

Señor

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

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2021/0014831**, solicitud de patente de invención a favor de **INTELLIA THERAPEUTICS INC.**, Título: **LÍPIDOS DE AMINA IONIZABLES Y NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS**

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. 6105 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 2 de abril de 2024.

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. 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 la reivindicación 1 definiendo los sustituyentes R^2 y R^3 como alquilo C_{1-3} con el fin de definir que la materia reclamada en las reivindicaciones 3 y 4 se encuentra dentro del alcance de la nueva reivindicación 1.

Adicionalmente, se realizaron modificaciones a otros sustituyentes en la reivindicación 1 para definir con mayor claridad la materia a proteger.

- Se ha modificado la reivindicación 15 de acuerdo con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1.
- Se han eliminado los términos “*alrededor de*” y “*al menos*” en las reivindicaciones 17 y 21, respectivamente, y superar las objeciones del examinador.

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.

2. Excepción de patentabilidad

El examinador establece que “...*el objeto de la reivindicación 22 no es patentable, toda vez que un método de edición de genes, un método de suministro de un componente de ARN a una célula, o un método de escisión de ADN, hacen referencia a un método terapéutico para el tratamiento animal el cual es una excepción a la patentabilidad según el artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina*”.

En este respecto, me permito señalar que la reivindicación 22 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio. Por tanto, amablemente se solicita el retiro de dicha objeción.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El Examinador establece que “*Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es coherente, ya que las reivindicaciones dependientes 3 y 4 reclaman que R3 es alquilo C1 o alquilo C2, y R2 es alquilo C1 o alquilo C2, respectivamente. Sin embargo, en la reivindicación independiente 1 opción (iii) R3 es alquilo C2-3 y R2 es alquilo C2-3; de tal*

forma que la materia reclamada en las reivindicaciones dependientes es más amplia que la reclamada en la reivindicación independiente. Se sugiere hacer la corrección necesaria”.

En este respecto, y como se indicó previamente, se ha modificado la reivindicación 1 definiendo los sustituyentes R^2 y R^3 como alquilo C_{1-3} con el fin de definir que la materia reclamada en las reivindicaciones 3 y 4 se encuentra dentro del alcance de la nueva reivindicación 1. Por tanto, se supera dicha objeción.

El examinador indica que *“La reivindicación 15 no es clara ya que se presentan celdas vacías, se sugiere incluir las estructuras que son reclamadas, o eliminar las celdas vacías”.*

En este sentido, y como se indicó previamente, se ha modificado la reivindicación 15 de acuerdo con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1. Adicionalmente, se eliminaron las celdas vacías presentes en esta reivindicación. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

El examinador asegura que *“Las reivindicaciones 16-21 no son concisas porque las definiciones de “un lípido auxiliar”, “un lípido de PEG”, “un lípido neutro”, “agente biológicamente activo”, “ARN”, “ARNm”, “ARNg modificado”, “ácido nucleico molde” son bastante generales y no permiten determinar el alcance de lo que se desea proteger”.*

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 *“lípido auxiliar”* se define en la página 35, líneas 30 - 34;
- El término *“lípido de PEG”* se define en la página 36, líneas 6 -11 y página 37, líneas 15 - 28;
- El término *“lípido neutro”* se define en la página 35, líneas 11 - 29;
- El término *“agente biológicamente activo”* se define en la página 49, línea 18 a página 50, línea 3;

- El término “ARNm” se define en la página 50, líneas 16 - 25;
- El término “ARNg modificado” se define en la página 5, líneas 25 - 29;
- El término “ácido nucleico molde” se define en la página 59, línea 12 a página 60, línea 12;
- El término “ARN” es ampliamente conocido y comprendido en la técnica.

Considerando lo anterior, atentamente solicito a ese Despacho, retirar las objeciones al respecto, ya que el experto en la materia no tendría dificultad para comprender el significado de los términos anteriores. Por tanto, se solicita amablemente retirar dicha objeción.

El examinador establece que *“En las reivindicaciones 17 y 21, los términos: “al menos”, “alrededor de”, son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos”*.

En este sentido, y como se indicó previamente, los términos “alrededor de” y “al menos” han sido eliminados de las reivindicaciones 17 y 21, respectivamente. Por tanto, se supera dicha objeción.

El examinador afirma que *“La reivindicación 17 caracteriza la composición por la relación N/P, cuando es posible definir esta por sus componentes. Así las cosas, es necesario incluir dichas características técnicas”*.

En este respecto, me permito señalar mi total desacuerdo con dicha objeción ya que, la composición de la reivindicación 17 se encuentra definida claramente por sus características estructurales y componentes, ya que depende indirectamente de *“cualquiera de las reivindicaciones anteriores”*, y por lo tanto incluye los lípidos, o las composiciones que comprenden los lípidos mencionados en dichas reivindicaciones. Por lo tanto, la composición de la reivindicación 17 no se define únicamente por el parámetro para la relación N/P, como es señalado equivocadamente por el examinador, sino que incluye todas las características de la reivindicación anterior, incluidos sus componentes.

Por otro lado, la relación N/P identifica la relación entre el lípido ionizable y el ácido nucleico en la LNP. Tal como se define en la descripción, la relación N/P se refiere a la relación molar entre el lípido ionizable que contiene átomos de nitrógeno (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) y los grupos fosfato en el ARN, por ejemplo, en una composición de nanopartículas que incluye un componente lipídico y un ARN. En consecuencia, la

reivindicación 17 está caracterizando la invención por sus componentes y no sólo por la relación N/P. Por lo tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

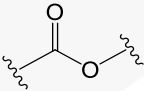
Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar 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 las reivindicaciones 1 a 21 carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**. Específicamente, el Examinador afirma que el experto en la materia habría estado motivado para incluir un éster en la posición correspondiente a Z^2 como se describe en **D2** en los lípidos de **D1**.

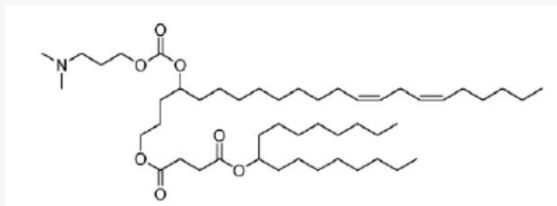
En este respecto, deseo manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador ya que, **D1** y **D2** tomados solos o en combinación, no enseñan ni sugieren la materia de la nueva reivindicación 1. Además, un experto en la técnica no habría estado motivado a modificar las enseñanzas de **D1** o **D2** para llegar a la materia de la reivindicación 1 modificada de acuerdo con los argumentos presentados a continuación.

En primer lugar, me permito señalar que la nueva reivindicación 1, enumera dos subgéneros de un compuesto de Fórmula II. En el subgénero (i) de la nueva reivindicación 1, los compuestos reivindicados incluyen el radical Z^2 , para el cual el único valor proporcionado

es la estructura: . Por el contrario, y al analizar **D1**, este documento no enseña ni sugiere compuestos con un éster en la posición correspondiente a Z^2 . Además, el experto en la técnica no habría estado motivado para modificar los lípidos de **D1** ya que en los compuestos de **D1** el enlace correspondiente a Z^2 es un enlace directo o un alquileo, y no están presentes enlaces que contengan heteroátomos. Por lo tanto, un experto en la técnica **no habría estado motivado para seleccionar algún grupo que tuviera heteroátomos de**

entre un número indefinido de posibles grupos, y mucho menos un éster, para incluirlo en la posición de Z^2 , tal como se reclama en la presente invención.

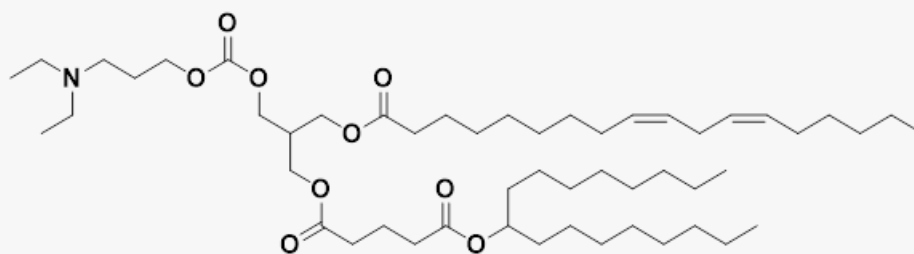
Ahora bien, para curar las deficiencias de **D1**, el examinador cita el compuesto 58



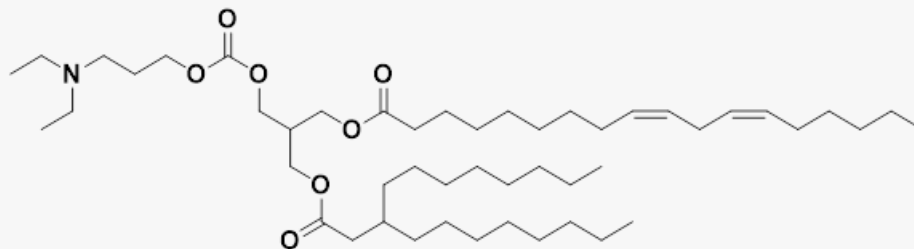
divulgado en **D2**, y afirma que el experto en la técnica se habría sentido motivado a incorporar el éster en la posición equivalente a Z^2 en los lípidos de **D1**. Contrario a lo afirmado por el Examinador, me permito señalar que el experto en la materia no habría estado motivado para modificar los lípidos de **D1** con un éster en la posición correspondiente a Z^2 por al menos las siguientes razones:

1. **D2** divulga datos de encapsulación de ARNm y ARNip de LNP que comprenden muchos de los lípidos divulgados en este documento. **D2** también enseña 39 lípidos con un perfil de encapsulación de ARNm más eficiente que el compuesto 58 divulgado en dicho documento. Además, en **D2** no hay ninguna enseñanza con respecto a la encapsulación de ARNip para el compuesto 58, mientras que revela datos de encapsulación de ARNip supuestamente beneficiosos para más de otros 50 lípidos. Asimismo, **D2** describe tanto datos de encapsulación de ARNm como datos de encapsulación de ARNip para casi 20 lípidos, excluyendo claramente el Compuesto 58. Por lo tanto, el experto en la técnica **no habría estado motivado** para seleccionar una característica del Compuesto 58, cuando se revela que muchos otros lípidos descritos en la misma referencia tienen un perfil de encapsulación más prometedor que dicho compuesto.
2. **D2** divulga datos de inmunogenicidad para LNP preparados con diversos lípidos amínicos. Los compuestos 105, 98, 70 y 131, ninguno de los cuales comprende un grupo éster en la posición correspondiente a Z^2 , todos ellos presentan una inmunogenicidad mejorada en comparación con el compuesto 58. Por lo tanto, el experto en la técnica **no habría estado motivado para seleccionar** una característica del Compuesto 58, teniendo otros lípidos descritos en la misma referencia con un perfil de inmunogenicidad más prometedor que dicho compuesto.

Además, los datos de edición génica en la presente solicitud muestran que los lípidos que comprenden un grupo éster en la posición correspondiente a Z^1 - Z^2 proporcionan **una mayor eficiencia de edición en comparación con lípidos estructuralmente idénticos que difieren en la posición correspondiente a Z^1 - Z^2** . Por ejemplo, el lípido 63, donde Z^1 - Z^2 es alquilo C_3 -C(O)O-, es 15 veces más eficiente que el lípido 66, que es estructuralmente idéntico al lípido 63 excepto por la posición correspondiente a Z^1 - Z^2 (donde Z^1 - Z^2 es alquilo C_1) (Ver Tabla 3).



Compuesto 63

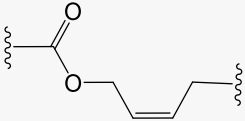


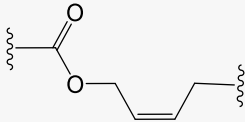
Compuesto 66

Conforme a lo anterior, si el resto de la molécula permanece igual, un lípido con la posición correspondiente a Z^1 - Z^2 que comprende un grupo éster como el reivindicado, **es más eficiente** para efectuar la edición génica que un lípido donde la posición correspondiente a Z^1 - Z^2 es un grupo alquilo (es decir, que no comprende un grupo éster) como los referidos en **D2**.

Por lo tanto, un experto no habría encontrado motivación en las enseñanzas de **D2** para **seleccionar y combinar** un grupo éster en la posición correspondiente Z^1 - Z^2 en un lípido tal como los reivindicados, por lo cual **D2** no cura las deficiencias de **D1** para enseñar o sugerir la invención reclamada.

En segundo lugar, y de acuerdo con el subgénero **(ii)** de la nueva reivindicación 1, los compuestos reivindicados incluyen el radical Y^2 , para el cual el único valor proporcionado

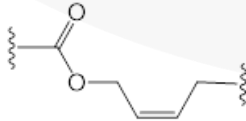
es la estructura: . Por el contrario, al analizar **D1 y D2**, se encuentra que estos documentos no enseñan ni sugieren compuestos de Fórmula II que comprendan un

grupo  en la posición equivalente a Y^2 . Además, un experto en la técnica no habría encontrado ninguna motivación en las referencias citadas para modificar las estructuras de los compuestos allí divulgados y llegar a los compuestos de Fórmula II reivindicados en la presente solicitud, ya que en la mayoría de los compuestos de **D1 y D2**,

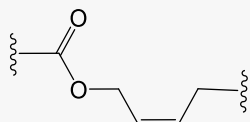
el enlace correspondiente a Y^2 es  o alquilo, y no están presentes enlaces que contengan dos funcionalidades diferentes, como un alqueno y un éster. Por lo tanto, un experto en la técnica **no habría estado motivado para seleccionar un grupo que contenga tanto un éster como un fragmento de alqueno de entre un número indefinido de posibles grupos para incluirlo en la posición de Y^2** , tal como se reclama en la presente invención.

Además, **D1** proporciona datos de inmunogenicidad para nanopartículas lipídicas (LNP) que comprenden varios compuestos, como se presenta en los Ejemplos 15, 32, 34, 35, 40 y 48,

cada uno de los cuales tiene un enlace  en la posición correspondiente a Y^2 (Página 173 de **D1**). Por lo cual, un experto en la técnica **no habría estado motivado para modificar** esta parte de la molécula lipídica, ya que **D1** no proporciona información relacionada con la inmunogenicidad de las LNP que comprenden lípidos con algún enlace que no sea en la posición equivalente a Y^2 . De igual manera, en **D2** no hay ninguna enseñanza o sugerencia sobre los lípidos en donde Y^2 es un enlace que

contiene dos funcionalidades diferentes y mucho menos el grupo . Además, **D2** no presenta datos que hubieran motivado al experto en la técnica a modificar sus propios lípidos para incluir dicho enlace dentro de los mismos.

Por lo tanto, un experto no habría encontrado motivación en las enseñanzas de **D1 y D2** para



seleccionar y combinar un grupo en la posición equivalente a Y² en un lípido tal como los reivindicados, por lo cual a partir de las enseñanzas de **D1 y D2** no es posible llegar a la invención reclamada de forma obvia.

En tercer lugar, **D1 y D2** no enseñan ni sugieren los compuestos reclamados en la nueva reivindicación 15 ya que, **D1 y D2** no suministran ninguna enseñanza que hubiera guiado al experto para llegar a la combinación de características presentes en los compuestos de la nueva reivindicación 15. Incluso suponiendo que el experto hubiera sabido seleccionar las características de los diversos compuestos reivindicados (*lo cual no es cierto para el presente caso*), **D1 y D2** no habrían proporcionado al experto ninguna razón para *combinar* dichas características de tal manera que pudiera llegar a la materia reivindicada.

De acuerdo con los argumentos anteriores, me permito señalar que **D1 y D2** no enseñan ni sugieren la materia de las nuevas reivindicaciones. Además, **D1 y D2** no proporcionan ninguna motivación para que el experto en la técnica modifique sus enseñanzas y pueda llegar de forma obvia a la presente invención. Por el ejemplo, **el experto en la técnica no podría haber esperado razonablemente el notable aumento de la eficiencia en la edición de los lípidos que comprende un grupo éster en la posición correspondiente a Z¹-Z²**, tal como se reivindica actualmente. Por lo cual, y al menos por estas razones, el Capítulo Reivindicatorio Modificado es inventivo sobre **D1 y D2**.

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.

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, ya que ni **D1** ni **D2** sugieren las características concretas a modificar, ni mucho menos los efectos que éstas tendrían. Además, 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 cura las deficiencias de **D1** y en consecuencia un experto no podría obtener los compuestos de Fórmula (II) de esta solicitud partiendo de la combinación de estos documentos.

En consecuencia, 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.

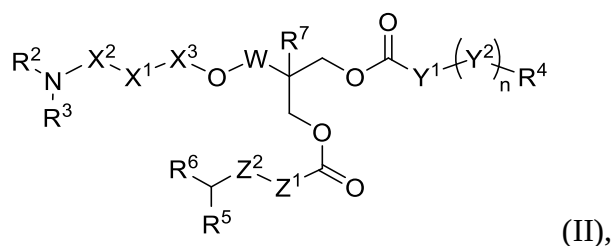
C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula II



en el que

X² es alquileo C₂₋₅,

X³ es C(=O),

Y¹ es alquileo C₂₋₁₂,

n es 0 a 3,

R⁴ es alquilo C₁₋₁₅,

R⁵ es alquilo C₅₋₉ o alcoxi C₆₋₁₀,

R⁶ es alquilo C₅₋₉ o alcoxi C₆₋₁₀,

W es metileno o un enlace directo,

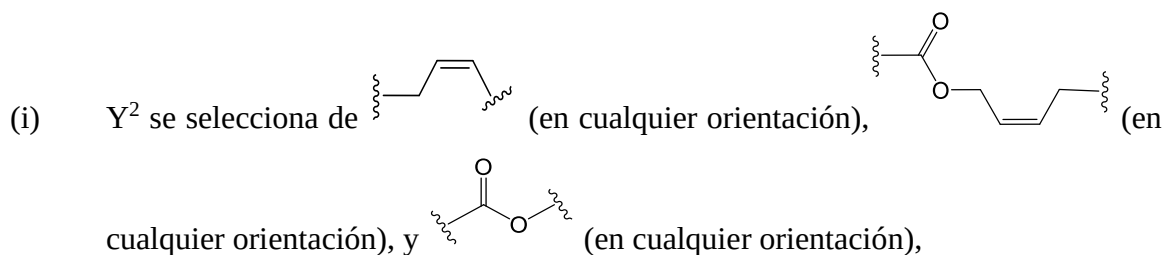
R⁷ es H o Me,

X¹ es O,

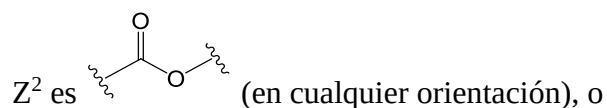
R² tomado junto con R³ y el átomo de nitrógeno al cual se adhieren forman un anillo de 5, 6, o 7 miembros, o

R³ es alquilo C₁₋₃ y R² es alquilo C₁₋₃, o R² tomado junto con el átomo de nitrógeno al que se adhiere y 1-3 átomos de carbono de X² forman un anillo de 4, 5, o 6 miembros,

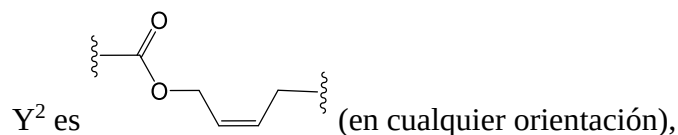
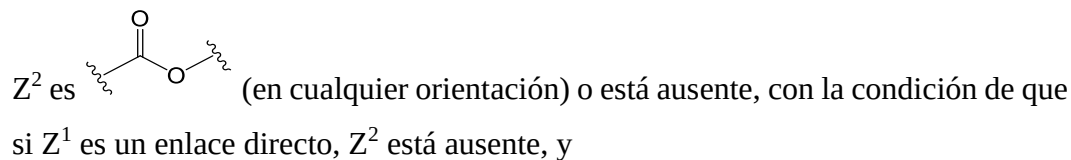
y



Z^1 es alquileo C_{1-6} , y



(ii) Z^1 es alquileo C_{1-6} o un enlace directo,



o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X^2 es alquileo C_2 , alquileo C_3 , o alquileo C_4 lineal.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_1 o alquilo C_2 .

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^2 es alquilo C_1 o alquilo C_2 .

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^2 tomado junto con el átomo de nitrógeno y 1-3 átomos de carbono de X^2 forman un anillo de 5 a 6 miembros, o en el que R^2 y R^3 tomado junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 miembros.

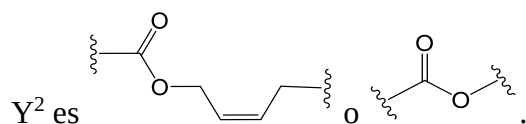
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y^1 es alquileo C_{5-7} lineal.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^4 es alquilo C_{6-12} lineal.

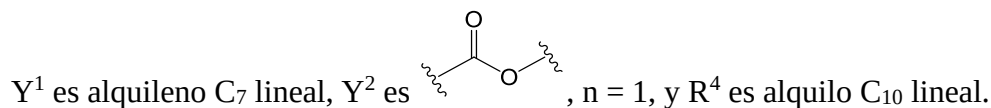
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z^1 es alquileo C_{2-4} lineal.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^5 y R^6 son cada uno independientemente alcoxi C_{7-9} lineal.

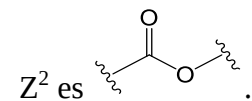
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que



11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que



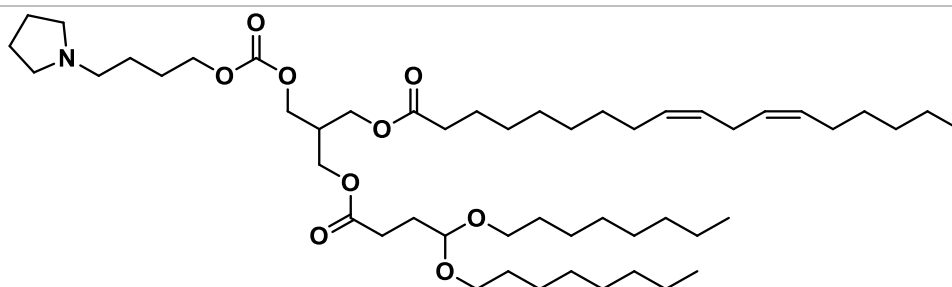
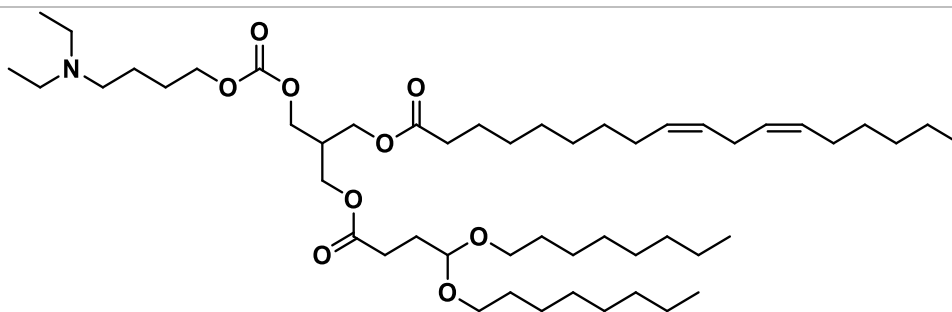
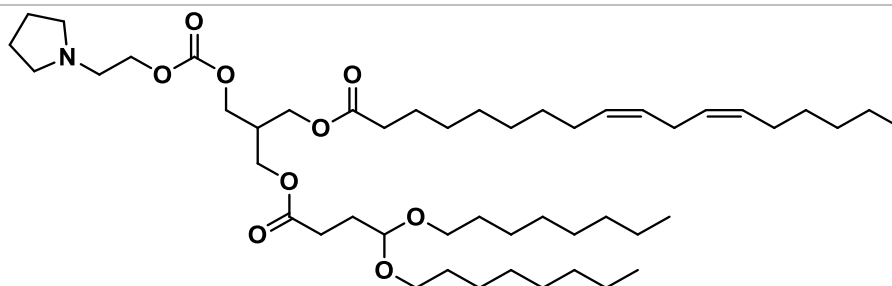
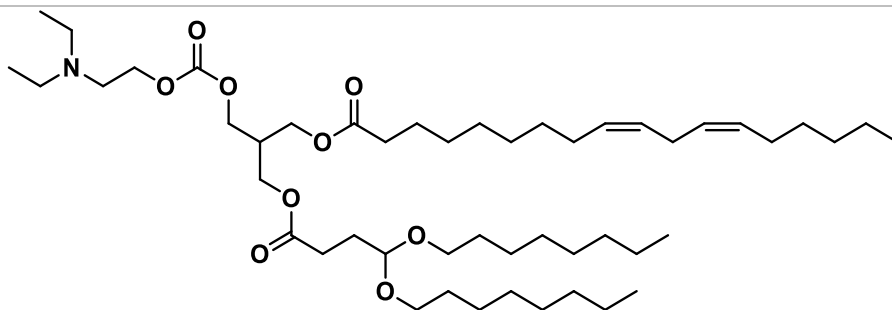
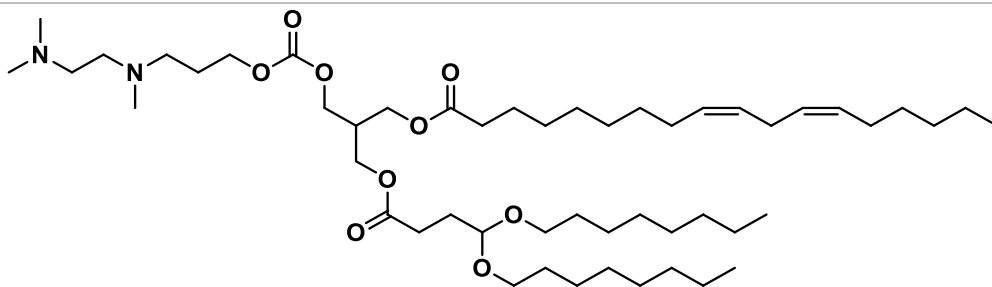
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

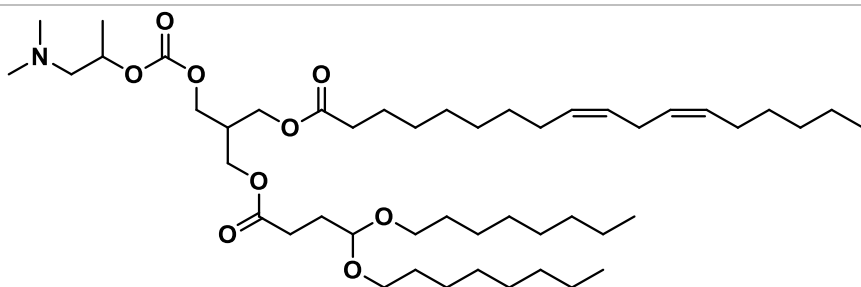
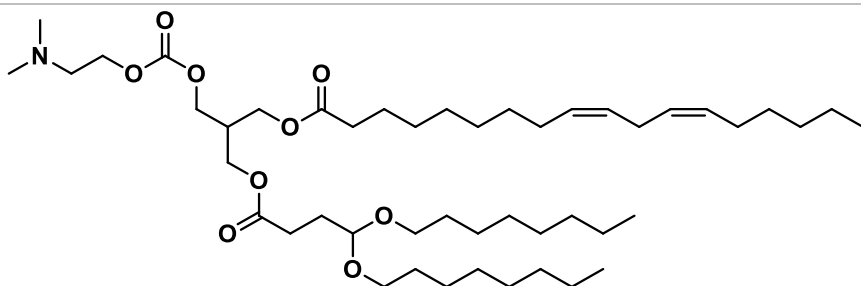
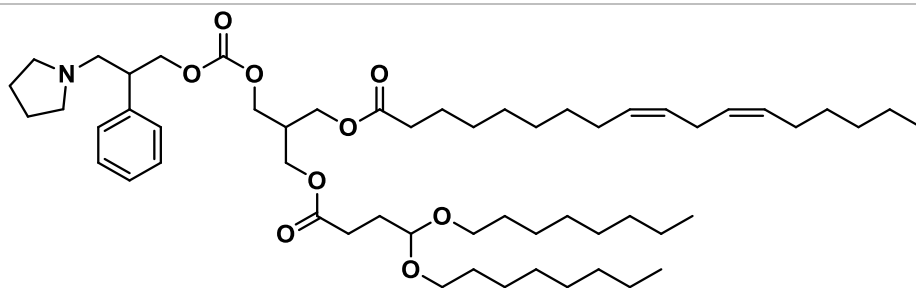
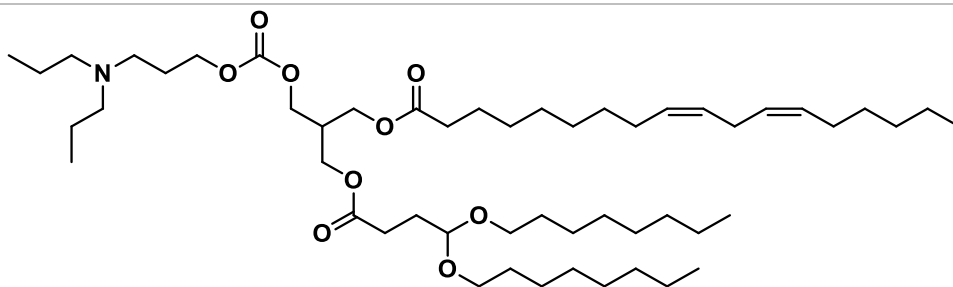
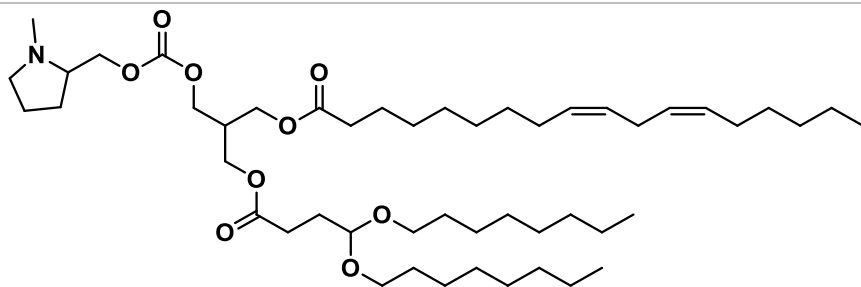


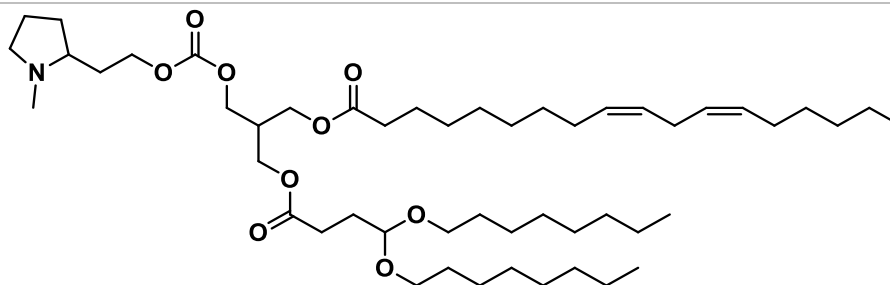
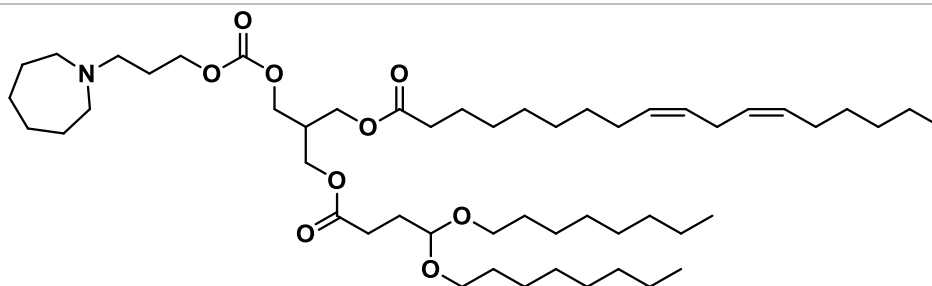
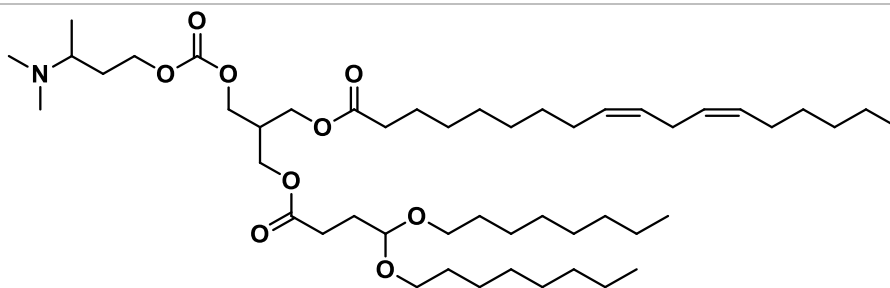
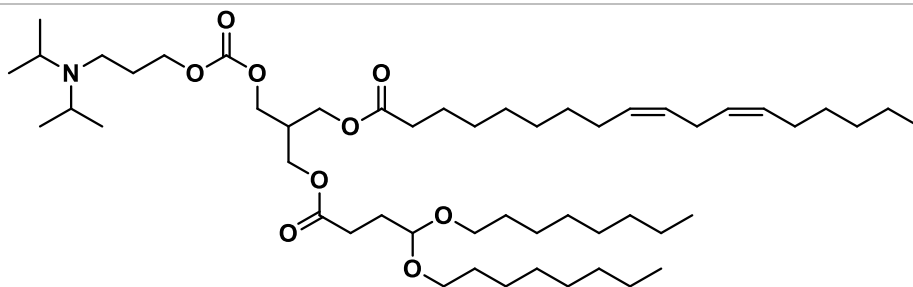
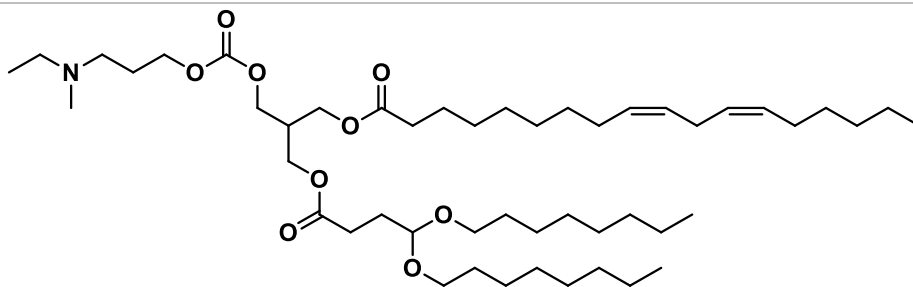
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z^1 , Z^2 , y R^5 se seleccionan para formar una cadena lineal de 6-18 átomos, que incluyen los átomos de carbono y oxígeno del éster y el acetal.

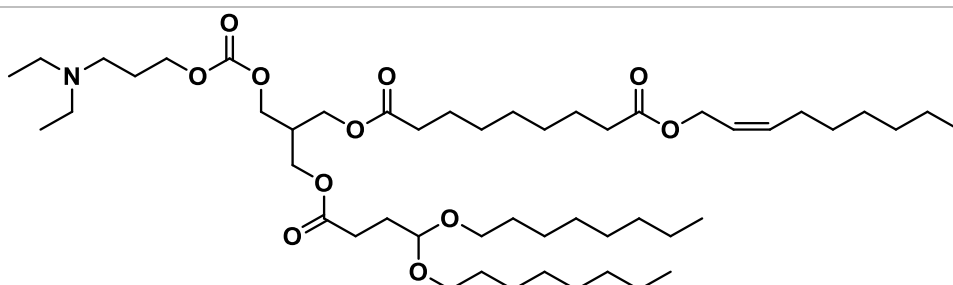
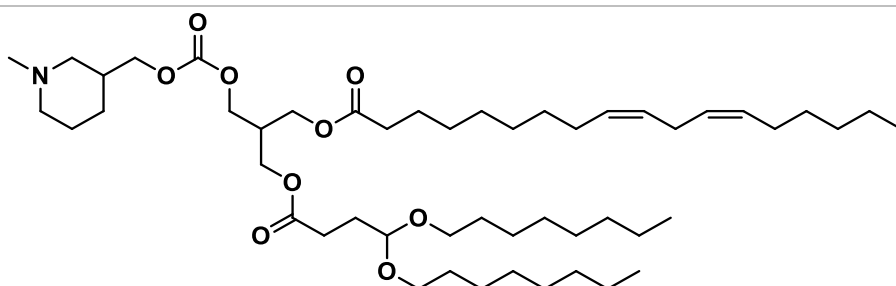
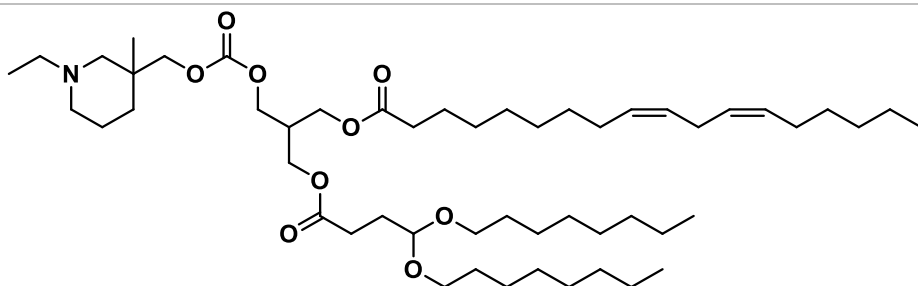
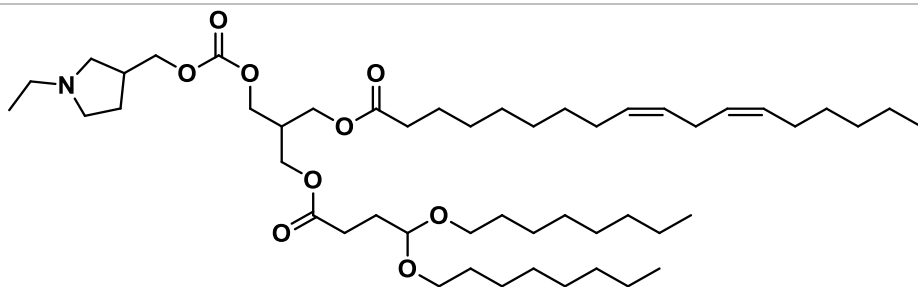
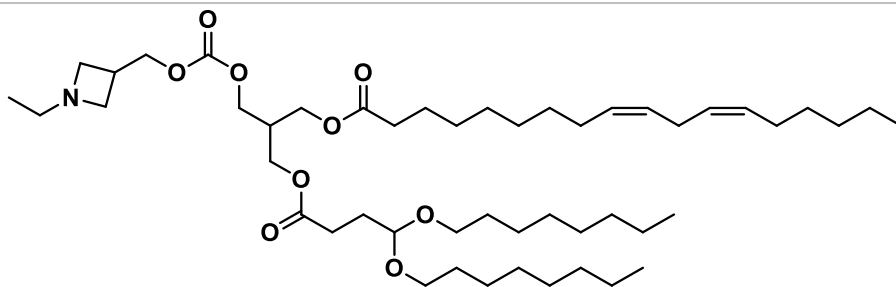
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y^1 , Y^2 , y R^4 se seleccionan para formar una cadena lineal de 14-24 átomos, que incluyen los átomos de carbono y oxígeno del (los) éster(es), si están presentes.

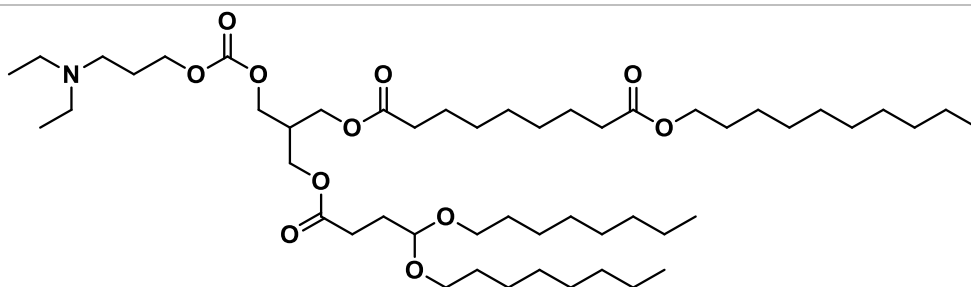
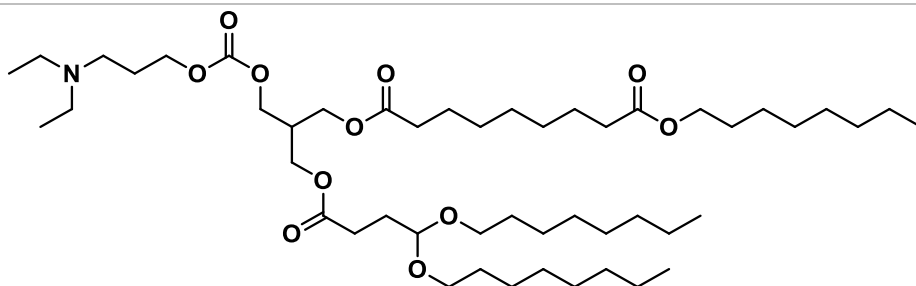
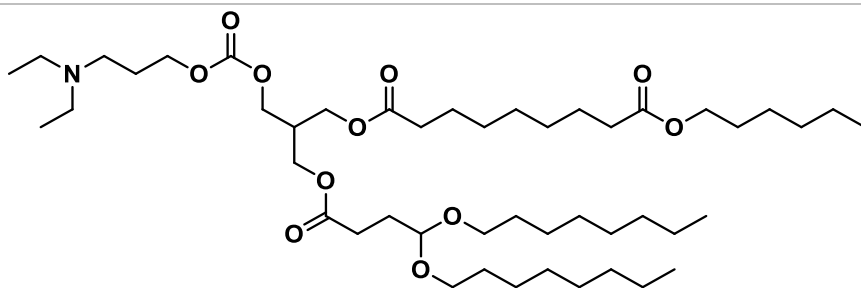
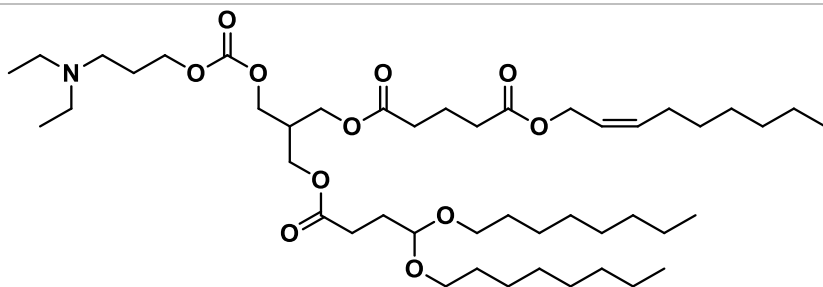
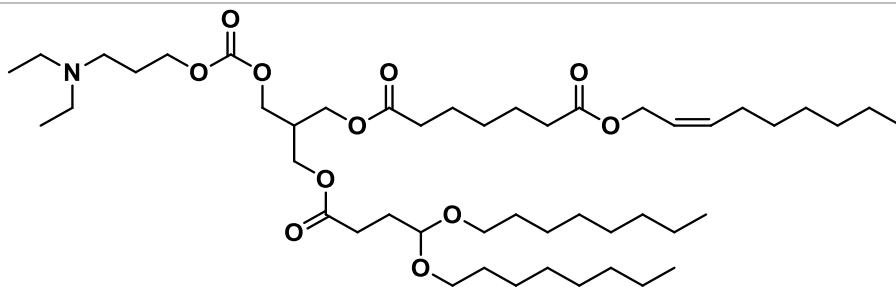
15. Un compuesto seleccionado de:

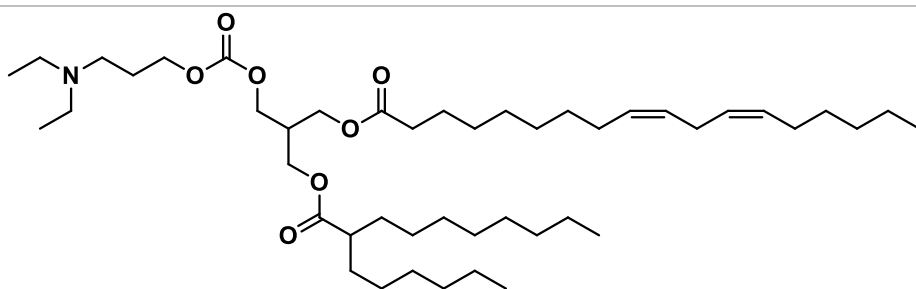
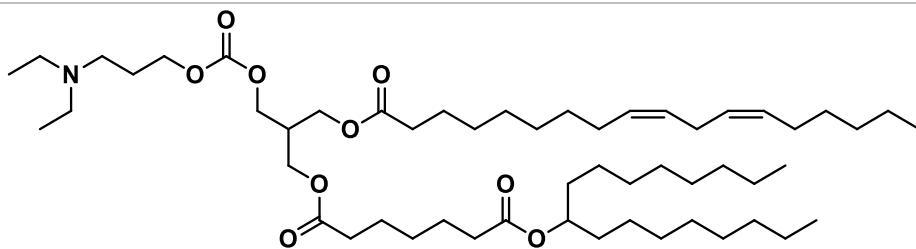
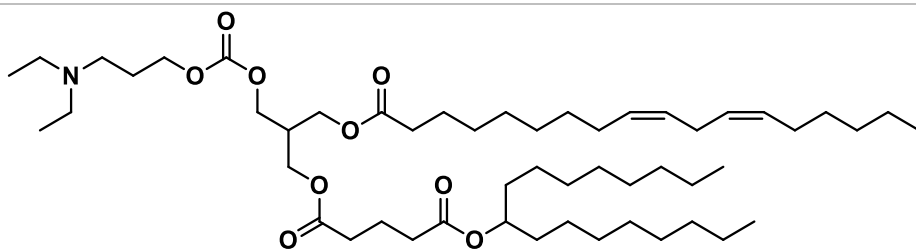
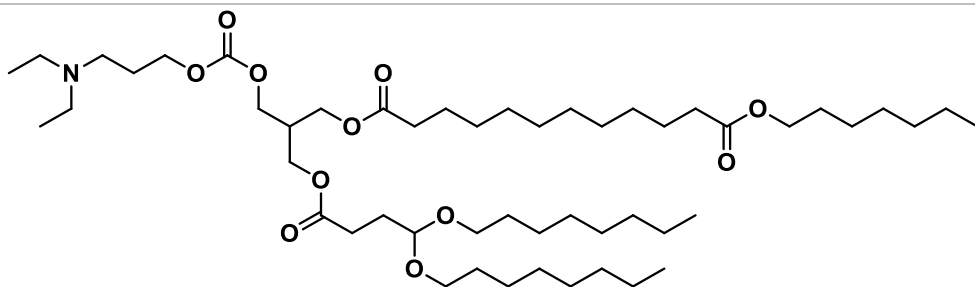
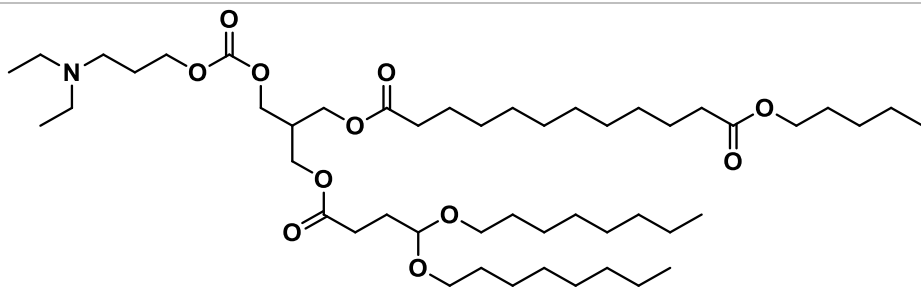


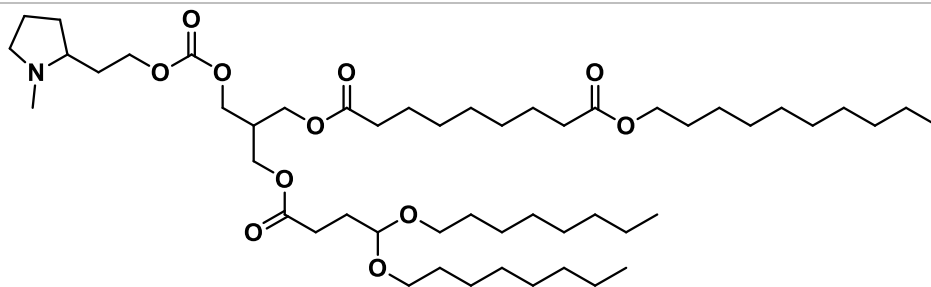
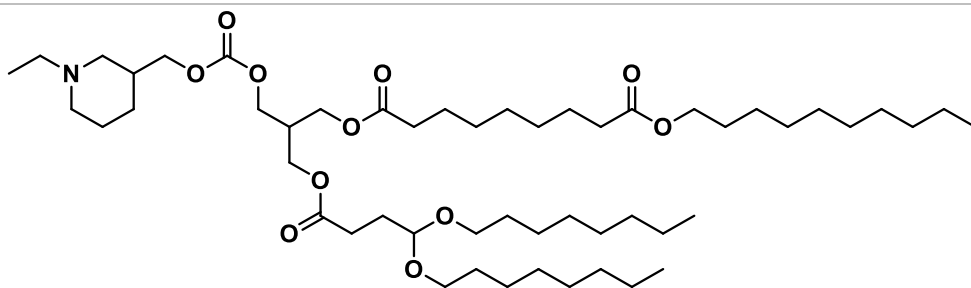
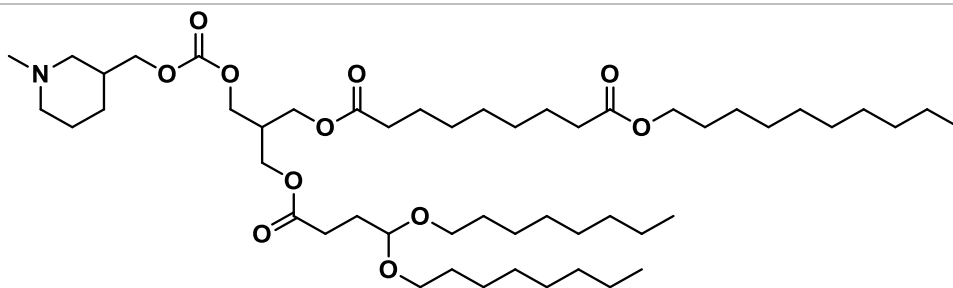
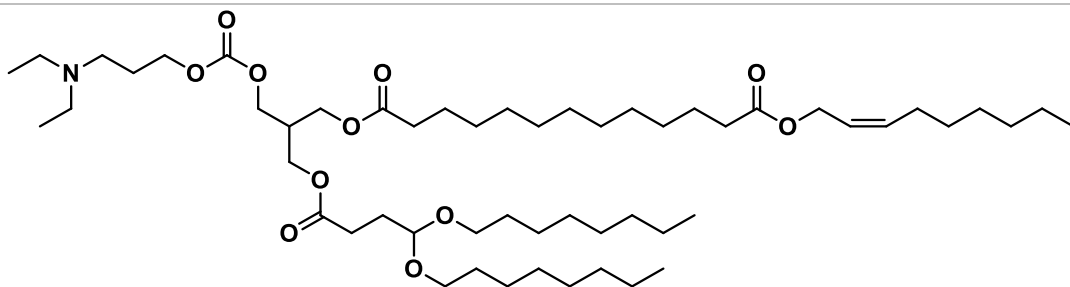
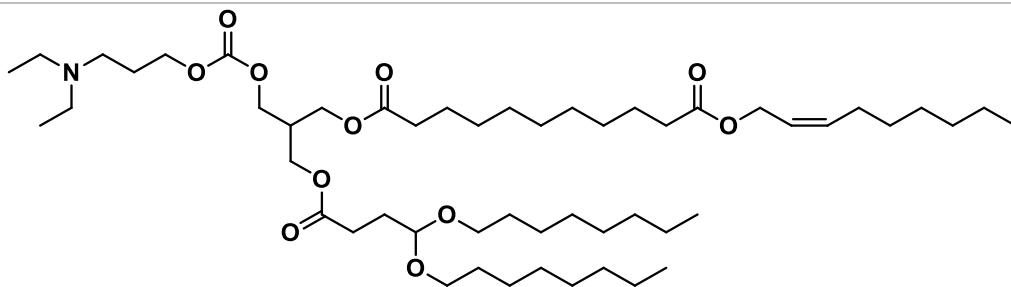


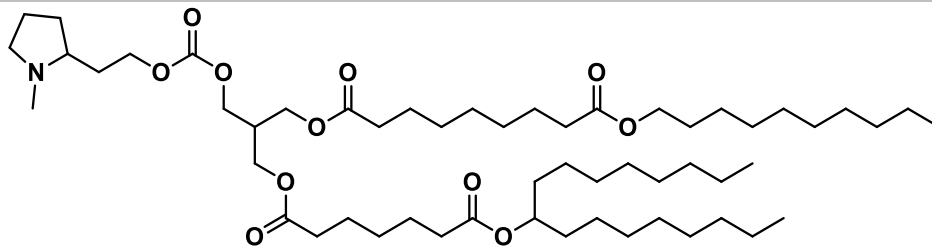
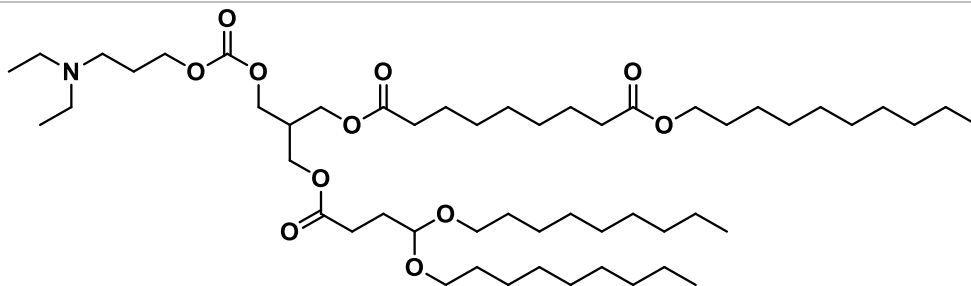
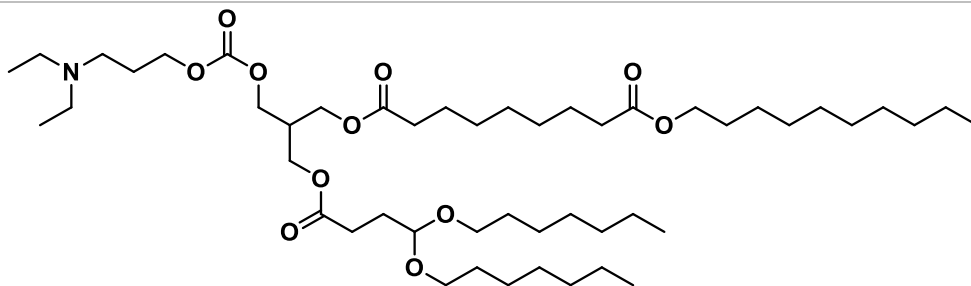
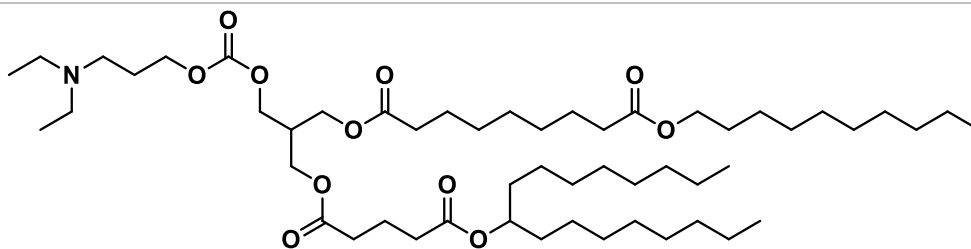
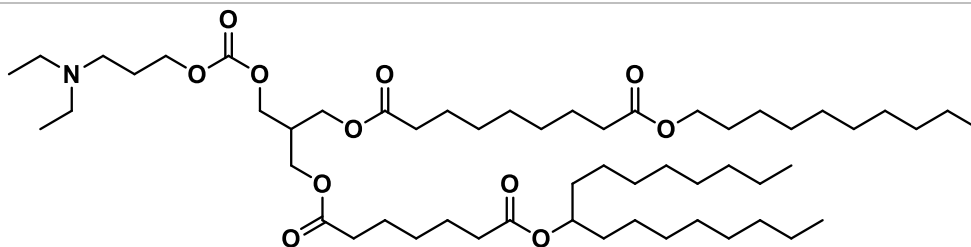


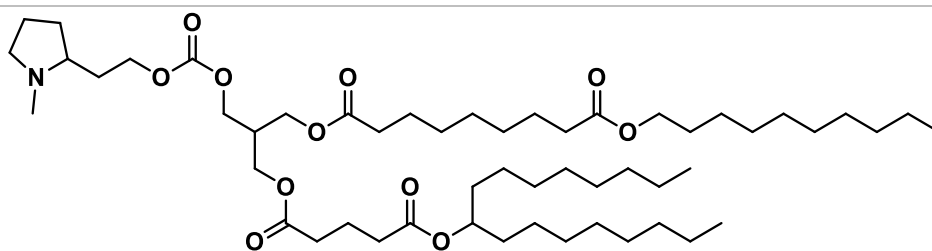
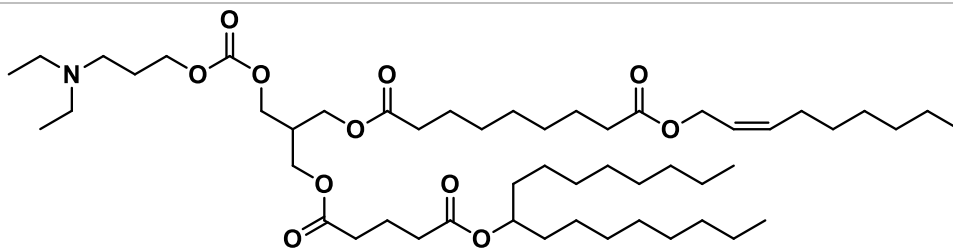
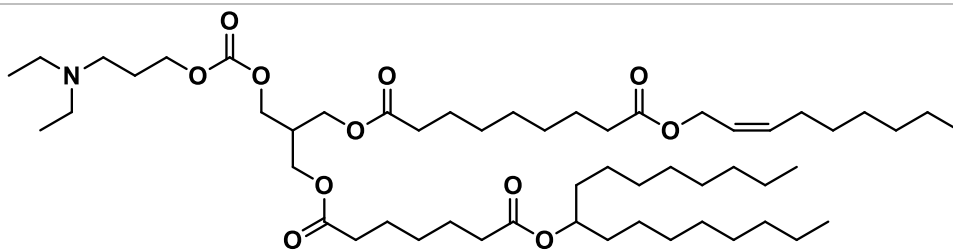
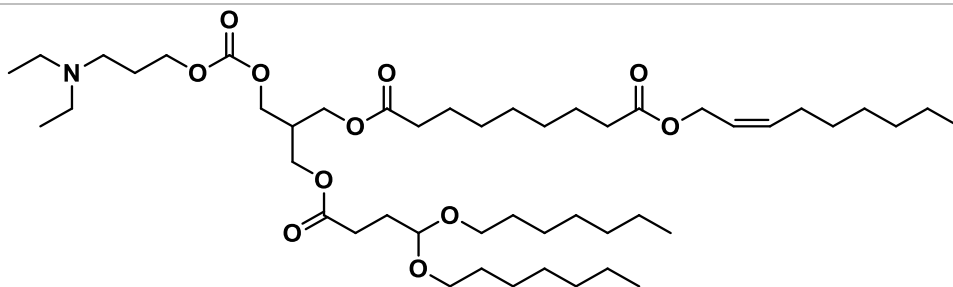
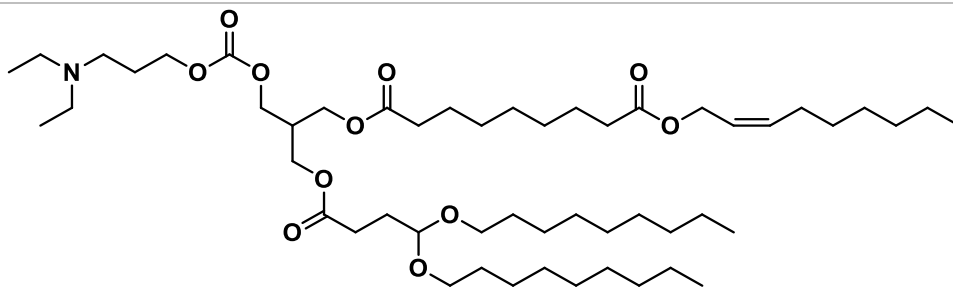


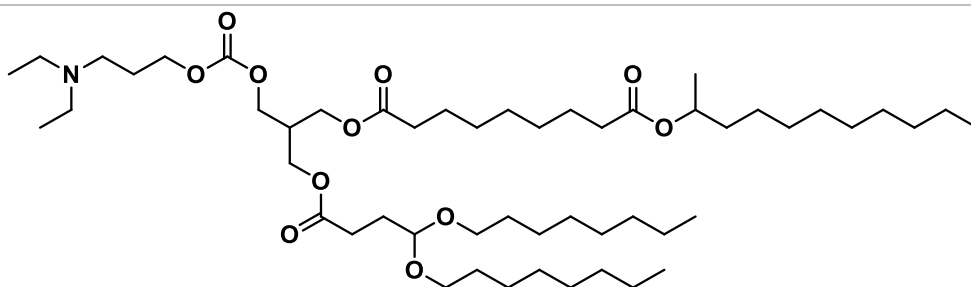
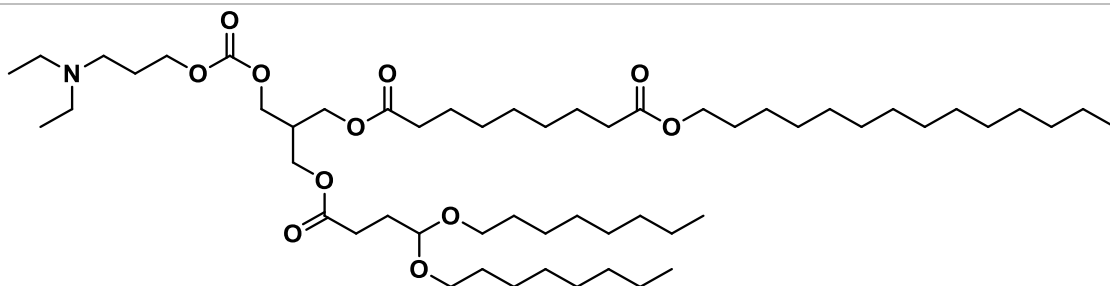
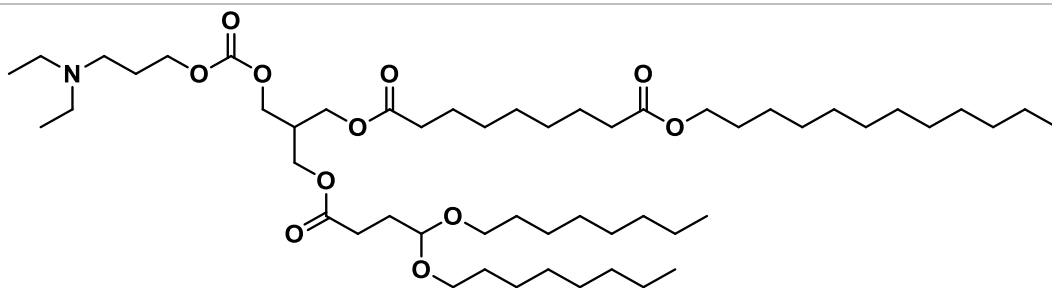
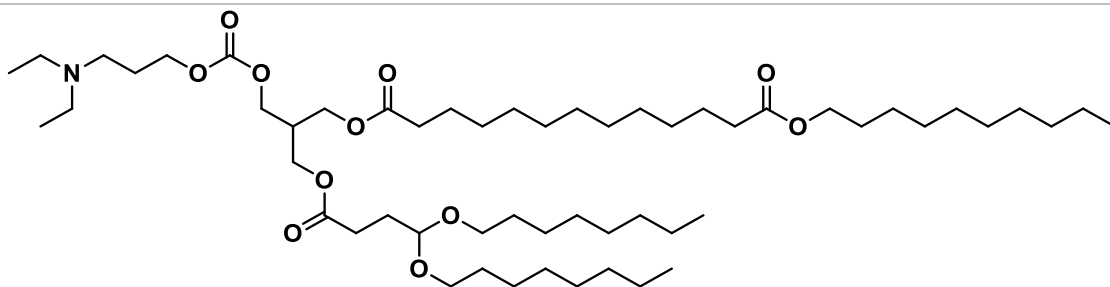
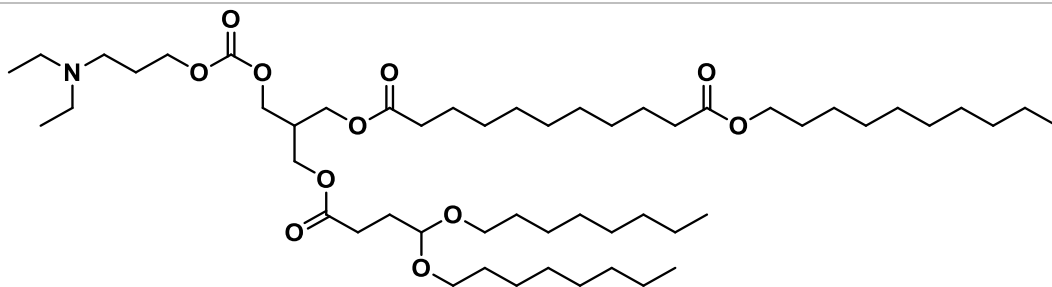


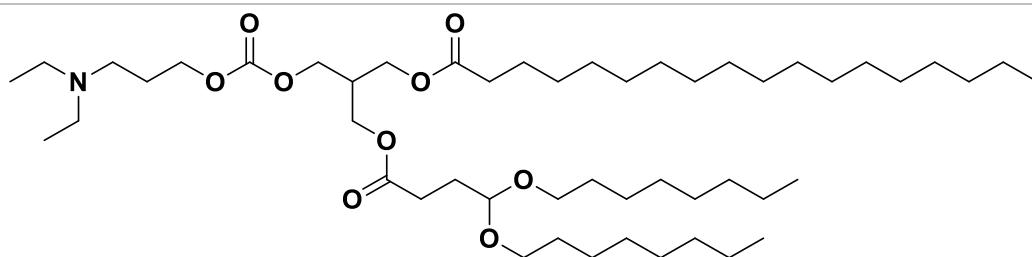
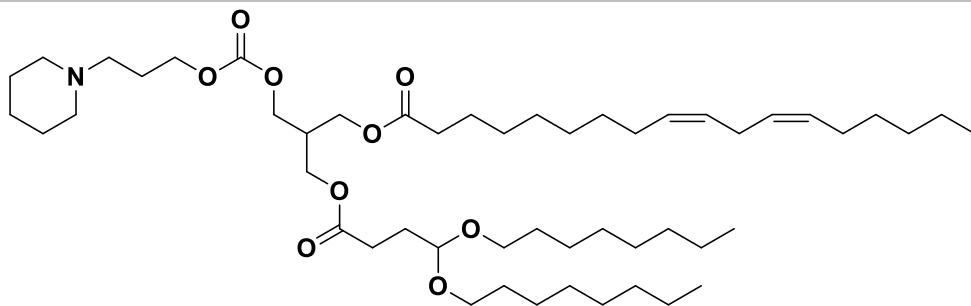
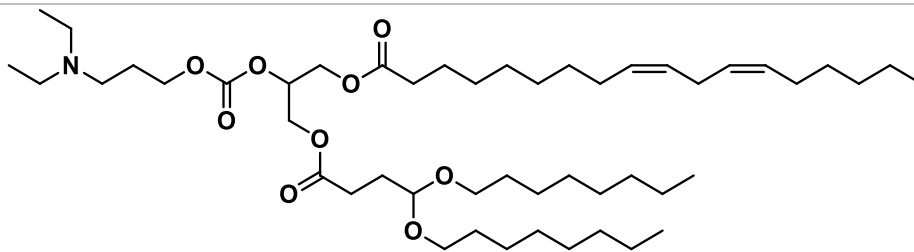
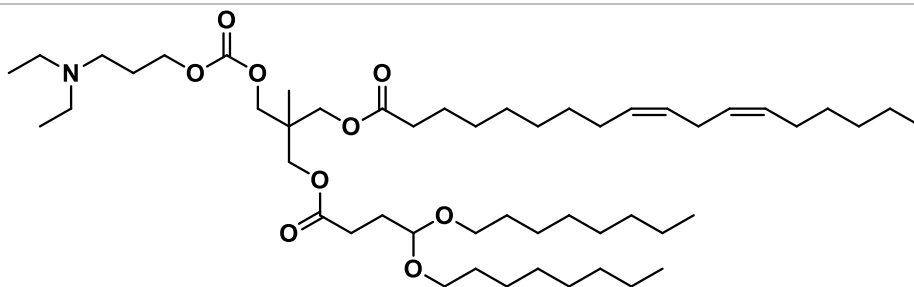
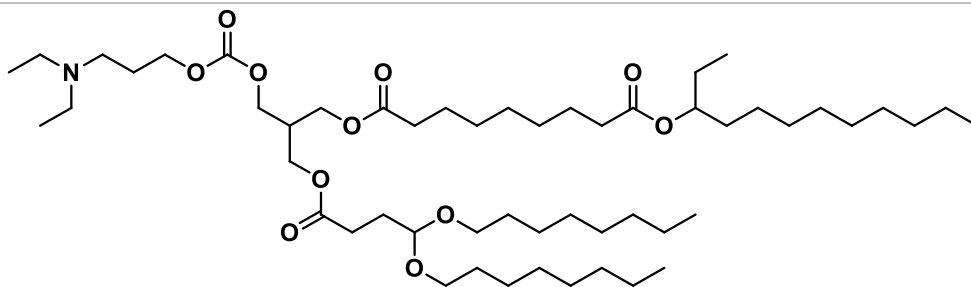


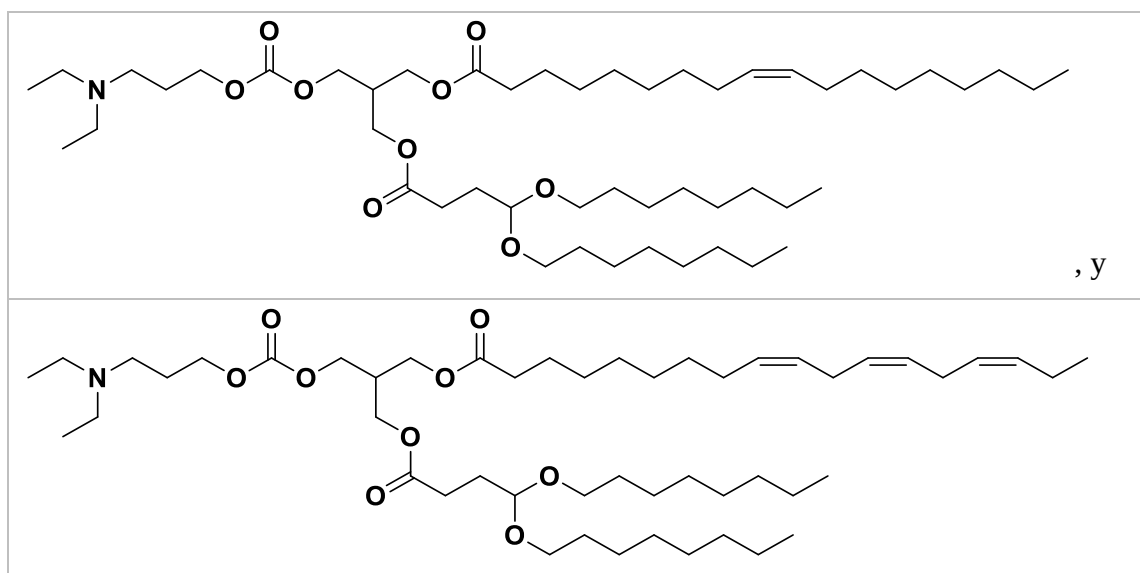












o una sal de los mismos.

16. Una composición de nanopartículas lipídicas (LNP) que comprende un componente lipídico, en la que el componente lipídico comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y en el que el componente lipídico comprende además un lípido auxiliar, un lípido PEG y un lípido neutro.

17. La composición de LNP de la reivindicación 16, en la que:

la composición comprende un componente acuoso que comprende un agente biológicamente activo,
 el agente biológicamente activo comprende un ácido nucleico, y
 la composición de LNP tiene una relación N/P de 6 ± 1 .

18. La composición de LNP de la reivindicación 16 ó 17, que comprende además un componente de ARN, en la que el componente de ARN comprende una secuencia que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

19. La composición de LNP de la reivindicación 18, en la que el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas.

20. La composición de LNP de la reivindicación 18 o 19, en la que el componente de ARN comprende un ácido nucleico de ARNg.

21. La composición de LNP de cualquiera de las reivindicaciones 17-20, que comprende además un ácido nucleico molde.