

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

Señores
INTELLIA THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “LÍPIDOS CON AMINA MODIFICADOS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/064663.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de diciembre de 2019.
PRIORIDAD: US, 62/775,783, 05 de diciembre 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 10 de mayo de 2024 bajo el número NC2021/0008838, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar composiciones para administrar la proteína y componentes de ácido nucleico de CRISPR/Cas a una célula, tal como una célula en un paciente. En particular, son de particular interés las composiciones para administrar ARNm que codifica el componente de la proteína CRISPR y para administrar ARN guías de CRISPR.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea lípidos que contienen amina que son útiles para la formulación de composiciones con nanopartículas lipídicas (LNP), una composición que comprende cualquiera de los anteriores lípidos y un método de edición génica, que comprende poner en contacto una célula con una LNP.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 10 de mayo de 2024 bajo el radicado N° NC2021/0008838.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 66 a 78 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que aunque el preámbulo de estas reivindicaciones reclame un “método *in vitro*”, estas básicamente están reclamando el uso de la composición sobre una célula. Estas

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

reivindicaciones describen métodos que comprenden “*poner en contacto una célula con una composición*”, lo cual esencialmente implica el uso de la composición descrita en las reivindicaciones anteriores para un propósito específico. Esto se considera un uso de un producto y no una invención de producto o de procedimiento.

Además, las reivindicaciones 66 a 78 podrían incluso considerarse un método de tratamiento, ya que involucran la manipulación de células mediante la aplicación de composiciones específicas, como el ARNm de Cas de Clase 2 y ácidos nucleicos de ARNg. Estos métodos están descritos de tal manera que podrían ser fácilmente trasladados a un contexto *in vivo* para tratamientos terapéuticos.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

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

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0008838 el 10 de mayo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “LÍPIDOS CON AMINA MODIFICADOS PARA LA FORMULACIÓN DE NANOPARTÍCULAS QUE CONTIENEN LOS COMPONENTES DE ÁCIDO NUCLEICO DE CRISPR/CAS”.

5.2. Reivindicaciones

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

“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 35 a 37 se refieren únicamente a la siguiente frase “(...) el que el pKa de la forma protonada del compuesto es desde (...) hasta (...)”, 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. Estas reivindicaciones no definen al compuesto por sus características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, sino que describen un parámetro que puede ser logrado por múltiples composiciones distintas. Se sugiere reemplazar las definiciones basadas en el pKa por descripciones que incluyan las estructuras químicas, los grupos funcionales y otros parámetros técnicos que caracterizan al compuesto y que resultan en los valores de pKa indicados.

Esta oficina informa que, la reivindicación 38 no es clara, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de esta reivindicación, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear esta reivindicación y sus dependientes, de manera que la reivindicación 38 incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 41 a 48, 53, 57, 59, 62 y 65 no son concisas porque las definiciones de por ejemplo, “un lípido auxiliar”, “un lípido de PEG”, “un lípido neutro”, “crioprotector”, “buffer”, “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.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 54, 60 y 61 se refiere únicamente a las siguientes frases: “(...) 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” (Reiv. 54) “(...) ARNg es o codifica un ARN de guía doble (...)” (Reiv. 60 y 61), 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. El problema con estas reivindicaciones es que se centran en lo que la secuencia de ARN debe hacer (codificar un agente de unión a ADN o un ARN de guía), en lugar de especificar las características técnicas esenciales, como la secuencia de nucleótidos que efectivamente logra ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 05 de diciembre 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	WO2015/095346	“Lipids and lipid compositions for the delivery of active agents”	25 de junio de 2015
D3	WO2017/173054	“Lipid nanoparticle formulations for CRISPR/cas components”	05 de octubre de 2017

D1¹ divulga compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son lípidos catiónicos útiles en la administración de agentes biológicamente activos a células y tejidos (Resumen).

D3² divulga composiciones y métodos basados en nanopartículas lipídicas útiles para la administración de componentes de edición de genes CRISPR/Cas (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.

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/a1/b0/9a/88d40b856449b7/WO2015095346A1.pdf>

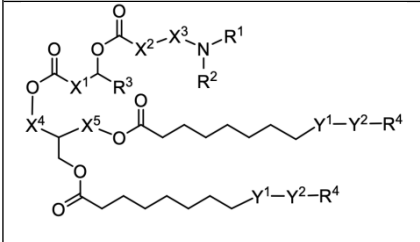
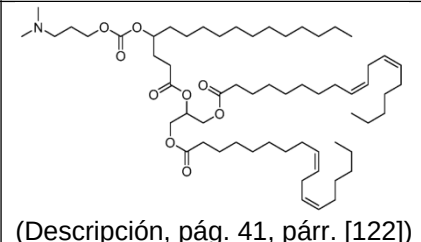
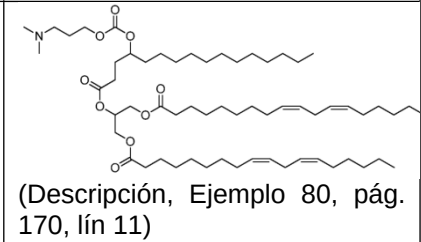
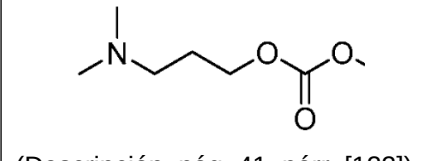
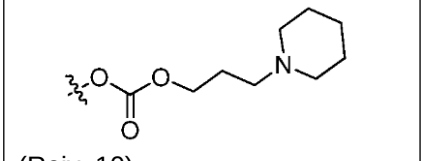
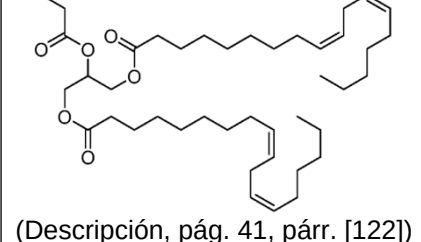
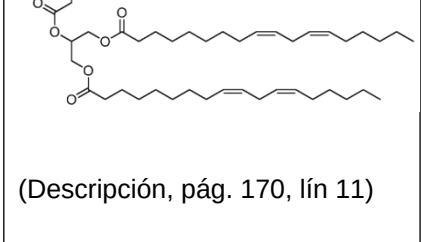
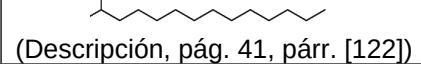
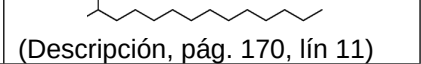
² <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017173054>

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

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 (NC2021/0008838 del 10 de mayo de 2024) refiere a: “Un compuesto de la Fórmula IA o una sal del mismo (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D1
Un compuesto de la Fórmula IA	Un lípido CCD que es el lípido C (Descripción, pág. 41, párr. [122])	Un compuesto de la Fórmula I (Reiv. 1)
	 (Descripción, pág. 41, párr. [122])	 (Descripción, Ejemplo 80, pág. 170, lín 11)
X ¹ es alquileo C ₁₋₃	-CH ₂ -CH ₂ - (Descripción, pág. 41, párr. [122])	-CH ₂ -CH ₂ - (Descripción, pág. 170, lín 11)
X ² se selecciona de O	≈ O (Descripción, pág. 41, párr. [122])	≈ O (Descripción, pág. 170, lín 11)
X ³ es alquileo C ₂₋₄	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - (Descripción, pág. 41, párr. [122])	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - (Descripción, pág. 170, lín 11)
X ⁴ es alquileo C ₁ o un enlace	Enlace (Descripción, pág. 41, párr. [122])	Enlace (Descripción, pág. 170, lín 11)
X ⁵ es alquileo C ₁ o un enlace	-CH ₂ - (Descripción, pág. 41, párr. [122])	-CH ₂ - (Descripción, pág. 170, lín 11)
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	 (Descripción, pág. 41, párr. [122])	 (Reiv. 10)
Y ¹ se selecciona de -CH=CH- Y ² se selecciona de -CH ₂ -CH=CH- R ⁴ es alquilo C ₄₋₈	 (Descripción, pág. 41, párr. [122])	 (Descripción, pág. 170, lín 11)
R ³ se selecciona de H, alquilo C ₃₋₁₈	 (Descripción, pág. 41, párr. [122])	 (Descripción, pág. 170, lín 11)

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un lípido CCD, cómo el lípido C el cual se usa para al encapsulación y para escape endosómico en formulaciones de nanopartículas en las que la carga incluye un ARNm que codifica una nucleasa Cas, como Cas9, y un ARN guía o un ácido nucleico que codifica un ARN guía (Descripción, pág. 48-49, párr. [140]) para facilitar el transporte al interior de la célula (Descripción, pág. 15, párr. [68]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto lipídico divulgado en D3, consiste en que el compuesto en la solicitud tiene un grupo R² que forma un anillo de 4, 5 o 6 miembros con R¹, para así formar una amina cíclica.



Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

El efecto que se logra al incluir específicamente lípidos con cabezas de amina cíclica es que se mejora la eficacia en la entrega de ácidos nucleicos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos lipídicos divulgados en D3 para proporcionar lípidos que mejoren la eficacia en la entrega de ácidos nucleicos?

Sin embargo, el incluir lípidos con lípidos con cabezas de amina cíclica y colas insaturadas para mejorar la eficacia en la entrega de ácidos nucleicos, ya está divulgado en D1 que se refiere a un almacén de lípidos catiónicos que demuestra una eficacia mejorada junto con una toxicidad más baja (índice terapéutico mejorado) como resultado de niveles de lípidos sostenidos más bajos en los tejidos relevantes, que se pueden formular como nanopartículas lipídicas (LNP) donde la composición lipídica es adecuada para fines de inmunización y el agente biológicamente activo es un ARN o ADN que codifica un inmunógeno (Descripción, pág. 3 y 4, lín. 7-31; 1-7); estos lípidos pueden tener aminas cíclicas como parte de la cabeza del compuesto, como la piperidina y pirrolidina (Reivindicación 10).

Aún más, es ampliamente conocido que para mejorar la eficiencia de transfección de lípidos, se utilizan lípidos catiónicos con grupos de cabeza de amina cíclica. Estudios comparativos han demostrado que estos lípidos, especialmente aquellos con heterociclos como piperazina y morfolina, ofrecen una mejor eficiencia en la transferencia de genes en comparación con lípidos con aminas primarias lineales o poliaminas. De igual manera, se ejemplifican otras aminas cíclicas como la piperidina y pirrolidina³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar las cabezas de los lípidos por aminas cíclicas como en D1 o basada en el conocimiento general, sobre los lípidos de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 37 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de 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 38 (NC2021/0008838 del 10 de mayo de 2024) refiere a: *“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”*. Esta composición tampoco es inventiva debido a que por un lado, el lípido que comprende y al que hace referencia tampoco lo es. Por otro lado, D3 ya divulga composiciones de nanopartículas que comprenden lípidos para encapsular material genético (Reivindicación 67).

Adicionalmente, D3 menciona que la composición puede incluir un lípido auxiliar, un lípido neutro, un lípido PEG, un crioprotector y un tampón (Reivindicaciones 67, 91, 118 y 122), tal como en las reivindicaciones 41 a 44; la molécula de ácido nucleico diana puede ser cualquier molécula de ADN o ARN que sea endógena o exógena a una célula (Descripción, pág. 37, párr. [110]), como en las reivindicaciones 45 a 48; un ARNm de nucleasa Cas de clase 2, un ácido nucleico de ARN guía, un ácido nucleico de ARN guía que es o codifica un ARN guía único (ARNgu) (Reivindicaciones 70, 6), tal como en las reivindicaciones 53 a 62; y el casete de expresión incluye una modificación del extremo 5' o 3' (Descripción, pág. 23-25, párr. [83], [85], [86]), igual que en las reivindicaciones 63

³ Zhi D. et al. (05/03/2013). The Headgroup Evolution of Cationic Lipids for Gene Delivery. *Bioconjugate Chemistry*. Volumen 24 (4). Páginas 487-519

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

a 65.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 39 a 65 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 38, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015/095346	1 a 65	Nivel inventivo
D3	WO2017/173054	1 a 65	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó qué, *‘(...) 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’* y que, *“(...) 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”*. Concluyó el solicitante mencionando que, *“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”*.

De lo anterior, se aclara en primer lugar que se aceptan las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentado el 10 de mayo de 2024 bajo el radicado N° NC2021/0008838. Sin embargo, aún continua siendo pertinente la objeción por falta de claridad de las nuevas reivindicaciones, en la medida que aunque se superaron algunas objeciones, persisten varias de las realizadas en el Oficio N° 21285 del 29 de diciembre de 2023.

Primero, si bien el pKa es útil para entender el comportamiento ácido-base de un compuesto en diferentes ambientes, no proporciona información directa sobre las características estructurales o funcionales esenciales del compuesto. Es decir, el pKa no define la estructura química ni los grupos funcionales específicos del compuesto que contribuyen a sus propiedades y funcionalidades únicas. Por lo tanto, reivindicar un compuesto únicamente basándose en su pKa es insuficiente y ambiguo, ya que múltiples compuestos con diferentes estructuras pueden compartir el mismo pKa. Esto podría incluir tanto la solución propuesta en la solicitud como cualquier otra alternativa futura que logre el mismo resultado, sin aportar claridad sobre qué se está protegiendo específicamente.

En segundo lugar, respecto a los términos funcionales como *“un lípido auxiliar”, “un lípido de PEG”, “un lípido neutro”, “crioprotector”, “buffer”, “agente biológicamente activo”, “polipéptido”, “ácido nucleico”, “ARN”, “ARNm”, “ARN modificado”, “ARNg modificado” o “ácido nucleico molde”,* la aclaración del solicitante de que estos términos son entendibles

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

para un experto en la materia no subsana la falta de claridad. Estos términos siguen siendo amplios y no definen un componente específico, dificultando entender el alcance de la invención. En consecuencia, los argumentos del solicitante no son de recibo por parte de esta Oficina, en la medida que no proporcionan una definición clara y precisa de los compuestos reivindicados.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, *“(...) 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”* y 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 (...)”*. Agregó el solicitante que, *“(...) 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”*.

Ahora bien, una vez analizados los argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Dirección encuentra que la falta nivel inventivo aún continua siendo pertinente, en la medida que respecto al primer argumento del solicitante se tiene que, aunque D1 divulga lípidos catiónicos adecuados para encapsular agentes de ARN en nanopartículas lipídicas y no menciona explícitamente la edición de genes, el estado de la técnica revelado en D1 sigue siendo relevante. La enseñanza de D1 sobre la eficacia y toxicidad de los lípidos catiónicos, incluyendo aquellos con grupos de cabeza cíclicos, proporciona una base técnica para considerar la modificación de dichos lípidos para aplicaciones en edición génica. Se aclara además, que el nuevo examen de patentabilidad ahora se realiza con D3 como el estado de la técnica más cercano a la solicitud y D1 como documento complementario. Juntos documentos proporcionan una base suficiente para que un experto en la materia modifique las estructuras lipídicas para mejorar la eficiencia de entrega de ácidos nucleicos y aplicaciones en edición génica, apoyándose en el conocimiento general de que los lípidos con cabezas cíclicas pueden mejorar la eficacia de transfección.

La afirmación del solicitante de que 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 con un doble enlace es cuestionable. Como se explicó en el presente examen, la literatura científica, ya sugiere que los lípidos con cabezas cíclicas, como piperazina, morfolina, piperidina o pirrolidina, ofrecen una mejor eficiencia en la transferencia de genes. Esto proporciona una motivación clara para que un experto explore modificaciones similares en los lípidos divulgados en D1; lo que refuerza la idea de que la combinación de estas características sería esperada para un experto en la materia.

Si bien los datos presentados por el solicitante muestran una mayor eficiencia de edición con compuestos que tienen un grupo de cabeza cíclico, estos datos no son suficientes

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

para establecer una actividad inventiva. La existencia de una mejora en la eficiencia de edición no es suficiente para superar la falta de nivel inventivo si la modificación propuesta es obvia a partir del estado de la técnica. Ahora bien, sería de esperarse datos cómo los que muestra el solicitante para los lípidos de D1, puesto que divulgan todas las características de los lípidos de la solicitud, y sería cuestión de atribuirles un uso específico en la edición genética.

En segundo lugar el solicitante señaló que, *“En cuanto al documento D2, deseaos 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”* y que, *“(…) los compuestos de D2 son estructuralmente diferentes de los compuestos reivindicados en varios aspectos (…)”*. Agregó el solicitante que, *“Aún más, de todos los compuestos divulgados en D2, sólo siete tienen un sustituyente R1 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 (…)”*. Concluyó el solicitante mencionando que, *“(…) 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 lo referente al segundo argumento del solicitante se aclara que, tal como menciona el solicitante, D2 incluye un ejemplo (Ejemplo 10) que divulga un compuesto con un grupo de cabeza cíclico similar a los reivindicados en la presente solicitud. Esto demuestra que el estado de la técnica ya conocía y divulgaba lípidos con grupos de cabeza cíclicos, lo que sugiere que estos tipos de compuestos no son inventivos. Aunque D2 no se utiliza en el presente examen de patentabilidad, su contenido apoya la idea de que los lípidos con cabezas de amina cíclica ya eran conocidos y considerados para aplicaciones similares. Esto proporciona una base adicional para que un experto en la materia explore modificaciones a partir de D1 y otros documentos relevantes. Tal cómo se ha venido explicando, el examen de patentabilidad se ha ajustado para centrarse en D1 y D3, junto con el estado del conocimiento general, para evaluar el nivel inventivo de la solicitud.

Por último el solicitante argumentó que, *“(…) 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”* y que, *“(…) es una enorme diferencia que su despacho pasa por alto con respeto 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”*.

Finalmente, se aclara frente al tercer argumento del solicitante que, es correcto que D3 divulga composiciones de LNP y métodos para la administración de componentes de edición de genes CRISPR/Cas, y que todos los lípidos descritos en D3 tienen grupos de cabeza acíclicos. Sin embargo, la enseñanza de D3 no se limita estrictamente a estructuras acíclicas, sino que ofrece una base técnica general para la modificación de

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

lípidos con el fin de mejorar la eficacia de la entrega de ácidos nucleicos. La argumentación de que D3 no sugiere lípidos con grupos de cabeza cíclicos ignora el hecho de que la modificación de lípidos catiónicos, ya sea para tener cabezas cíclicas o colas insaturadas, es una práctica conocida y documentada en la literatura científica. Además, D1 demuestra de múltiples formas que las modificaciones a los lípidos para mejorar su eficiencia de transfección pueden contemplar la incorporación de cabezas con grupos heterociclos, que particularmente incluyen aminas cíclicas (Reivindicación 10), por lo que la persona versada en la materia tendría todas las sugerencias para llegar a los lípidos que reclama la solicitud.

En consecuencia, la falta de nivel inventivo sigue siendo una objeción válida. Los argumentos del solicitante no son de recibo por parte de esta Oficina, en la medida que no proporcionan una justificación suficiente para demostrar que la combinación de un grupo de cabeza cíclico y una cola insaturada en lípidos para la edición génica representa una invención no obvia para un experto en la materia. La combinación de enseñanzas de D1 y D3, apoyada por el conocimiento general, sigue siendo pertinente y suficiente para concluir la falta de actividad inventiva.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0008838		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/064663		5/12/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
05/12/2018				X					
Solicitante									
INTELLIA THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	66 a 78	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 65
Palabras clave utilizadas	Lipid, ionizable, delivery, and active and ingredient and RNA and nano?, Cas, encapsulating, cyclic amine head group lipids
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 205/04, C07D 207/08, C07D 207/09, C07D 211/44, C07D 211/62, C07D 295/08, C07C 219/04, C07C 271/10, A61P 43/00, A61K 49/18

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2018/0011554	26/10/2018	-	-	T
ISA Orbit	WO2015/095346	25/06/2015	1 a 65	Descripción, pág. 170, lín 9-11, Ejemplo 80	Y
	WO2017/173054	05/10/2017	1 a 65	Reivindicaciones 67 y 86	Y
Patbase	WO2014/089239	12/06/2014	-	-	A
Orbit	WO2016/037053	10/03/2016	-	-	A
	WO2016/010840	21/01/2016	-	-	A
	WO2015/095340	25/06/2015	-	-	A
Espacenet	JP2017/523965	24/08/2017	-	-	A
	JP2016/501531	21/01/2016	-	-	A
STNext	WO2003080847	02/10/2003	-	-	A
Google Académico	⁽¹⁾ Zhi D. <i>et al.</i>	05/03/2013	-	-	A
	⁽²⁾ Akinc A. <i>et al.</i>	27/04/2008	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		⁽¹⁾ Zhi D. <i>et al.</i> (05/03/2013). The Headgroup Evolution of Cationic Lipids for Gene Delivery. <i>Bioconjugate Chemistry</i> . Volumen 24 (4). Páginas 487-519			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		⁽²⁾ Akinc A. <i>et al.</i> (27/04/2008). A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. <i>Nat Biotechnol</i> . Volumen 26 (5). Páginas 561-569			
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					



Oficio N° 12958 de 24 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008838

“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.	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: 07/07/2024	

