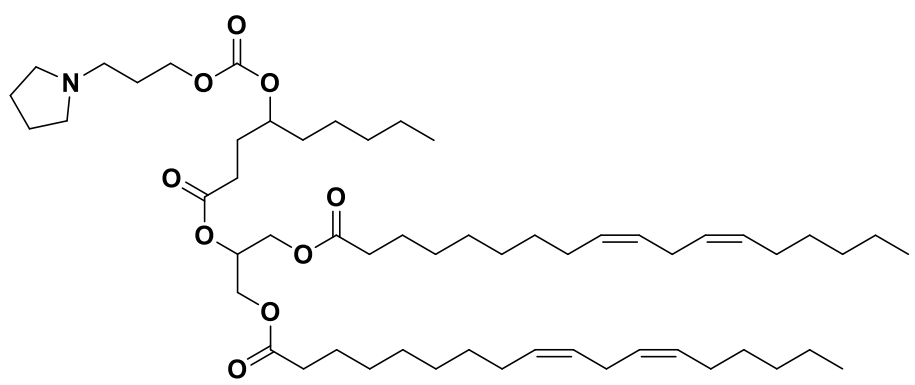
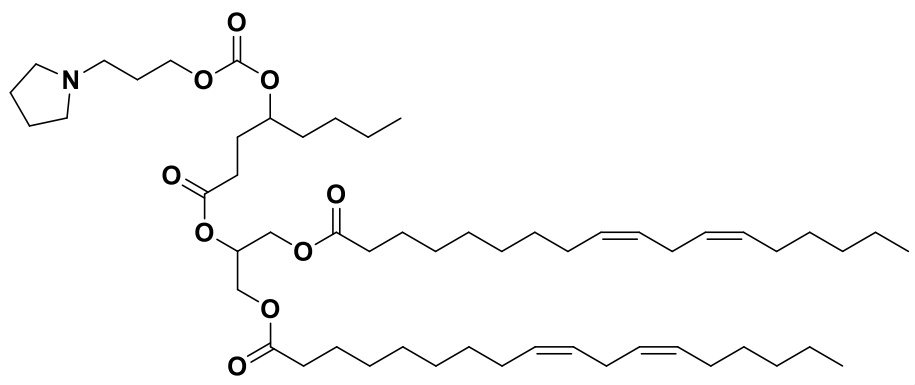


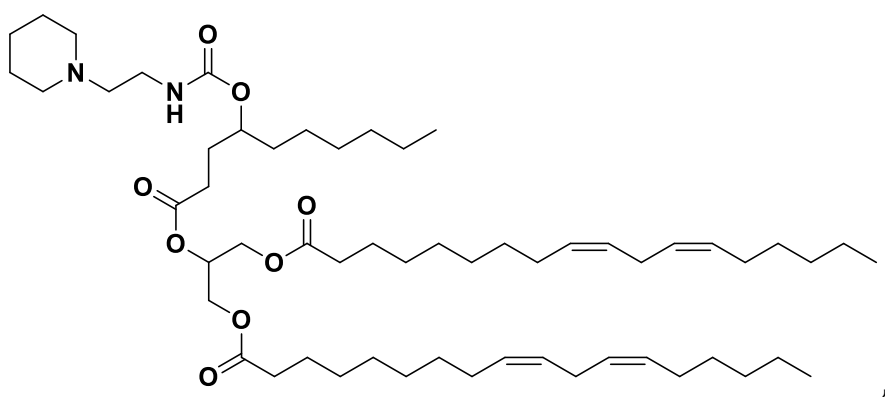
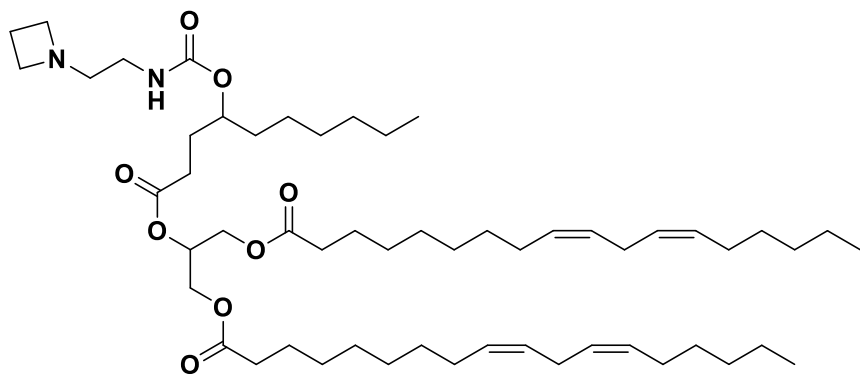
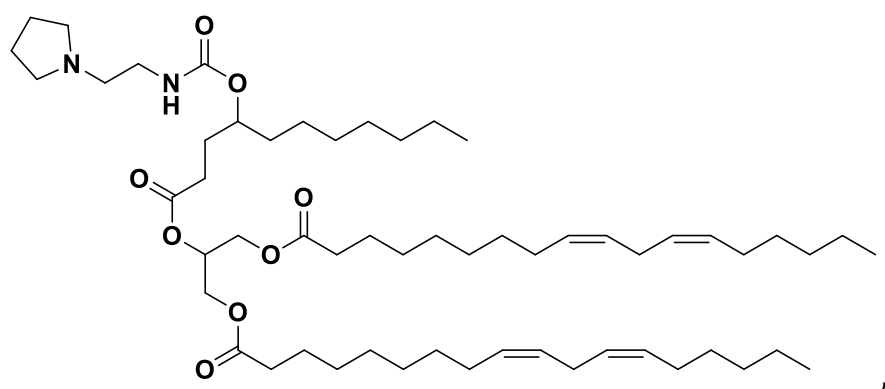
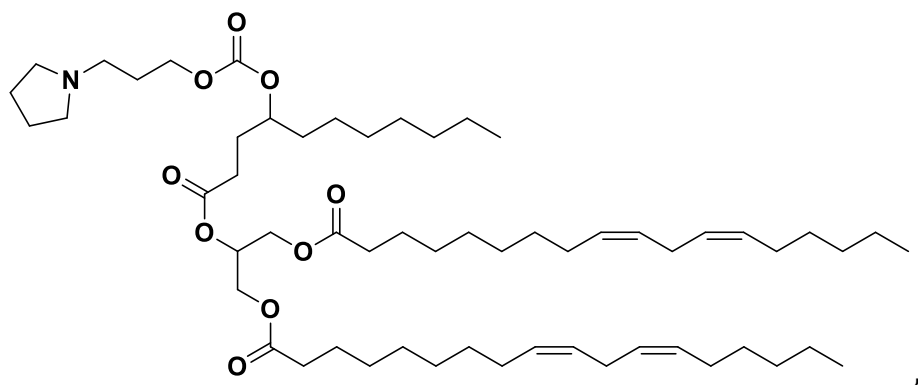
32. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

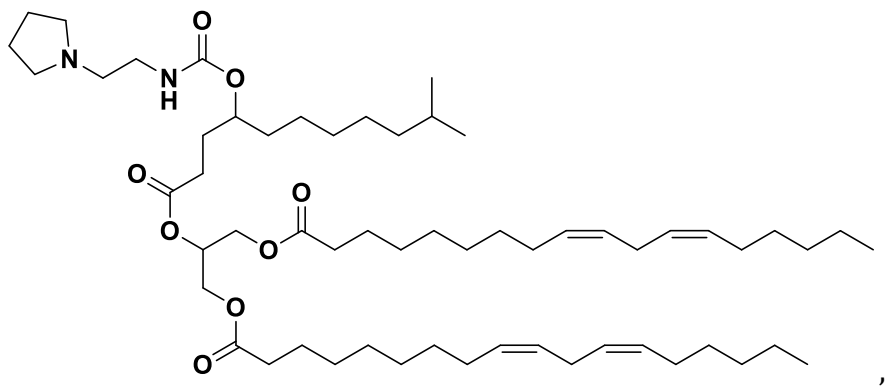
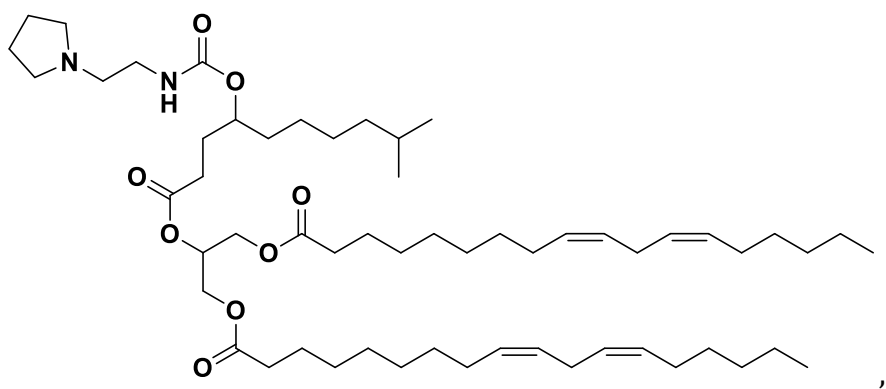
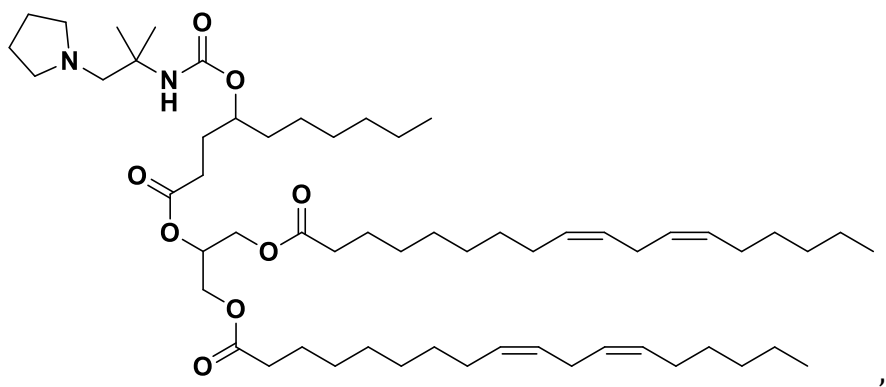


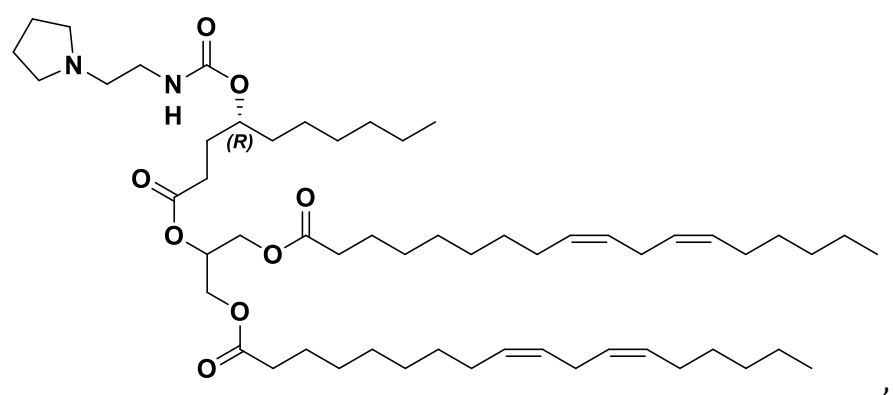
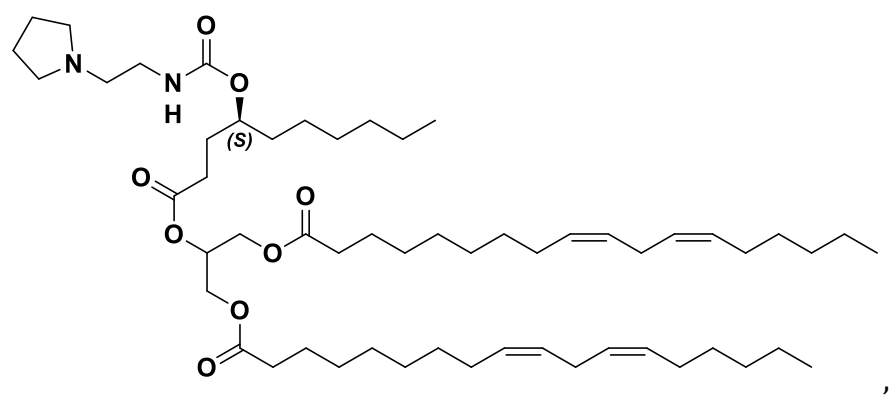
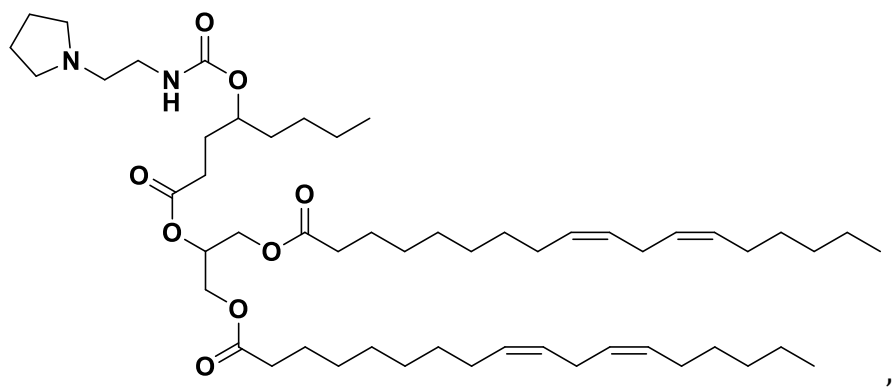


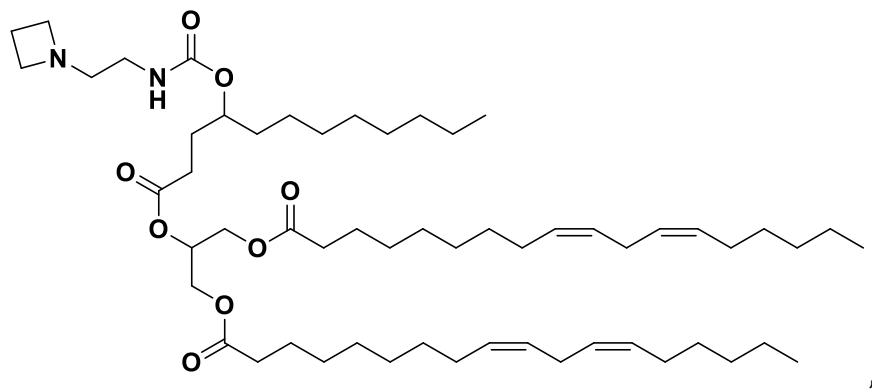




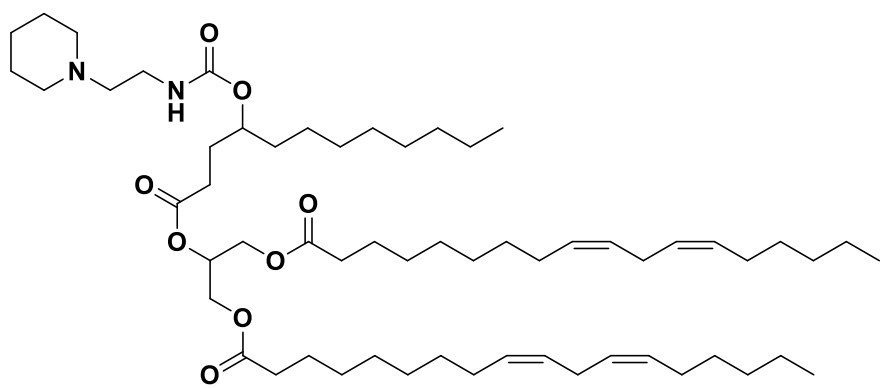




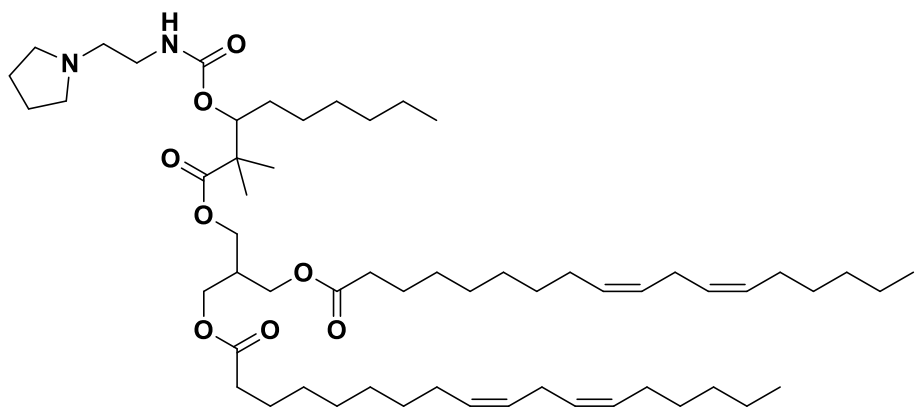




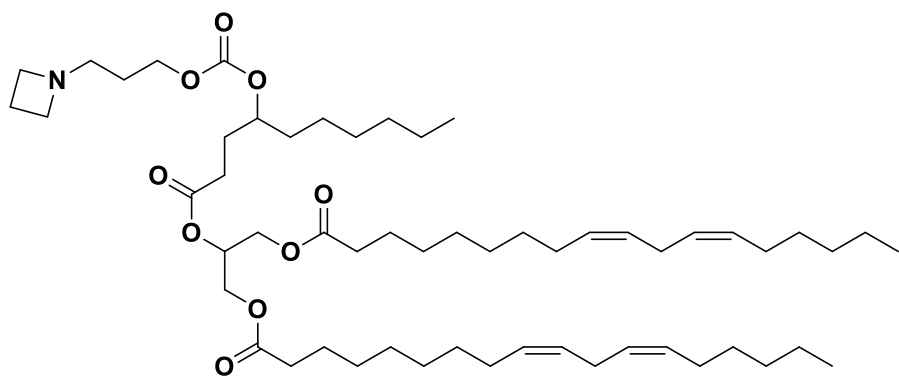
,



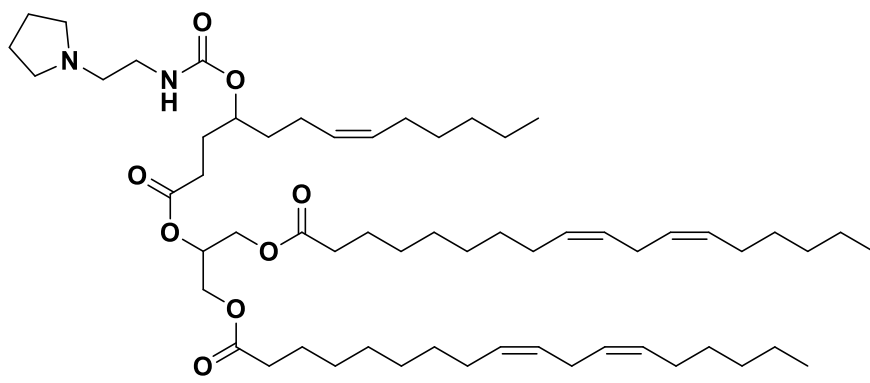
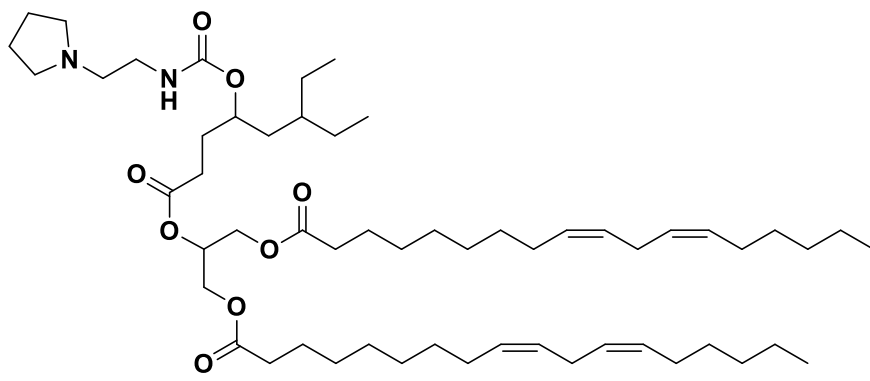
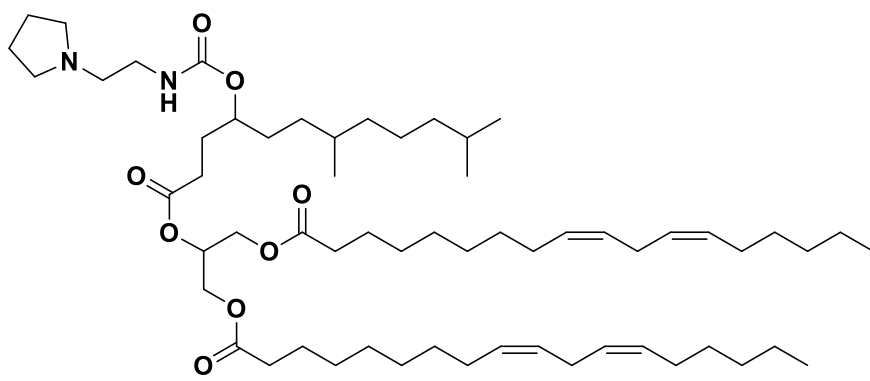
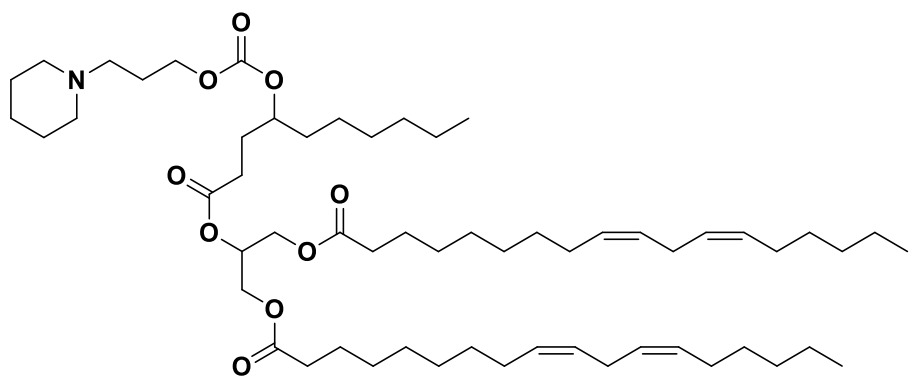
,

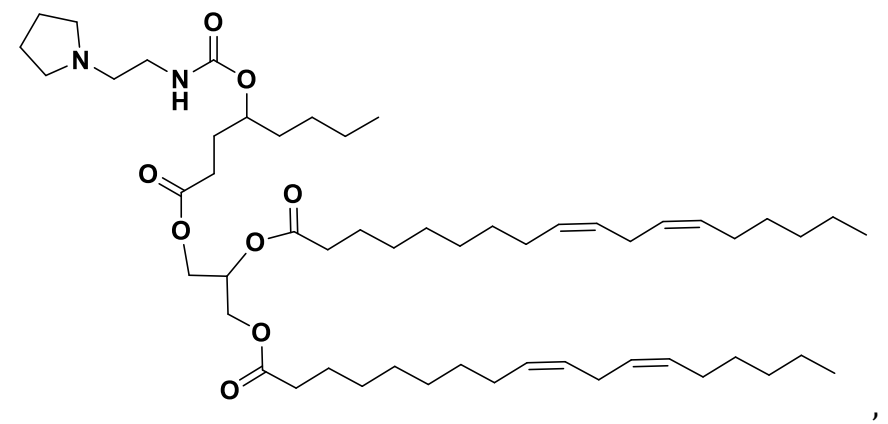
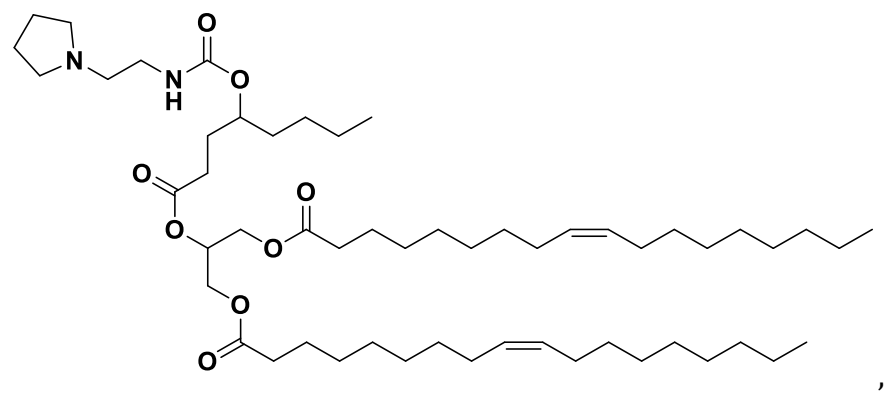
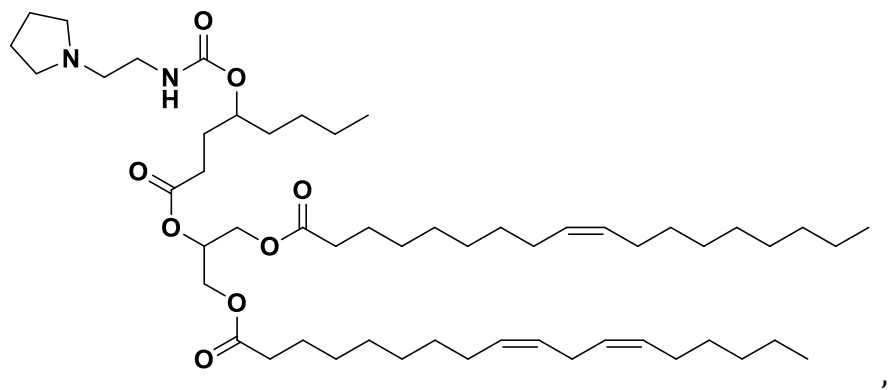


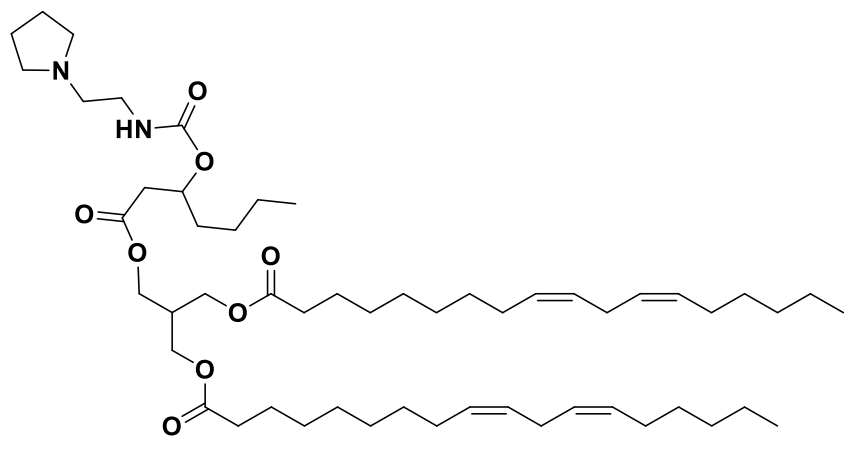
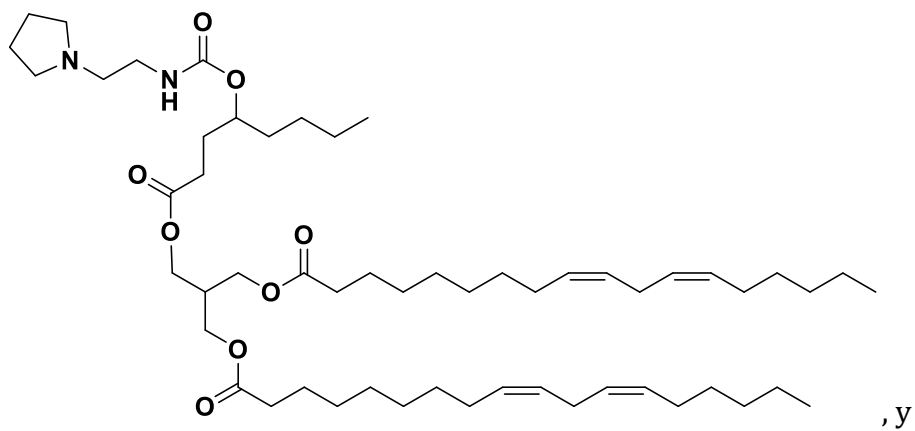
,



,

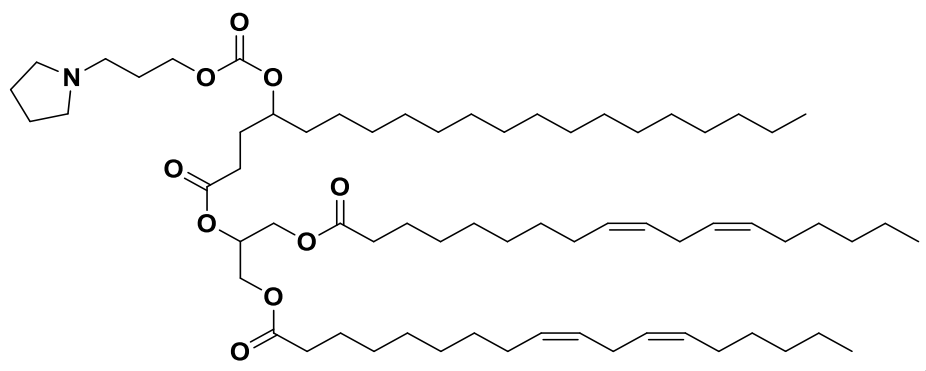


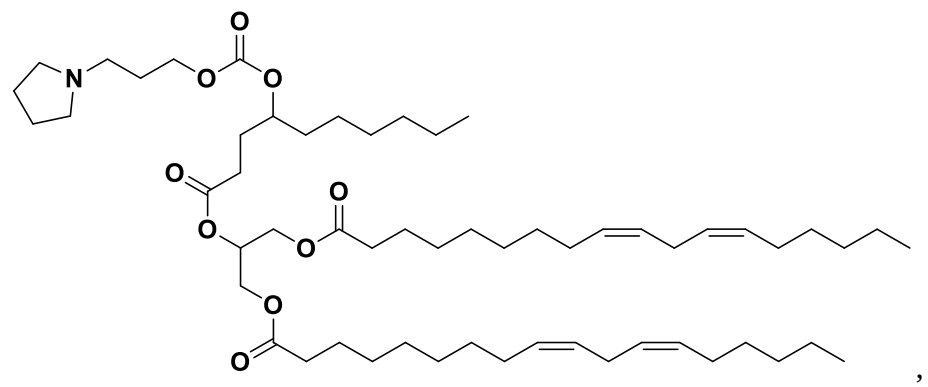
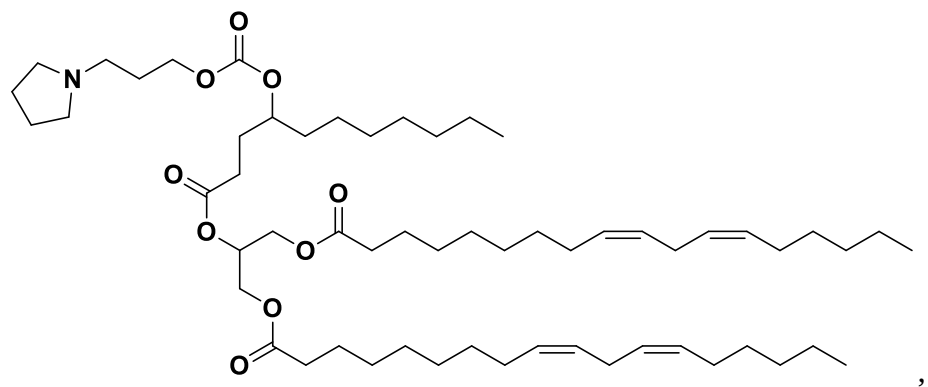
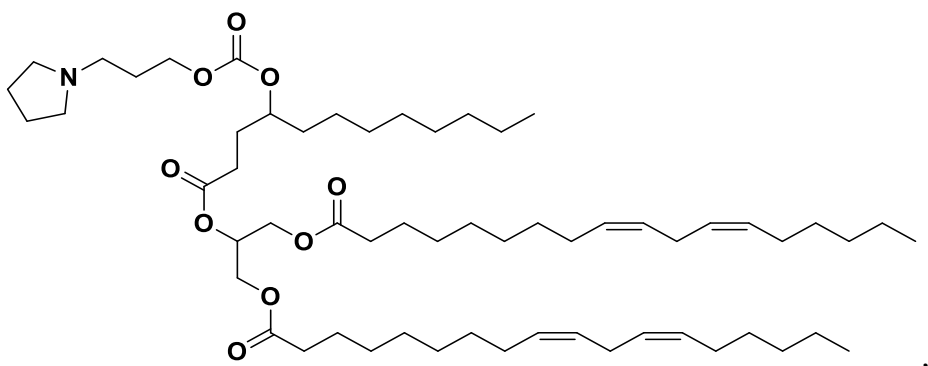
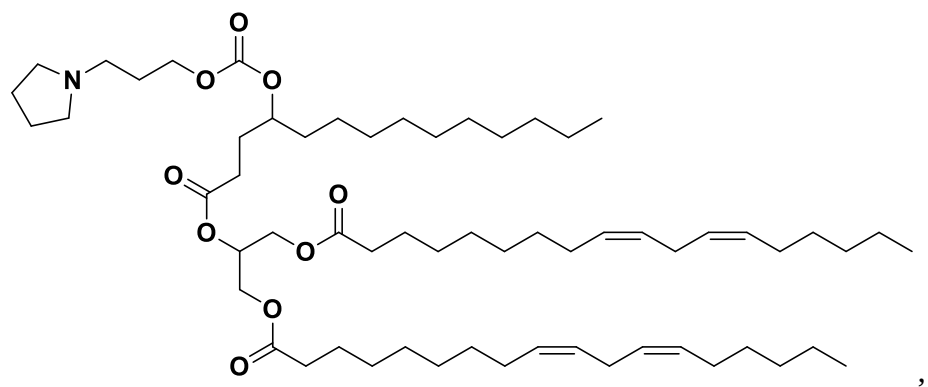


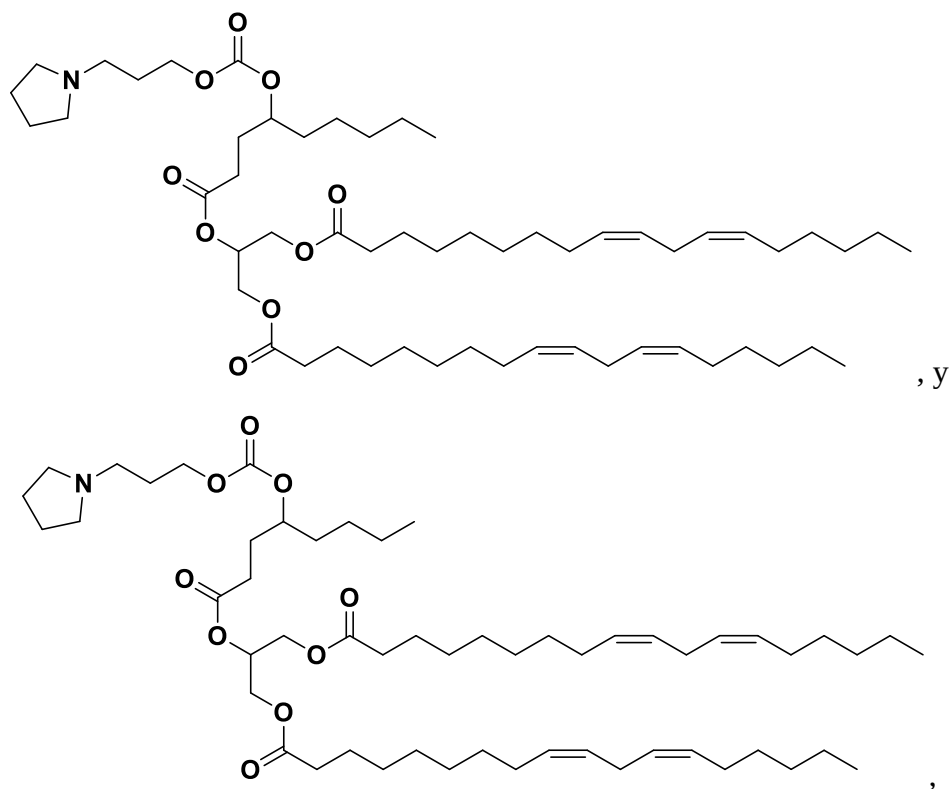


o una sal de los mismos

33. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de







o una sal de los mismos.

34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.
35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el pKa de la forma protonada del compuesto es desde 5,1 hasta 8,0.
36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el pKa de la forma protonada del compuesto es desde 5,6 hasta 7,2.
37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el pKa del compuesto es desde 5,7 hasta 6,5.
38. Una composición que comprende un componente de lípido, en el que el componente de lípido comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
39. La composición de la reivindicación 38, en la que el componente de lípido incluye 50% en peso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37.

40. La composición de la reivindicación 38 o 39, en la que la composición es una composición de nanopartículas de lípidos (LNP).
41. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38-40, en la que el componente de lípido comprende un lípido auxiliar y un lípido de PEG.
42. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38-41, en la que el componente de lípido comprende un lípido auxiliar, un lípido de PEG, y un lípido neutro.
43. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38-42, que comprende adicionalmente un crioprotector.
44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38-43, que comprende adicionalmente un buffer.
45. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38-44, en la que la composición comprende adicionalmente un componente acuoso que comprende un agente biológicamente activo.
46. La composición de la reivindicación 45, en la que el agente biológicamente activo comprende un polipéptido.
47. La composición de la reivindicación 45, en la que el agente biológicamente activo comprende un ácido nucleico.
48. La composición de la reivindicación 47, en la que el ácido nucleico comprende ARN.
49. La composición de la reivindicación 47 o 48, en la que la composición tiene una relación N/P de 3-10.
50. La composición de la reivindicación 49, en la que la relación N/P es 6 ± 1 .
51. La composición de la reivindicación 49, en la que la relación N/P es $6 \pm 0,5$.
52. La composición de la reivindicación 49, en la que la relación N/P es 6.

53. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38-52, que comprende un componente de ARN, en la que el componente de ARN comprende un ARNm.
54. La composición de la reivindicación 53, en la que el componente de ARN comprende una secuencia que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como un ARNm de nucleasa Cas.
55. La composición de la reivindicación 53 o 54, en la que el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas de Clase 2.
56. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 53-55, en la que el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas9.
57. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 53-56, en la que el componente de ARN comprende un ARN modificado.
58. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 53-57, en la que el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas de Clase 2 y un ARNg.
59. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 53-57, en la que el componente de ARN comprende adicionalmente un ácido nucleico de ARNg.
60. La composición de la reivindicación 59, en la que el ácido nucleico de ARNg es o codifica un ARN de guía doble (ARNgd).
61. La composición de la reivindicación 59, en la que el ácido nucleico de ARNg es o codifica un ARN de guía único (ARNgu).
62. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 59-61, en la que el ácido nucleico de ARNg es un ARNg modificado.
63. La composición de la reivindicación 62, en la que el ARNg modificado comprende una modificación en uno, dos, tres, cuatro, o cinco de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'.

64. La composición de las reivindicaciones 62 o 63, en la que el ARNg modificado comprende una modificación en uno, dos, tres, cuatro, o cinco de los cinco últimos nucleótidos en un extremo 3'.
65. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 45-64, que comprende adicionalmente al menos un ácido nucleico molde.
66. Un método *in vitro* de edición de genes, que comprende poner en contacto una célula con una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38-65.
67. Un método *in vitro* para escindir un ADN, que comprende poner en contacto una célula con una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38-66.
68. El método de la reivindicación 67, en el que la etapa de poner en contacto resulta en una muesca de ADN monocatenario.
69. El método de la reivindicación 67, en el que la etapa de poner en contacto resulta en una ruptura del ADN bicatenario.
70. El método de la reivindicación 67, en el que la composición comprende un ARNm de Cas de Clase 2 y un ácido nucleico de ARNg.
71. El método de la reivindicación 67 o 70, que comprende adicionalmente introducir al menos un ácido nucleico molde en la célula.
72. El método de la reivindicación 71, que comprende poner en contacto la célula con una composición que comprende un ácido nucleico molde.
73. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 67-72, en el que el método comprende administrar la composición a una célula.
74. El método de la reivindicación 73, en el que la célula es una célula eucariota.
75. El método de la reivindicación 66, en el que el método comprende administrar el ARNm formulado en una primera composición de LNP y una segunda composición de LNP que

comprende uno o más de un ARNm, un ARNg, un ácido nucleico de ARNg, y un ácido nucleico molde.

76. El método de la reivindicación 75, en el que la primera y segunda composiciones de LNP se administran de forma simultánea.

77. El método de la reivindicación 75, en el que la primera y segunda composiciones de LNP se administran de forma secuencial.

78. El método de la reivindicación 75, en el que el método comprende administrar el ARNm y el ácido nucleico de ARNg formulado en una composición de LNP única.