

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

Oficio N° **19449** de **5 de noviembre de 2024**

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Señores
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/036160.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de junio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/682,820 08 de junio de 2018.
US 62/682,838 08 de junio de 2018.

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

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 2 de agosto de 2024, bajo el número NC2024/0010635, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

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

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un ARN guía (ARNg) que es un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en donde la porción conservada comprende una región del tallo superior que es de los nucleótidos 9-20 de la secuencia de SEQ ID NO: 400, y una región horquilla que es de los nucleótidos 49-76 de la secuencia de SEQ ID NO: 400, donde la región horquilla carece de 5-10 nucleótidos, en donde los 5-10 nucleótidos comprenden los nucleótidos 54-61 de SEQ ID NO:400, los nucleótidos 53-60 de SEQ ID NO:400; los nucleótidos 54-58 de SEQ ID NO: 400, o los nucleótidos 53-56 de SEQ ID NO: 400, y donde el ARNsg corto comprende (i) una modificación en el extremo 5', (ii) una modificación en el extremo 3', o (iii) una modificación en el extremo 5' y una modificación en el extremo 3' y además comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11, o 12 en la región del tallo superior, además donde la modificación en el extremo 3' o 5' comprende un nucleótido modificado seleccionado entre 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2'-O- (2-metoxietilo) (2'-O-moe), un nucleótido modificado con 2'-flúor(2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico invertido, o combinaciones de estos..

3. Reivindicaciones estudiadas

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 2 de agosto de 2024, bajo el número NC2024/0010635.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que,

Las reivindicaciones 1 a 4 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un ARNg corto que comprende la región conservada SEQ ID NO: 400, que presenta una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carece de los nucleótidos 54-61 de la SEQ ID NO:400, 53-60 de la SEQ ID NO:400; 54-58 de la SEQ ID NO: 400, o 53-56 de la SEQ ID NO: 400 y que, además, comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier nucleótido modificado seleccionado de 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-O- (2-metoxietilo) (2'-O-moe), 2'-flúor(2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido abásico invertido, o combinaciones de estos ya sea en su extremo 5' y/o 3'; sin embargo, no existe coherencia entre el preámbulo que refiere la eliminación de mínimo cinco nucleótidos y la referencia a que los nucleótidos eliminados son las posiciones 53 a 56 de la SEQ ID NO: 400 porque este rango corresponde únicamente a cuatro nucleótidos; adicionalmente, este rango no está sustentado en la descripción. Además, la solicitud no ha explorado cualquier molécula ARNg que comprenda dicha región conservada, que tenga cualquier blanco génico y cualquier combinación de las modificaciones referidas en cualquier posición de sus extremos 5' y/o 3'. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ARNg explorados en la solicitud, esto se logra refiriendo la estructura completa de nucleótidos de los ARNg y no solo la secuencia de la región conservada y refiriendo las posiciones y tipos de alteraciones químicas de los extremos 5' y 3' para la respectiva secuencia o refiriendo las secuencias específicas con las modificaciones químicas de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 no es clara porque, se refiere a un ARN guía que comprende una región guía y una región conservada, pero de acuerdo con la redacción de la reivindicación, únicamente se refieren características técnicas de la región conservada SEQ ID NO: 400 y, no es posible establecer si la región guía comprende los nucleótidos 1 a 8 de la SEQ ID NO: 400 o contempla secuencias adicionales. Además, las regiones guía funcionales comprenden al menos 20 nucleótidos. Se sugiere al solicitante definir las secuencias de la región guía, ya que esta es un componente estructural esencial del ARNg.

Las reivindicaciones 3 a 5 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a combinaciones de las modificaciones químicas en la región horquilla, el extremo 3' y/o el extremo 5', pero, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles estructuras que resultan de las combinaciones de todas las posibles modificaciones mencionadas para las regiones horquilla y para los extremos 5'

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

y 3'. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las modificaciones exploradas, esto se logra refiriendo las secuencias específicas con las modificaciones químicas de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

La reivindicación 4 no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere a ocho tipos posibles de modificaciones químicas y/o combinaciones de estas que pueden estar presentes en cualquier posición de la horquilla, la región 5' y/o 3' pero, la solicitud no ha explorado cualquiera de la infinidad de alternativas estructurales contempladas en el alcance de la reivindicación, muchas de cuales pueden resultar inocuas o negativas para la actividad de la molécula. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las modificaciones específicas exploradas, esto se logra refiriendo las posiciones específicas y el tipo de modificación química con respecto a la estructura de referencia o refiriendo las secuencias de los ARNsg modificados resultantes de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

La reivindicación 5 no es clara porque, se refiere a cualquier tipo de modificaciones en "al menos" los nucleótidos de las posiciones 49-53 y 62-73 de SEQ ID NO: 400, en donde el término "al menos" es impreciso e impide establecer las posiciones y el tipo de estructura resultante; además, la solicitud no ha explorado todas las posibles estructuras contempladas en el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las modificaciones específicas exploradas, esto se logra refiriendo las posiciones específicas y el tipo de modificación química con respecto a la estructura de referencia o refiriendo las secuencias de los ARNsg modificados resultantes de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 6 y 7 no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman cualquier ARNg que comprenda cualquier región guía y estructuras específicas en su región conservada, pero, la solicitud no ha explorado ARNsg que comprenden cualquier secuencia para la región guía e incluso muchas secuencias guía resultan no funcionales cuando están dentro de la estructura de la porción conservada allí definida. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas, esto se logra refiriendo las opciones de regiones guía exploradas en cada uno de los ARNsg de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 7 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a ácidos nucleicos con entre 90% a 99% de identidad con respecto a secuencias de referencia, que contemplan regiones guía que se definen por comprender cualquier nucleótido (N) y regiones conservadas que comprenden nucleótidos y modificaciones químicas específicas, pero, dicha caracterización se considera improcedente toda vez que sin una definición estructural de la región guía no puede establecerse una estructura de referencia; en tanto que, se contemplan indeterminadas estructuras para la región conservada, todas las cuales no han sido exploradas y no resultarían funcionales teniendo en cuenta que, dicha región debe mantener una estructura particular y un conjunto de alteraciones específicas en posiciones particulares. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras contempladas, esto se logra sustituyendo la referencia a porcentajes de identidad por las opciones de secuencias de nucleótidos que incluyan las modificaciones de acuerdo con lo divulgado en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 7 y 10 presentan errores de dependencia puesto que, se evidencian como dependientes de la reivindicación 1, pero, se refieren a estructuras que comprenden

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

hasta 90% de identidad en la región conservada del ARNsg, lo cual, evidentemente se refiere a variantes con estructuras diferentes a la SEQ ID NO: 400. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a caracterizaciones mediante porcentajes de identidad, toda vez que resulta improcedente en el contexto de la materia reclamada.

Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras porque, se refieren a secuencias específicas de ARN guía, pero, mencionan que estas *“coinciden con (...) el patrón de modificación (...) de cualquiera de los ARNg (...)”* y refieren secuencias de nucleótidos específicas, pero, la referencia al listado de secuencias en este caso no es funcional para la determinación de la modificación particular toda vez que, los caracteres empleados para su tipificación no están incluidos en el listado de secuencias, por lo que no es suficiente con la referencia del SEQ ID NO, sino que debe referirse la secuencia completa con los caracteres que incluyan las modificaciones. Se sugiere al solicitante incluir las posiciones específicas en donde ocurren las modificaciones con respecto a las secuencias de referencia o las secuencias con los caracteres especiales referidos en la nomenclatura de manera que se pueda establecer la estructura precisa del ARNg como se encuentran en la Tabla 1 del capítulo descriptivo.

La reivindicación 9 presenta errores de dependencia puesto que, se evidencia como dependiente de la reivindicación 1, pero, se refiere a estructuras que comprenden *“al menos”* 90% del patrón de modificación con respecto a secuencias de referencia y, dicha caracterización, no solo es no limitativa porque impide establecer el conjunto de estructuras químicas modificadas particulares contemplado, sino que, se refiere a variantes de la estructura conservada SEQ ID NO: 400 que corresponderían a moléculas diferentes de las allí mencionadas. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a caracterizaciones mediante porcentajes de identidad, toda vez que resulta improcedente en el contexto de la materia reclamada.

La reivindicación 10 no se encuentra sustentada en la descripción, puesto que se reclaman estructuras *“al menos 90%”* idénticas a las SEQ ID NO: 206 o 306 pero, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles moléculas allí contempladas, las cuales podrían incluso resultar no funcionales con ARNsg. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas, esto se logra eliminando la referencia a porcentajes de identidad.

Las reivindicaciones 12 y 13 no son concisas porque se refieren a la misma composición mediante las mismas características técnicas. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones.

La reivindicación 18 no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama una composición que comprende un ARNsg y una nucleasa que puede ser una nickasa pero, la solicitud no ha explorado composiciones que comprendan dicha nucleasas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las nucleasas exploradas.

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

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior porque, se divulga un ARNg corto que comprende la región conservada SEQ ID NO: 400, que presenta una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carece de los nucleótidos 54-61 de la SEQ ID NO:400, 53-60 de la SEQ ID NO:400; 54-58 de la SEQ ID NO: 400, o 53-56 de la SEQ ID NO: 400 y que, además, comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier nucleótido modificado seleccionado de 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-O- (2-metoxietilo) (2'-O-moe), 2'-flúor(2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido abásico invertido, o combinaciones de estos ya sea en su extremo 5' y/o 3'; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para los ARNsg cortos que comprenden cualquiera de las SEQ ID Nos: 1-54, 201-254, 301-354, 401-535, 601, 607-732, 801, 807-932, 1001, 1007-1132, 1205-1212, 1322-1406, 1417-1501, 1511-1596, 3018-3059, 3063-3104, 3108-3149, 3153-3194, 3198-3239, 3243-3284, 3295-3341, 3343-3385 o 3388-3430 que incluyen las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (Págs. 79 a 351).

5. Unidad de invención

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

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

Grupo inventivo 1: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 306 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 307 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Un ARNsg CR011057 que comprende la SEQ ID NO: 315 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (CR011057) composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 316 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 323 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 324 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

in vitro para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 328 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 329 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 9: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 341 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 10: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 342 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Los grupos inventivos 11 a 14 corresponden a cada uno de los ARNg de SEQ ID NO: 345 a 348 con las modificaciones expuestas en la Tabla 1. (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 15: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 350 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 30 23 parcialmente).

Grupo inventivo 16: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 351 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 17: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 353 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

Grupo inventivo 18: Un ARNsg que comprende la SEQ ID NO: 354 e incluye las modificaciones expuestas en la Tabla 1 composición que comprende el ARNg y método *in vitro* para modificar el ADN que comprende suministrar el ARNg o la composición (Reivindicaciones 1 a 23 parcialmente).

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

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

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

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

6. Determinación del Estado de la Técnica

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

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

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

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

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

7. Examen de Patentabilidad

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

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0010635 del 02 de agosto de 2024) se refiere a: “*Un ARN guía (ARNg) que es un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende una región guía y una porción conservada de un ARNsg, en donde la porción conservada comprende una región del tallo superior que es de los nucleótidos 9-20 de la secuencia de SEQ ID NO: 400, y una región horquilla que es de los nucleótidos 49-76 de la secuencia de SEQ ID NO: 400, donde la región horquilla carece de 5-10 nucleótidos, en donde los 5-10 nucleótidos comprenden los nucleótidos 54-61 de SEQ ID NO:400, los nucleótidos 53-60 de SEQ ID NO:400; los nucleótidos 54-58 de SEQ ID NO: 400, o los nucleótidos 53-56 de SEQ ID NO: 400, y donde el ARNsg corto comprende (i) una modificación en el extremo 5’, (ii) una modificación en el extremo 3’, o (iii) una modificación en el extremo 5’ y una modificación en el extremo 3’ y además comprende modificaciones 2’-O-metilo (2’-O-Me) en los nucleótidos 10, 11, o 12 en la región del tallo superior, además donde la modificación en el extremo 3’ o 5’ comprende un nucleótido modificado seleccionado entre 2’-O-metilo (2’-OMe), un nucleótido modificado con 2’-O- (2-metoxietilo) (2’-O-moe), un nucleótido modificado con 2’-flúor(2’-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico*”

¹Briner, A. E., Donohoue, P. D., Gomaa, A. A., Selle, K., Slorach, E. M., Nye, C. H., Haurwitz, R. E., Beisel, C. L., May, A. P., & Barrangou, R. (2014). Guide RNA functional modules direct Cas9 activity and orthogonality. *Molecular cell*, 56(2), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.09.019>
²<https://patents.google.com/patent/WO2016089433A1/en?q=WO2016089433>

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

invertido, o combinaciones de estos.”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende	Un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos (Pág. 334, Fig. 1)	Un ARN guía sintético que comprende (Pág. 152, Reiv. 5)
Una región tallo superior que comprende los nucleótidos 9-20 de la SEQ ID NO: 400 con modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 y 12	No se menciona	Un segmento ARNcr con una secuencia guía y una secuencia tallo y un segmento ARNtracr que comprende una secuencia complementaria o parcialmente complementaria a la secuencia tallo y (Pág. 152, Reiv. 1)
una región horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de la SEQ ID NO: 400 y carece de los nucleótidos 54-61, 53-60, 54-58 o 53-56 de la SEQ ID NO: 400 y	En donde la horquilla 1 que corresponde a los nucleótidos 43 a 61 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13) o puede ser truncada (Pág. S5, Tabla S1)	Una o más modificaciones que comprenden menos de 26 nucleótidos consecutivos 2'O-metil en el extremo 5' del ARN guía (Pág. 152, Reiv. 5)
una modificación en el extremo 3'	El ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3' (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)	

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

El documento D1 incluye la secuencia de nucleótidos del ARNg (Pág. 334, Fig. 1A), que tiene un 97.37% de identidad con la SEQ ID NO: 400 del ARN guía de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1, en donde de acuerdo con lo esquematizado en el documento D1 la región horquilla 1 corresponde a los nucleótidos resaltados en púrpura que equivalen a los nucleótidos 43 a 61 de la SEQ ID NO. 400 (Alineamiento N°1).

CLUSTAL O (1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_400      -----GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC      40
ARNG_F1A           GGGGCCACUAGGGACAGGAUGUUUUAAAGGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC      60
                      ***** . *****

SEQ_ID_NO_400      CGUUUAUCAACUUGAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC---- 76
ARNG_F1A           CGUUUAUCAACUUGAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU 100
                      *****
```

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

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1 y el ARNg divulgado en el documento D1, son que: (i) el ARN guía comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-



Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Me) en los nucleótidos 10, 11 y 12 de la SEQ ID NO: 400 y (ii) una región que carece de los nucleótidos 54-61, 53-60, 54-58 o 53-56 de la SEQ ID NO: 400.

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

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el ARNsg del documento D1 para proporcionar un ARN guía sencillo alternativo?

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

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

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

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al ARN guía de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

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 21 (NC2024/0010635 del 02 de agosto de 2024) se refiere a: “*Un método in vitro para modificar un ADN diana que comprende, suministrar una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica una proteína Cas, y cualquiera o cualesquiera de los siguientes a una célula: i. el ARNg de cualquiera de las Reivindicaciones 1-11; ii. la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 12-19; y iii. la formulación farmacéutica de la Reivindicación 20*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método <i>in vitro</i> para modificar un ADN diana que comprende,	Un método para modificar una secuencia de AAVS1 en células HEK293 que comprende (Pág. 334, Col. Izq., Líneas 4 a 7)	Un método que comprende: (Pág. 69, línea 3 y Pág. 154, Reivs. 25 y 26)
suministrar una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica una proteína Cas, y	Una nucleasa Cas9 y (Pág. 334, Col. Izq., Líneas 4 a 7)	Contactar un polinucleótido objetivo con una proteína Cas9 y (Pág. 69, línea 4 y Pág. 154, Reivs. 25 y 26)
el ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende una región tallo superior que comprende los nucleótidos 9-20 de la SEQ ID NO: 400 con modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 y 12, una región horquilla que comprende los nucleótidos 49-76 de la SEQ ID NO: 400 y carece de los nucleótidos 54-61, 53-60, 54-58 o 53-56 de la SEQ ID NO: 400 y una modificación en el extremo 3'	Variantes de ARN guía sencillo (ARNsg) que comprenden seis módulos cinco de ellos regiones conservadas (Pág. 334, Fig. 1) la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13) o puede ser truncada (Pág. S5, Tabla S1) y el ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3' (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)	un conjunto de moléculas de ARN guía sintético que comprenden un segmento ARNcr con una secuencia guía y una secuencia tallo y un segmento ARNtracr que comprende una secuencia complementaria o parcialmente complementaria a la secuencia tallo y una o más modificaciones que comprenden menos de 26 nucleótidos consecutivos 2'-O-metil en el extremo 5' del ARN guía (Pág. 69, línea 3 y Pág. 154, Reivs. 25 y 26)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21, ya que divulga un método para modificar una secuencia de AAVS1 en células HEK293 que comprende: una nucleasa Cas9 y (Pág. 334, Col. Izq., Líneas 4 a 7) un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos y en donde la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13) el ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3' (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10).

El documento D1 incluye la secuencia de nucleótidos del ARNg (Pág. 334, Fig. 1A), que tiene un 97.37% de identidad con la SEQ ID NO: 400 del ARN guía de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1, en donde de acuerdo con lo esquematizado en el documento D1 la región horquilla 1 corresponde a los nucleótidos resaltados en púrpura que equivalen a los nucleótidos 43 a 61 de la SEQ ID NO. 400 (Alineamiento N°1).

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 21 y el método divulgado en el documento D1, son que: (i) el ARN guía empleado comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 y 12 de la SEQ ID NO: 400 y (ii) una región que carece de los nucleótidos 54-61, 53-60, 54-58 o 53-56 de la SEQ ID NO: 400.



Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

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

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método divulgado en el documento D1 para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, un método que comprende: contactar un polinucleótido objetivo con una proteína Cas9 y un conjunto de moléculas de ARN guía sintético (Pág. 69, líneas 3 y 4 y Pág. 154, Reivs. 25 y 26) que comprenden un segmento ARNcr con una secuencia guía y una secuencia tallo y un segmento ARNtracr que comprende una secuencia complementaria o parcialmente complementaria a la secuencia tallo y una o más modificaciones que comprenden menos de 26 nucleótidos consecutivos 2'O-metil en el extremo 5' del ARN guía (Pág. 152, Reiv. 5), ya había sido divulgado en el documento D2 que señala como las modificaciones en los extremos 5' y 3' de la secuencia del ARNsg se consideran importantes para el mejoramiento de la estabilidad de la secuencia (Pág. 152, Reivs. 2 y 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir modificaciones en los extremos 5' y/o 3' del ARN guía como las del documento D2 en un ARN guía sencillo como el del método del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 21. Por lo cual se considera obvia.

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

Las reivindicaciones dependientes 22 y 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 21, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Briner, A. <i>Molecular cell.</i>	1 a 23	Nivel inventivo
D2	WO2016089433	1 a 23	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con respecto a las objeciones por claridad, concisión y sustento

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde manifestó: *“Al respecto, me permito resaltar que dando alcance a las amables sugerencias del Examinador; se han incorporado en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial las posiciones específicas dentro de la SEQ ID NO: 400 en donde la región horquilla carece de 5-10 nucleótidos y se ha incluido como limitación adicional las modificaciones específicas en el extremo 3’ o 5’. Por lo tanto, esta modificación deja claras las características estructurales esenciales solicitadas por el Examinador, de manera que considero superada la objeción al respecto. (...)”*

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad y sustento persisten para el actual capítulo reivindicatorio tal y como se expuso en detalle en el numeral 4.1, ya que, a pesar de las modificaciones efectuadas, esta Oficina considera que las moléculas reclamadas no están definidas mediante todas sus características técnicas esenciales estructurales y, por tanto, no obedecen a una razonable generalización de lo explorado en el capítulo descriptivo, particularmente, la reivindicación independiente se refiere a un ARN guía corto que comprende cualquier región guía y una secuencia conservada SEQ ID NO: 400 que presenta una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carece de los nucleótidos 54-61, 53-60, 54-58 o 53-56 y que, además, comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier nucleótido modificado seleccionado de 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-O- (2-metoxietilo) (2'-O-moe), 2'-flúor(2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido abásico invertido, o combinaciones de estos ya sea en su extremo 5' y/o 3'; pero, la solicitud no ha explorado cualquier ARNs_g que comprenda cualquier secuencia guía complementaria a cualquier blanco, ni tampoco ha explorado cualquier combinación de todas las modificaciones químicas contempladas, por lo que, no es posible precisar estructuralmente todas las moléculas contempladas o identificar el objeto a proteger inequívocamente a partir de lo definido en las reivindicaciones, sino que, además, cobija un sinnúmero de posibles estructuras que no se han explorado en la descripción.

En conexión con lo anterior y en lo relativo a las reivindicaciones dependientes que se refieren a las opciones de modificaciones químicas en los extremos 3' y/o 5', se aclara que, lo argumentos del solicitante que señalan que mediante la modificación de la reivindicación independiente se dan por superadas dichas objeciones; esta Oficina se permite aclarar que, la actual reivindicación 1 no permite precisar todas y cada una de las opciones estructurales contempladas, ya que se refiere a múltiples combinaciones de modificaciones en posiciones indeterminadas dentro de la secuencia de referencia y, por tal razón, se considera insuficiente la caracterización suministrada. En este punto es importante señalar que, las reivindicaciones deben ser autosuficientes, lo que significa que de la sola lectura de estas deben determinarse claramente todas y cada una de las

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

características referidas en la reivindicación, por lo que, contrario a lo afirmado por el solicitante no es deber del examinador acudir al capítulo descriptivo para extraer las características técnicas esenciales de la invención. Lo anterior porque es el capítulo reivindicatorio sobre el que versa la delimitación de la eventual protección obtenida y sobre el que se establece el alcance jurídico de la materia reclamada.

Además, sostiene el solicitante que: *“(…) las secuencias con los caracteres especiales referidos en la nomenclatura en donde ocurren las modificaciones con respecto a las secuencias de referencia han sido incluidas, de manera que la nomenclatura ahora incorporada permite establecer la estructura precisa del ARNg como se encuentran en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo. (…)”*

En este punto se aclara que esto es parcialmente cierto, ya que, únicamente las reivindicaciones 6 y 7 presentan secuencias que contemplan los caracteres especiales de manera explícita, pero, las reivindicaciones 8, 9 y 10 que se refieren a patrones de modificación de acuerdo a estructuras de referencia que, no suministran moléculas definidas por todos los caracteres que incluyen las modificaciones químicas, sino que se refieren al Listado de secuencias el cual no contempla dichos patrones y por lo tanto no permite ubicar las modificaciones referidas ya que, el formato de presentación lo impide, por tal razón, se solicita la inclusión de los caracteres especiales presentes en dichas secuencias que representan la nomenclatura de las modificaciones químicas en la descripción, es decir la presentación de las secuencias como se encuentran descritas en las Tablas de manera que sea posible establecer de forma autosuficiente en las reivindicaciones la estructura de las secuencias modificadas.

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

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

Respecto a lo anterior, se aclara al solicitante que, como lo refiere en su argumento esta afirmación incluida en la guía citada se asocia a un anticuerpo que, corresponde a una biomolécula diferente a la reclamada en la presente solicitud en primera medida porque,

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

el ARN se define mediante una secuencia de nucleótidos y no una secuencia de aminoácidos y, en segunda medida porque, la afirmación es aplicable a molécula sin modificaciones químicas que está caracterizada exclusivamente por sus secuencias biológicas ya que, en el caso de secuencias modificadas, una caracterización mediante porcentajes de identidad se considera improcedente, porque muchas de las estructuras referidas no suministran secuencias de referencia para las regiones guía que serían las regiones que contemplarían variaciones estructurales entonces, las variaciones contempladas, estarían asociadas a la región referida como “conservada” en la que es esencial el mantenimiento de la estructura primaria definida por la secuencia de bases; así las cosas, cualquier tipo de variación así sea en el 10% de la estructura conservada tendría un impacto significativo y, probablemente, en detrimento de la función del producto reclamado; esto por supuesto, sin tener en cuenta que, una caracterización mediante porcentajes de identidad no cumple con el requisito de claridad porque, se considera no limitativa, ya que impide precisar la estructura de las variantes contempladas e impide reproducir la invención.

Argumentos con respecto a las objeciones por falta de suficiencia de la descripción

En lo relativo a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por falta de suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde señala: *“En respuesta a lo anterior, quisiera resaltar que el ARN guía (ARNg) se encuentra ahora definida en función de sus características estructurales esenciales, de manera que la definición estructural requerida por el Examinador en el mencionado Oficio ha sido incorporada, lo cual permite limitar el alcance a una generalización bastante razonable de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo. Así, las divulgaciones del Capítulo Descriptivo proporcionan suficiente y adecuado soporte para todo el alcance reivindicado, y la persona normalmente versada en la materia puede comprender y reproducir la invención. Particularmente, los ejemplos describen la prueba de más de 200 de las secuencias de ARN guía que se muestran en las Tablas 1-3. Los datos que se muestran en los ejemplos demuestran así el impacto de diferentes modificaciones químicas y patrones de modificación en la eficacia de estos ARN guía, en particular dentro del alcance de la Reivindicación 1 modificada. Por lo tanto, a partir de los datos, la persona medianamente versada en la materia tendría suficiente orientación para comprender los efectos de diferentes secuencias y modificaciones químicas en la eficacia de los ARN guía que caen dentro del alcance de la Reivindicación 1. Así pues, amablemente solicito al Examinador considerar superada la presente objeción.*

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

Al respecto y contrario a lo afirmado por el solicitante, esta oficina considera que no se presenta evidencia técnica suficiente asociada a un ARN guía corto que comprende cualquier región guía y una secuencia conservada SEQ ID NO: 400 que presenta una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carece de los nucleótidos 54-61, 53-60, 54-58 o 53-56 y que, además, comprende modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier nucleótido modificado seleccionado de 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-O- (2-metoxietilo) (2'-O-moe), 2'-flúor(2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido abásico invertido, o combinaciones de estos ya sea en su extremo 5' y/o 3'; ya que, la descripción no permite a la persona normalmente

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

versada en la materia poner en práctica la invención para todas las moléculas contempladas dentro de dicha definición. Lo anterior teniendo en cuenta que, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para los ARNsg cortos que comprenden cualquiera de las SEQ ID Nos: 1-54, 201-254, 301-354, 401-535, 601, 607-732, 801, 807-932, 1001, 1007-1132, 1205-1212, 1322-1406, 1417-1501, 1511-1596, 3018-3059, 3063-3104, 3108-3149, 3153-3194, 3198-3239, 3243-3284, 3295-3341, 3343-3385 o 3388-3430 que incluyen las modificaciones expuestas en la Tabla 1 (Págs. 79 a 351), por lo que, se requeriría de experimentación adicional para determinar la eficacia de cualquier combinación de las modificaciones en los extremos 3' y/o 5' de la SEQ ID NO: 400 en conjunto con cualquier secuencia de nucleótidos en su región guía.

Argumentos con respecto a las objeciones por falta de unidad de invención

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por falta de unidad de invención de la solicitud bajo estudio en donde reitera: *“De acuerdo con lo anterior y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, junto al presente memorial se encuentra un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por las Reivindicaciones 1 a 23, que reclaman secuencias estructuralmente relacionadas indicando posiciones específicas de nucleótidos que están ausentes en la región horquilla, así como modificaciones específicas de los extremos 5' y 3', de manera que las secuencias comparten todas las características del ARNsg corto como se reclama en la Reivindicación 1 modificada. Por lo tanto, se debe señalar que los ARNs cortos de las presentes reivindicaciones comparten características estructurales y un efecto técnico común y así esta objeción debe darse por superada.”*

Contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, esta oficina no puede dar por superada la objeción relativa al incumplimiento del artículo 25 porque, las reivindicaciones 1 a 23 no comparten secuencias estructuralmente relacionadas porque si bien, se reclama una molécula que contiene una región estructural conservada dicha característica común, se encuentra divulgada en el estado de la técnica, específicamente en el documento *Briner, A. E., et. al., (2014)* que enseña un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos y en donde la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y el ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3'; además, incluye la secuencia de nucleótidos del ARNg (Pág. 334, Fig. 1A), que tiene un 97.37% de identidad con la SEQ ID NO: 400 del ARN guía de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1. Así las cosas, las moléculas exploradas en la solicitud comprenden secuencias diferentes para sus regiones guía que dan lugar a un ARNsg modificado particular y cada uno de estos productos constituye un grupo inventivo que amerita un esfuerzo de búsqueda particular por parte de esta oficina.

Argumentos con respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo

En lo relativo a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde recalca: *“En este sentido, me permito diferir de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención de la Reivindicación 1 aquí modificada.*

(...)

De este modo, D1 no describe ni sugiere ARNsg cortos con nucleótidos modificados, y mucho menos ARNsg cortos que tienen modificaciones 2'-O-Me en 10, 11 o 12 nucleótidos en la región del tallo superior y mucho menos un ARNg en donde la horquilla

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

carece de 5 a 10 nucleótidos, en donde los 5 a 10 nucleótidos comprenden los nucleótidos 54 a 61 de SEQ ID NO: 400, los nucleótidos 54 a 58 de SEQ ID NO: 400, los nucleótidos 53 a 60 de SEQ ID NO: 400 o los nucleótidos 53 a 56 de SEQ ID NO: 400, y modificaciones específicas de los extremos 5' y 3' como aquí se reclaman.

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

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

(...)

Finalmente, me permito destacar que considerando que en la Reivindicación 1 aquí modificada se ha incorporado la definición estructural del ARNg en función de incluir las posiciones específicas en las que la región horquilla carece de 5-10 nucleótidos y las modificaciones particulares que ocurren en los extremos 5' y/o 3', la materia reclamada ya no contempla cualquier posible eliminación de entre 5 a 10 nucleótidos entre las posiciones 49 a 76 de la SEQ ID NO: 400 y no se refiere a modificaciones de cualquier tipo en los extremos 5' y/o 3', por lo que se espera la limitación estructural de la materia reclamada de acuerdo a los requerimientos del Examinador permita asociar las pruebas técnicas del Capítulo Descriptivo a lo abarcado en la reivindicación, y así el nivel inventivo de la presente solicitud sea reconocido."

Al respecto, se aclara que, a pesar de las modificaciones efectuadas a la reivindicación independiente de producto, esta oficina considera que, esta no caracteriza de manera apropiada la molécula de ARN guía reivindicada en la presente solicitud, puesto que, reclama cualquier ARN guía corto que comprenda cualquier región guía que se una a cualquier blanco génico y una secuencia conservada SEQ ID NO: 400 que presenta una región horquilla ubicada en las posiciones 49 a 76 que carece de los nucleótidos 54-61, 53-60, 54-58 o 53-56 y que, además, comprenda modificaciones 2'-O-metilo (2'-O-Me) en los nucleótidos 10, 11 o 12 y cualquier nucleótido modificado seleccionado de 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-O- (2-metoxietilo) (2'-O-moe), 2'-flúor(2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido abásico invertido, o combinaciones de estos ya sea en su extremo 5' y/o 3'.

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

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

región conservada; sino también, la secuencia de su región guía que es esencial para su funcionalidad como molécula de ARNsg, ya que, es a través de las estructuras completas como lo demuestra el solicitante en sus ejemplos cualquier posible efecto técnico asociado.

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

Con relación a los argumentos del solicitante respecto al documento D2, esta Oficina encuentra que la argumentación está basada en desvirtuar las propiedades como la eficiencia de la escisión de la diana asociadas a las estructuras de ARNg modificadas allí divulgadas pero, no en demostrar mediante datos o resultados concretos como la estructura general reivindicada en la solicitud se asocia a un efecto técnico específico independientemente de la región guía empleada; por lo anterior, se considera que el producto y el proceso reclamados en la presente solicitud no pueden asociarse con un efecto técnico particular que les confiera algún carácter inventivo. En ese sentido, los documentos D1 y D2 en combinación se consideran pertinentes para afectar el nivel inventivo del actual capítulo reivindicatorio como se expone en detalle en el numeral 7.1.

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

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

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



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0000051		1°		2°		4°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/036160		07/06/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
08/06/2018				X					
Solicitante									
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		1 a 23 parcialmente	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 23
Palabras clave utilizadas	ARNg, GUIDE RNA, RNAsg, SHORT GUIDE SINGLE RNA, CAS9.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/113, C12Q 1/68

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)						
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado (?)	
SIPI	CO NC2019/0007258	05/07/2019	-	-	A	
	CO NC2020/0007046	10/06/2020	-	-		
	CO NC2022/0009538	07/07/2022	-	-		
ISA EPO USPTO STN PatentLens	US2015376586	31/12/2015	-	-	A	
	WO2016025131	18/02/2016	-	-	A	
	WO2016089433	09/06/2016	1 a 23	(Pág. 152, Reiv. 5), (Pág. 152, Reis. 2 y 3).		Y
	WO2016164356	13/10/2016	-	-		
	WO2017004279	05/01/2017	-	-		
	WO2017136794	10/08/2017	-	-		
	Nowak, C. M.	12/10/2016	-	-	Y	
	Briner, A. E.	23/10/2014	1 a 23	(Pág. 334, Fig. 1), (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13), (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)		
	Yin, H.	2017	-	-		
	PatBase	US2016289675	06/10/2016	-	-	A
WO2017173054		05/10/2017	-	-		
Orbit	WO19215500	14/11/2019	-	-	A	
	US2016010076	14/01/2016	-	-		
Orbit	WO2017/214460	14/12/2017	-	-	A	

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)

Nowak, C. M., Lawson, S., Zerez, M., & Bleris, L. (2016). Guide RNA engineering for versatile Cas9 functionality. *Nucleic acids research*, 44(20), 9555–9564. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw908>

Oficio N° 19449 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000051

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Yin, H., Song, C. Q., Suresh, S., Wu, Q., Walsh, S., Rhym, L. H., Mintzer, E., Bolukbasi, M. F., Zhu, L. J., Kauffman, K., Mou, H., Oberholzer, A., Ding, J., Kwan, S. Y., Bogorad, R. L., Zatzepin, T., Koteliensky, V., Wolfe, S. A., Xue, W., Langer, R., Anderson, D. G. (2017). Structure-guided chemical modification of guide RNA enables potent non-viral in vivo genome editing. <i>Nature biotechnology</i> , 35(12), 1179–1187. https://doi.org/10.1038/nbt.4005
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Briner, A. E., Donohoue, P. D., Gomaa, A. A., Selle, K., Slorach, E. M., Nye, C. H., Haurwitz, R. E., Beisel, C. L., May, A. P., & Barrangou, R. (2014). Guide RNA functional modules direct Cas9 activity and orthogonality. <i>Molecular cell</i> , 56(2), 333–339. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.09.019
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (24/10/2024)	