

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

Señores
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ARN GUÍA MODIFICADOS PARA EDICIÓN DE GENES”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/064250
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de diciembre de 2020.
PRIORIDAD: US 62/946,905 11 de diciembre de 2019

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 21 de abril de 2023 bajo el número NC2023/0005026, 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 facilitar la síntesis del gARN con mayor rendimiento y/u homogeneidad, y/o pueden mejorar la estabilidad del gARN y el complejo gARN/Cas9 y mejorar la actividad de Cas9 (por ejemplo, SaCas9, SpyCas9 y equivalentes) para escindir el ADN diana.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea herramientas de edición de genoma que comprenden ARN guía (gARN) con una o más regiones acortadas y/o sustituciones.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2023/0005026 presentado el 21 de abril de 2023.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 48 a 50 no es patentable, toda vez que, reclama un método de tratamiento en concordancia con lo divulgado en la descripción *“Esta divulgación proporciona además usos de estos gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN) para alterar el genoma de un ácido nucleico diana in vitro (por ejemplo, células cultivadas in vitro para su uso en tratamiento ex vivo u otros usos de células editadas genéticamente) o en una célula en un sujeto tal como un humano (por ejemplo, para su uso en tratamiento in vivo)”* (Párr. [0027]).

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

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

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: **“ARN GUÍA MODIFICADO DIRIGIDO AL GEN DE LA TRANSTIRETINA (TTR), COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE Y FORMULACIÓN CON NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS QUE COMPRENDE EL ARN Y EL ARN MENSAJERO QUE CODIFICA LA NUCLEASA CAS9”**.

5.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque comprende un número muy extenso de alternativas del ARN guía (gARN) con una excesiva complejidad, lo que impide establecer con claridad el alcance de la materia reclamada. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara, ni concisa y carece de sustento en la descripción dado que reclama un ARN guía (gARN) que comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada de un gARN que comprende un sinnúmero de modificaciones lo cual abre un abanico de opciones de ARN que no son exploradas por el solicitante y por tanto, que son especulativos. De esta forma la reivindicación no define el gARN por todas sus características técnicas esenciales estructurales como es el caso de su SEQ ID NO y todas las modificaciones que presenta. En la descripción se evidencia que los ARN están definidos por su SEQ ID NO (Tabla 1A) incluso para los que presentan modificaciones, esto es una característica técnica esencial de la materia reclamada y debería ser incluida en la reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada. Además, no es clara porque menciona expresiones imprecisas como es el caso de “al

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

menos una”, “y/o”, “una o más”, “cualesquiera”, lo cual genera un gran abanico de posibilidades de ARNs que no están sustentados en la descripción. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales de ARN reclamado, en este caso su SEQ ID NO y sus modificaciones de acuerdo con lo divulgado en la tabla 1A de la descripción, eliminar todas las expresiones imprecisas y toda la materia que no tiene sustento en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara porque no menciona cuál es el blanco al cual va dirigido el ARN guía reclamado, y esta es una característica técnica esencial del mismo. De acuerdo con la descripción es un gen que codifica para la transtiretina (TTR) (Pág. 351). Se sugiere mencionar el blanco del ARN guía de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 2 a 31 no son claras ni concisas y carecen de sustento en la descripción toda vez que no definen el gARN por todas sus características técnicas esenciales estructurales como es el caso de su SEQ ID NO y todas las modificaciones que presenta. Contrario a esto, las reivindicaciones hacen referencia a una serie de modificaciones que comprende el ARN reclamado como es el caso de eliminaciones y sustituciones de nucleótidos, acortamiento de la región horquilla 1, modificaciones de los extremos 3' y 5', diferentes longitudes de la región guía (17, 18, 19 o 20 nucleótidos), modificaciones del extremo protector con nucleótidos modificados con grupos 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe) o 2'-fluoro (2'-F) o nucleótidos abasídicos; presencia de enlaces fosfotiorato entre nucleótidos, modificaciones del tallo superior de diferentes nucleótidos entre 1 a 12; o combinaciones de dichas modificaciones y características. De tal forma, que esto da lugar a un sinnúmero de ARNs que no son desarrollados ni explorados por el solicitante y, por tanto, que son especulativos. Además, dichas reivindicaciones mencionan expresiones imprecisas como es el caso de “al menos una”, “y/o”, “una o más”, “cualesquiera” lo cual genera un gran abanico de posibilidades de ARNs que no están sustentados en la descripción. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones y mencionar únicamente la materia que está sustentada en la descripción.

Las reivindicaciones 32 y 33 no son concisas ni claras y carecen de sustento en la descripción porque mencionan “que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 u 801-87” y “que comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75, o 70% idéntica a SEQ ID NO: 281”, lo cual da lugar a un sinnúmero de ARNs que no son explorados ni desarrollados por el solicitante. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad y mencionar únicamente la materia que tenga sustento en la descripción.

La reivindicación 33 no es clara porque menciona “nucleótidos” cuando debería ser “nucleótidos”. Se sugiere realizar la corrección respectiva.

La reivindicación 34 no es clara porque menciona “que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 281”, pero esta secuencia no está modificada como se indica en la reivindicación independiente de la cual depende la reivindicación 34. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas en concordancia con lo expuesto en el capítulo descriptivo de la solicitud.

La reivindicación 36 no es clara y carece de sustento porque menciona “Una composición de LNP que comprende un gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-35”, pero no se define el gARN por todas sus características técnicas esenciales

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

estructurales como es el caso de su SEQ ID NO y todas las modificaciones que presenta que está comprendido en la composición reclamada. Por tanto, esto da lugar a un sinnúmero de composiciones que no son exploradas ni desarrolladas por el solicitante, y por tanto especulativas. Además, la expresión “LNP” no es clara a que se refiere. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción y definir que es “LNP”.

La reivindicación 37 no es clara y carece de sustento porque menciona “Una composición que comprende un gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 asociado con una nanopartícula lipídica (LNP)”, pero esto da lugar a un sinnúmero de composiciones que no son exploradas ni desarrolladas por el solicitante y, por tanto, especulativas. Esto porque no se define el gARN por todas sus características técnicas esenciales estructurales como es el caso de su SEQ ID NO y todas las modificaciones que presenta y tampoco se evidencia que se presenten en la descripción ARNs asociados a nanopartículas lipídicas. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 38 no es clara y carece de sustento porque menciona “comprende además una nucleasa o un mARN que codifica la nucleasa” pero no se define cuál es dicha nucleasa o el mARN que la codifica con sus características técnicas esenciales respectivas como es el caso de su SEQ ID NO. Por lo cual da lugar a un sinnúmero de composiciones que no son exploradas por el solicitante. Así mismo, un mARN no puede caracterizar únicamente por la proteína que codifica. Tampoco se evidencia el desarrollo de composiciones que comprenden una nucleasa. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 38 y 45 no son concisas porque reclaman la misma materia. Se sugiere eliminar alguna de los dos.

Las reivindicaciones 39 a 44 no son claras y carecen de sustento porque no se define la enzima nucleasa con sus características técnicas esenciales respectivas, además, en la descripción no se evidencia que la composición comprenda una nucleasa sino el ARNm que la codifica. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 46 no es clara y carece de sustento en la descripción, porque no se evidencia el desarrollo de composiciones que comprendan estas secuencias con cualquier ARN guía. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 47 no es clara y carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de formulaciones. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

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

5.3. Descripción

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

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

La descripción no define de forma suficientemente completa el objeto reclamado que le permita a la persona capacitada en la técnica entender y reproducir los ARN guías sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

De acuerdo con lo anterior, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que, se reclama:

- Un ARN guía (gARN) cualquiera que comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada de un gARN que comprende uno o más de:
 - (a) una región de horquilla 1 acortada o una región de horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada, en donde (i) al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9, y la región de horquilla 1 carece opcionalmente de (aa) uno o dos cualesquiera de H1-5 a H1-8, (bb) uno, dos o tres de los siguientes pares de nucleótidos: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9, y/o (cc) 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1; o (ii) la región de horquilla 1 acortada carece de 6-8 nucleótidos, preferentemente 6 nucleótidos; y (A) una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400 y/o (B) una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; o (iii) la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos, preferentemente 5-6 nucleótidos, y una o más de las posiciones N18, H1-12 o n están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; y/o
 - (b) una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos y en donde los nucleótidos 6, 7, 8, 9, 10 u 11 de la región de tallo superior acortada incluyen 4 sustituciones o menos con respecto a SEQ ID NO: 400; y/o
 - (c) una sustitución con respecto a SEQ ID NO: 400 en una o más cualesquiera de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14, en donde el nucleótido sustituyente no es ni una pirimidina seguida de una adenina, ni una adenina precedida por una pirimidina; y/o (d) una región de tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende una modificación a una o más cualesquiera de US1-US12 en la región de tallo superior
- Cualquiera de los ARN guía anteriores donde
 - a. la posición H1-1 está eliminada o sustituida;
 - b. la posición H1-2 está eliminada o sustituida;
 - c. la posición H1-3 está eliminada o sustituida;
 - d. la posición H1-4 está eliminada;
 - e. la posición H1-5 está eliminada;
 - f. la posición H1-6 está eliminada o sustituida;
 - g. la posición H1-7 está eliminada o sustituida;
 - h. la posición H1-8 está eliminada o sustituida;
 - i. la posición H1-9 está eliminada o sustituida;
 - j. la posición H1-10 está eliminada o sustituida;
 - k. la posición H1-11 está eliminada;
 - l. la posición H1-12 está eliminada;
 - m. las posiciones H1-11 y H1-12 están eliminadas; o
 - n. una combinación de dos o más de (a)-(m).
- Cualquiera de los ARN guía anteriores donde
 - a) la posición H1-7 está sustituida con una G;

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

- b) la posición H1-8 está sustituida con una C;
 - c) la posición H1-6 está sustituida con una C;
 - d) la posición H1-7 está sustituida con una U;
 - e) la posición H1-1 está sustituida con una C;
 - f) la posición H1-12 está sustituida con una G;
 - g) la posición N18 está sustituida;
 - h) la posición N18 está sustituida con una C;
 - i) la posición H1-12 está sustituida;
 - j) la posición H1-12 está sustituida con una C o una A;
 - k) la posición n está sustituida;
 - l) la posición n está sustituida con una A; o
 - m) una combinación de dos o más de (a)- (l).
- Cualquiera de los ARN guía anteriores que comprende una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde el gARN es un sgARN.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores comprende una región guía y una porción conservada, y una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3', en donde la porción conservada comprende una región de horquilla 1 acortada, que comprende un bucle que comprende al menos H1-5, H1-6, H1-7, y H1-8, opcionalmente en donde una o más de H1-5, H1-6, H1-7, y H1-8 está sustituida, en donde una de (i)-(iii) se cumple: (i) la región de horquilla 1 carece de (aa) uno, dos o tres de los siguientes pares de nucleótidos: H1-1 y H1-12, H1- 2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9 con respecto a SEQ ID NO: 400, y/o (bb) 1-6 nucleótidos de la región de horquilla 1 con respecto a SEQ ID NO: 400; o (ii) la región de horquilla 1 acortada carece de 6 nucleótidos; y (A) una o más de las posiciones H1-1, H1-2, o H1-3 está eliminada o sustituida con respecto a SEQ ID NO: 400; o (B) una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 está sustituida con respecto a SEQ ID NO: 400; o (iii) la región de horquilla 1 acortada carece de 5-6 nucleótidos, y una o más de las posiciones N18, H1-12, o n está sustituida con respecto a SEQ ID NO: 400.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde la región de horquilla 1 acortada carece de 6 nucleótidos y una o más de las posiciones H1-1, H1-2, o H1-3 está eliminada con respecto a SEQ ID NO: 400.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde uno, dos o tres de los nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-3 y H1-10, o H1-4 y H1-9, están eliminados con respecto a SEQ ID NO: 400.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde los nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-3 y H1-10, y H1-4 y H1-9, están eliminados con respecto a SEQ ID NO: 400.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde la región de horquilla 1 acortada comprende (i) la secuencia CGAAAG (SEQ ID NO: 1005); (ii) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (i); o 4 (iii) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (i).
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde el gARN comprende (i) una modificación del extremo 5', (ii) una modificación del extremo 3', o ambas (i) y (ii).
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde el gARN comprende una cola 3'.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde la cola 3' comprende 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 1-10 nucleótidos o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde no comprende una cola 3'
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores que comprende una modificación en la región de horquilla.
 - Cualquiera de los ARN guía anteriores que comprende además (i) una modificación del extremo 5', (ii) una modificación del extremo 3', o ambas (i) y (ii).

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

- Cualquiera de los ARN guía anteriores que comprende una región guía que es de 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud.
- Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' o de la región horquilla comprende una modificación del extremo protector, seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico invertido o una combinación de estos.
- Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde la modificación del tallo superior comprende uno o más cualesquiera de: i. una modificación de uno o más cualesquiera de US1-US12 en la región de tallo superior; y ii. una modificación de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o los 12 nucleótidos en la región de tallo superior.
- Cualquiera de los ARN guía anteriores en donde la modificación del tallo superior comprende uno o más de:
 - i. un nucleótido modificado con 2'-OMe;
 - ii. un nucleótido modificado con 2'-O-moe;
 - iii. un nucleótido modificado con 2'-F; y
 - iv. combinaciones de dos o más de (i) – (iii).
- Cualquiera de los ARN guía anteriores que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 u 801-875.
- Una ARN guía modificado con la SEQ ID NO: 281
- Una composición que comprende cualquiera de los ARN guía anteriores
- Una composición que comprende cualquiera de los ARN guía anteriores y una nucleasa
- Una composición que comprende cualquiera de los ARN guía anteriores y cualquier mARN que comprende cualquier SEQ ID NO
- Una formulación que comprende cualquiera de los ARN guía anteriores

Adicionalmente, se aclara que no es posible identificar con qué secuencia guía se ejecuta la invención. Por ejemplo, en el Ejemplo 1 (Tabla 6 – Edición en hepatocitos primarios de ratón) se mencionan las guías G013772, G013773 y G013774, entre otras, pero no se precisa cuál secuencia fue empleada, es decir, si corresponde a la guía modificada o a la no modificada. La misma falta de precisión se observa en los demás ejemplos.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. 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 ARN guía modificado dirigido a TTR y composición que lo comprende y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2019067872 y WO2019067992, 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:

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

Grupo inventivo 1: ARN guía dirigido y específico a TTR de SEQ ID NO: 281 y composición que lo comprende (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 2: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 381 (CG017276), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 3: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 391 (CSM07-6), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 4: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 393 (CSM07-50), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 5: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 507 (NxG015637), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 6: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 581 (NxG017276), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 7: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 591 (NxSM07-6), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 8: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 593 (NxSM07-50), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 9: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 707 (N20-G015637), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 10: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 781 (N20-G017276), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 parcialmente).

Grupo inventivo 11: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 791 (N20-SM07-6), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45).

Grupo inventivo 12: ARN guía dirigido y específico a TTR el cual está modificado y comprende la SEQ ID NO: 793 (N20-SM07-50), composición y formulación que lo comprenden (reivindicaciones 1 a 45 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.

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

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.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de diciembre de 2019, 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	Fecha de prioridad
D1	NC2021/0000051	“ARN guía para edición génica que comprenden una delección de entre 5 a 10 nucleótidos en su región horquilla y modificaciones protectoras de extremo”	-	8 de junio de 2018
D2	Briner, A. <i>Molecular cell</i> .	“Guide RNA Functional Modules Direct Cas9 Activity and Orthogonality”	23 de octubre de 2014	-
D3	Finn, J. D., <i>et al. Cell reports</i>	“A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent <i>In Vivo</i> Genome Editing”	27 de febrero de 2018	-

D1¹ divulga un ARN guía dirigido al gen de la transtiretina (TTR) modificado ya sea por delección de nucleótidos en la región horquilla, y/o en los extremos 3’ y 5’ y/o mediante nucleótidos que han sido modificados, así como, composiciones y formulaciones que comprenden dicho ARN guía (Párr. [0541], Págs. 2 a 84, tabla 1).

D2² 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).

D3³ divulga un ARN guía para un sistema CRISPR CAS9 que está dirigido al gen de la transretina (TTR) y el cual puede estar modificado o no, y composiciones que lo comprenden (Pág. 2228 - The LNP-INT01 System Effectively Targets Mouse Liver; Fig. 1D).

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la

¹<https://sipi.sic.gov.co/sipi/extra/ip/mutual/browse.aspx?sid=638982574632428649>
²Briner, A. E., *et al.* (2014). Guide RNA functional modules direct Cas9 activity and orthogonality. *Molecular cell*, 56(2), 333–339. Recuperado de: [https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(14\)00751-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276514007515%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(14)00751-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276514007515%3Fshowall%3Dtrue)
³ Finn, J. D., *et al.* (2018). A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent *In Vivo* Genome Editing. *Cell reports*, 22(9), 2227–2235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490262/>



Ref. Expediente N° NC2022/0009562

técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2021/0000051, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga un ARN guía dirigido al gen de la transtiretina (TTR) modificado ya sea por delección de nucleótidos en la región horquilla, y/o en los extremos 3’ y 5 y/o mediante nucleótidos que han sido modificados, así como, composiciones y formulaciones que comprenden dicho ARN guía con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 31 y 36 a 47 y su fecha de presentación, 12 de enero de 2021, es anterior a la fecha de presentación de la solicitud bajo análisis, 29 de agosto de 2022. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 915 del 18 de enero de 2021.

8. 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.

8.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2023/0005026 del 21 de abril de 2023) refiere a: *“Un ARN guía (gARN) que comprende una modificación del extremo 5’ o una modificación del extremo 3’ y una porción conservada de un gARN que comprende uno o más de: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un ARN guía (gARN) que comprende	ARN guía (ARNg) que es un ARN guía simple corto (ARNsg corto) que comprende (Párr. [008]; Págs. 2 a 84, tabla 1).
una modificación del extremo 5’ o una modificación del extremo 3’ y una porción conservada de un gARN que comprende uno o más de:	que comprende una porción conservada de un ARNsg y una modificación del extremo 5’ o una modificación del extremo 3’ (Párr. [008]).
(a) una región de horquilla 1 acortada o una región de horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada, en donde	una región horquilla, donde la región horquilla carece de al menos 5-10 nucleótidos (Párr. [008])
(i) al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9, y la región de horquilla 1 carece opcionalmente de	donde los al menos 5-10 nucleótidos comprenden los nucleótidos 54-61 de SEQ ID NO:400, los nucleótidos 53- 60 de SEQ ID NO:400; o los nucleótidos 54-58 de SEQ ID NO: 400, opcionalmente donde el ARNsg corto comprende modificaciones en al menos H1-1 a H1-5 y H2-1 a H2-12 (Pág. 8).
(aa) uno o dos cualesquiera de H1-5 a H1-8	que comprende una porción conservada de un ARNsg que comprende una región horquilla, donde la región horquilla carece de al menos 5-10 nucleótidos y donde el ARNsg corto comprende una modificación en el extremo 5’ o una modificación en el extremo 3 nucleótidos modificados con 2’-OMe en LS8, LS10, LS12, H1-2, H1-4, H1-6, H1-8, H1-10, H1-12, H2-1, H2-3,
(bb) uno, dos o tres de los siguientes pares de nucleótidos: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9, y/o	
(cc) 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1; o	
(ii) la región de horquilla 1 acortada carece de 6-8 nucleótidos, preferentemente 6 nucleótidos; y	



Ref. Expediente N° NC2022/0009562

(A) una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400 y/o	H2-5, H2-7, H2-9, H2-11, H2-13, H2-15, y el último y antepenúltimo nucleótido en el terminal 3'; y modificaciones 2'-F en LS7, LS9, LS11; H1-1, H1-3, H1-5, H1-7, H1-9, H1-11, H1-13, H2-2, H2-4, H2-6, H2-8, H2-10, H2-12, H2-14, y el penúltimo y anterior al antepenúltimo nucleótido en la región terminal 3' (Párr- [0458]). Donde la SEQ ID NO: 400 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 400 de la solicitud (alineamiento 1).
(B) una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; o	
(iii) la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos, preferentemente 5-6 nucleótidos, y una o más de las posiciones N18, H1-12 o n están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; y/o	
(b) una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos y en donde los nucleótidos 6, 7, 8, 9, 10 u 11 de la región de tallo superior acortada incluyen 4 sustituciones o menos con respecto a SEQ ID NO: 400; y/o	donde la modificación del tallo superior comprende cualquiera o cualesquiera de: i. una modificación a cualquiera o cualesquiera de US1-US12 en la región del tallo superior; ii. una modificación de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o la totalidad de 12 nucleótidos en la región del tallo superior; y iii. una modificación de aproximadamente 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, o 1-12 nucleótidos en la región del tallo superior (Pág. 12).
(c) una sustitución con respecto a SEQ ID NO: 400 en una o más cualesquiera de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14, en donde el nucleótido sustituyente no es ni una pirimidina seguida de una adenina, ni una adenina precedida por una pirimidina; y/o	ARNsg comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA en las siguientes posiciones o en un subconjunto de estas: LS5-LS6; US3-US4; US9-US10; US12-B3; LS7-LS8; LS12-N1; N6-N7; N14-N15; N17-N18; y H2-2 a H2-3. En algunas realizaciones, un sitio YA comprende una modificación, lo cual significa que al menos un nucleótido del sitio YA está modificado (Págs. 355 y 356).
(d) una región de tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende una modificación a una o más cualesquiera de US1-US12 en la región de tallo superior.	donde la modificación del tallo superior comprende una modificación a cualquiera o cualesquiera de US1-US12 en la región del tallo superior (Pág. 12).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2019237069_400      GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU   60
WO_2021119275_A1_400  GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU   60
*****

WO_2019237069_400      GGCACCGAGUCGGUGC           76
WO_2021119275_A1_400  GGCACCGAGUCGGUGC           76
*****
```

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 400 de D1 y la SEQ ID NO: 400 de la solicitud.

Así mismo, D1 divulga las características de las reivindicaciones dependientes de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 2 a 4: ARNsg que comprende modificaciones en H1-1 a H1-12 (Págs. 61 y 71; tablas 1 y 2).
- Reivindicaciones 5 a 18: de acuerdo con la tabla anterior.
- Reivindicaciones 19 y 21 a 24: Donde la modificación en el extremo 3' y/o 5' comprende una modificación protectora de extremo, tal como un nucleótido modificado seleccionado entre un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe), un nucleótido



Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

- modificado con 2'-flúor (2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico invertido, o combinaciones de estos (Pág. 4).
- Reivindicaciones 20, 25 y 26: Una modificación en la región horquilla comprende un nucleótido modificado seleccionado entre un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2'-flúor (2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, o combinaciones de estos (Pág. 4).
 - Reivindicaciones 27 a 31: de acuerdo con la tabla anterior.
 - Reivindicaciones 32 a 35: Donde el ARN guía comprende cualquiera de las SEQ ID Nos: 1-54, 201-254 y 301-354 (Pág. 19). Donde las SEQ ID NOs: 202, 204 a 206, 211 a 217, 219 y 221 de D1 tienen un 95,59% de identidad con la SEQ ID NO: 281 de la solicitud, y la SEQ ID NO. 218 de D1 tiene un 94.29% de identidad con la SEQ ID NO: 281 de la solicitud (alineamiento 2).
 - Reivindicaciones 36 a 47: D1 divulga una composición que comprende el ARN guía asociado una nanopartícula lipídica (LPN) que también comprende un mARN que codifica una nucleasa Cas9 de *S. pyogenes* o *S. aureus*, y una formulación farmacéutica que comprende dicha composición y portador aceptable desde el punto de vista farmacéutica (Pág. 74). Donde el ARNm comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NOs: 3499-3527 o 3529-3546 (Pág. 74). Siendo el mARN de SEQ ID NO: 3499 de D1 tiene 100% de identidad y cobertura con de la SEQ ID NO: 1099 de la solicitud (alineamiento 3).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2019237069_218	100.00	97.10	97.06	97.06	97.06	97.06	97.06	97.06	97.06	97.06	97.06	97.06	94.29	97.06
2: WO_2019237069_217	97.10	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
3: WO_2019237069_221	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
4: WO_2019237069_219	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
5: WO_2019237069_216	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
6: WO_2019237069_215	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
7: WO_2019237069_214	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
8: WO_2019237069_213	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
9: WO_2019237069_211	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
10: WO_2019237069_206	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
11: WO_2019237069_205	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
12: WO_2019237069_204	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00
13: WO_2021119275_A1_281	94.29	95.59	95.59	95.59	95.59	95.59	95.59	95.59	95.59	95.59	95.59	95.59	100.00	95.59
14: WO_2019237069_202	97.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.59	100.00

Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2019237069_218 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU 60
WO_2019237069_217 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_221 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_219 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_216 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_215 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_214 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_213 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_211 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_206 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_205 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2019237069_204 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52
WO_2021119275_A1_281 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCAC-----GAAAG 54
WO_2019237069_202 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCA-----ACUU 52

WO_2019237069_218 GGCACCGAGUCGGUGCUUUU 80
WO_2019237069_217 GGCACCGAGUCGGUGCU--- 69
WO_2019237069_221 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_219 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_216 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_215 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_214 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_213 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_211 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_206 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_205 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2019237069_204 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68
WO_2021119275_A1_281 GGCACCGAGUCGGUGC---- 70
WO_2019237069_202 GGCACCGAGUCGGUGC---- 68

Alineamiento 2. Entre las SEQ ID NOS: 202, 204 a 206, 211 a 219 y 221 de D1 y la SEQ ID NO: 281 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2019237069_3499 100.00 100.00
2: WO_2021119275_A1_1099 100.00 100.00

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 3499 de D1 y la SEQ ID NO: 1099 de la solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 y 11 a 47 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8.2. 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 dependiente 10 (Radicado NC2023/0005026 del 21 de abril de 2023) refiere a: "El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende (...)". A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Un ARN guía (gARN) que comprende	Un ARN guía sencillo (ARNsg) de Cas9 que comprende seis módulos (Pág. 334, Fig. 1)	Un ARN guía para un sistema CRISPR CAS9 que está dirigido al gen de la transretina (TTR) (Pág. 2228 - The LNP-INT01 System Effectively Targets Mouse Liver; Fig. 1D).



Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada de un gARN que comprende uno o más de:	El ARN presenta mutaciones en las regiones horquilla del 3' (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10)	
(a) una región de horquilla 1 acortada o una región de horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada, en donde	En donde la horquilla 1 puede ser eliminada y reemplazada por dos nucleótidos y (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13)	No menciona
(i) al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9, y la región de horquilla 1 carece opcionalmente de		
(aa) uno o dos cualesquiera de H1-5 a H1-8		
(bb) uno, dos o tres de los siguientes pares de nucleótidos: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9, y/o		
(cc) 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1; o		
(ii) la región de horquilla 1 acortada carece de 6-8 nucleótidos, preferentemente 6 nucleótidos; y		
(A) una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400 y/o		
(B) una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; o		
(iii) la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos, preferentemente 5-6 nucleótidos, y una o más de las posiciones N18, H1-12 o n están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; y/o		
(b) una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos y en donde los nucleótidos 6, 7, 8, 9, 10 u 11 de la región de tallo superior acortada incluyen 4 sustituciones o menos con respecto a SEQ ID NO: 400; y/o	El tallo superior del RNA guía es acortado para generar diversas variantes eliminando 4 nucleótidos incluso hasta 12 nucleótidos o incluyendo 4 sustituciones (fig. 1B). Donde la secuencia de nucleótidos del ARNg de D2 (Pág. 334, Fig. 1A), tiene un 97.37% de identidad con la SEQ ID NO: 400 de la solicitud (alineamiento 3).	y el cual puede estar modificado o no, siendo la modificación en los extremos mediante nucleótidos que tienen 2' MOE y/o en el tallo superior con los mismos nucleótidos modificados (Pág. 2228 - The LNP-INT01 System Effectively Targets Mouse Liver; Fig. 1D). Donde la secuencia del ARN guía de D3 (fig. 1D) tiene un 79,52% y 94,29% con las SEQ ID NOs: 1 (alineamiento 5) y 281 de la solicitud (alineamiento 6).
(c) una sustitución con respecto a SEQ ID NO: 400 en una o más cualesquiera de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14, en donde el nucleótido sustituyente no es ni una pirimidina seguida de una adenina, ni una adenina precedida por una pirimidina; y/o		



Ref. Expediente N° NC2022/0009562

(d) una región de tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende una modificación a una o más cualesquiera de US1-US12 en la región de tallo superior.		
en donde la región de horquilla 1 acortada comprende (i) la secuencia CGAAAG (SEQ ID NO: 1005); (ii) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (i); o (iii) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (i).	La secuencia del ARN guía de D2 (Pág. 334, Fig. 1A) tiene un 81,71% de identidad con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 4).	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, 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). Además, D2 divulga que el tallo superior del RNA guía es acortado para generar diversas variantes eliminando cuatro nucleótidos incluso hasta 12 nucleótidos o incluyendo cuatro sustituciones (fig. 1B). Donde la secuencia de nucleótidos del ARNg de D2 en donde la región horquilla 1 corresponde a los nucleótidos resaltados en purpura (Pág. 334, Fig. 1A), tiene un 97.37% de identidad con la SEQ ID NO: 400 de la solicitud (alineamiento 3). La horquilla 1 del ARN guía de D2 comprende la secuencia UAUCAACUUGAAAAAGUC (Fig. 1).

```
CLUSTAL O (1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_400      -----GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC      40
ARNG_F1A          GGGGCCACUAGGGACAGGAUGUUUAAGGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC      60
                   *****

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

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 400 de la solicitud y el ARN de la Figura 1 de D2 (ARNG-FIG1A). Se resaltan en purpura los nucleótidos correspondientes a la región horquilla 1 del ARN guía del documento D2 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).

```
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: gRNAD2F1A      100.00   81.71
2: WO_2021119275_A1_1  81.71  100.00
```



Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
gRNAD2F1A      GGGGCCACUAGGG-----ACAGGAUGUUUAAGGCUAGAAAUAGCAG-UUAAAAUAAGGCU   54
WO_2021119275_A1_1  ----ACACAAAUACCAAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU   56
                .*** * .      .*** .   ****.*****.*****

gRNAD2F1A      AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU   98
WO_2021119275_A1_1  AGUCCGUUAUCAACU-----AAGCACCGAGUCGGUGC-----   88
                *****                      .*****
```

Alineamiento 4. Entre el RNA guía de D2 y la SEQ ID NO: 1 de la solicitud.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 10 y el ARN guía divulgado en D2, consiste en que el ARN de la solicitud comprende en la región de horquilla 1 acortada (i) la secuencia CGAAAG (SEQ ID NO: 1005); (ii) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (i); o (iii) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (i).

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha modificación porque la reivindicación independiente no menciona cuál es el blanco génico del ARNsg, ni la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO) que caracteriza estructuralmente, ni las modificaciones del ARN guía reclamado incouyendo las posiciones específicas respecto a secuencias de referencia los nucleótidos suprimidos en la región horquilla 1, por lo que, no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción que están referidas a secuencias específicas para los ARNsg con cualquiera de las innumerables posibilidades estructurales de ARNsg contempladas en la reivindicación, los cuales no son explorados por el solicitante y a los cuales no se les puede reconocer un efecto técnico porque los mismos no han sido probados.

No obstante, cabe resaltar que D2 ya divulga ARN guía simples (sgRNA) que dirigen la actividad de la endonucleasa Cas9 identificando que la región complementaria de crRNA:tracrRNA puede modificarse o eliminarse parcialmente y donde se caracterizan seis módulos conservados dentro de los dúplex nativos de crRNA:tracrRNA, dentro de las cuales las horquillas son fundamentales para definir la ortogonalidad entre sistemas (Resumen).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el ARN guía de D2 para proporcionar otro ARN guía alternativo?

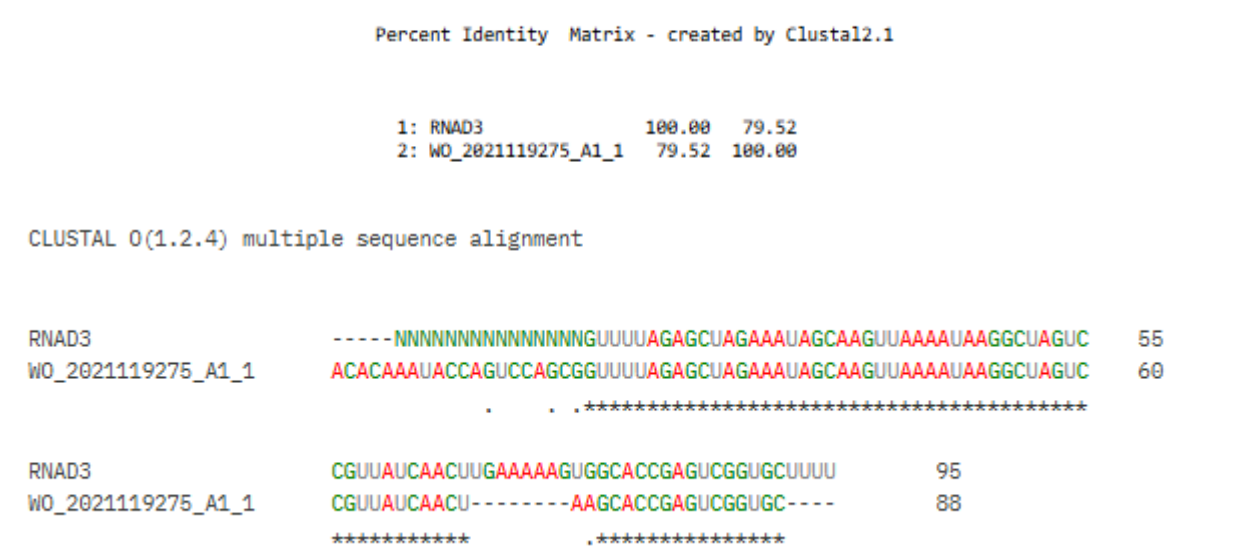
Sin embargo, el incluir una secuencia alternativa en un ARN guía modificado ya está divulgado en D3 que se refiere a un ARN guía para un sistema CRISPR CAS9 que está dirigido al gen de la transretina (TTR) y el cual puede estar modificado o no, siendo la modificación en los extremos mediante nucleótidos que tienen 2´MOE y/o en el tallo superior con los mismos nucleótidos modificados (Pág. 2228 - The LNP-INT01 System Effectively Targets Mouse Liver; Fig. 1D). Donde la secuencia del ARN guía de D3 (fig. 1D) tiene un 79,52% de identidad con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 4).

D3 también divulga una formulación que comprende una LNP en una relación amina:ARN-fosfato (N:P) de 4.5, siendo los componentes de las nanopartículas lipídicas 45 % molar de lípido LP01, 44 % molar de colesterol, 9 % molar de DSPC y 2 % molar de PEG2k-DMG y la carga de ARN (relación en peso 1:1 de ARNm:ARNsg), siendo el ARNm el que codifica para la nucleasa del sistema (Pág. 2232, secciones - LNP Formulation y - RNA Production). Así mismo, se muestra que el desarrollo de un sistema de administración mediado por nanopartículas lipídicas (LNP) con una sola

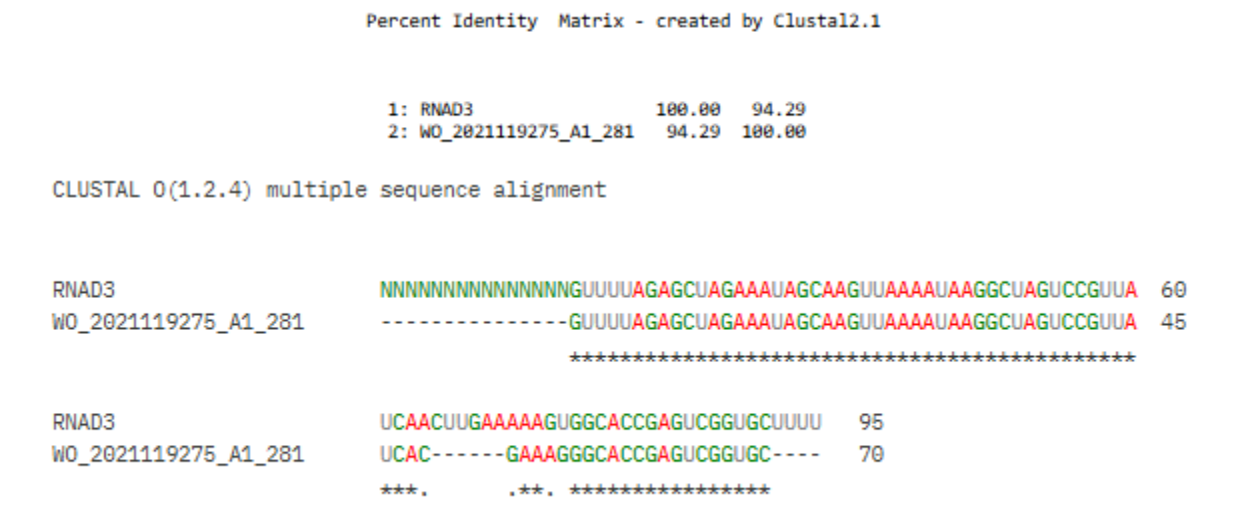
Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

administración, permitió una edición significativa del gen TTR de ratón en el hígado, con una reducción superior al 97 % en los niveles de proteína sérica que persistió durante al menos 12 meses (Resumen). Donde, la secuencia de ARN guía de D3 tiene un 94,29% de identidad con la SEQ ID NO: 281 de la solicitud (alineamiento 5). El ARN guía de D3 comprende la secuencia AAAAAG el cual difiere en dos nucleótidos con la secuencia SEQ ID NO: 1005 de la solicitud (CGAAAG).



Alineamiento 5. Entre el ARN guía de D3 y la SEQ ID NO: 1 de la solicitud



Alineamiento 6. Entre el ARN guía de D3 y la SEQ ID NO: 281 de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una secuencia de nucleótidos alterna en la horquilla 1 como lo enseña D3 en el ARN guía de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2021/0000051	1 a 9 y 11 a 47	Novedad
D2	Briner, A. <i>Molecular cell.</i>	10	Nivel inventivo



Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

D3	Finn, J. D., et al. <i>Cell reports</i>	10	Nivel inventivo
----	---	----	-----------------

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.

Nubia Milena Pinzon Ibañez

Nubia Milena Pinzon Ibañez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2022/0009562				1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/064250				10/12/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad		Presentación			
11/12/2019						X					
Solicitante											
INTELLIA THERAPEUTICS, INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	48 a 50	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			1 a 47 parcialmente		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda					1 a 47						
Palabras clave utilizadas					guide RNA (gRNA), transthyretin (Ttr) gene, 5' end modification, 3' end modification, SaCas9, hortened hairpin 1 region, HI-1, HI-2, or HI-3, deleted or substituted, shortened upper stem región, LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2, H2-14, SpyCas9, CRISPR/Cas9 system, 2'-O-methyl (2'-OMe) modified nucleotide, 2'-O-(2-methoxyethyl) (2'-O-moe) modified nucleotide, a 2'-fluoro (2'-F) modified nucleotide, phosphorothioate (PS) linkage between nucleotides, inverted abasic modified nucleotide, lipid nanoparticle (LNP), mRNA, SEQ ID NOS: 1-90, 281, 400, 301 – 394, 401-490, 601-690, 1099-1127, 1129-1146						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda					CIP:	C12N 15/11					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)											
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica					Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	NC2019/0007258 WO/2018/107028	05/07/2019 14/06/2018	-	-					A		
	NC2020/0007046	10/06/2020	-	-					A		
	NC2022/0009538 WO/2021/117729	07/07/2022 17/06/2021	-	-					T		
	NC2021/0000051 WO/2019/237069	18/01/2021 8 de junio de 2019	1 a 9 y 11 a 47	Resumen, Págs. 12 a 84, tabla 1					X		
ISA/ EPO	WO2019237069	12/12/2019	-	-					T		
	WO2016089433	09/06/2016	-	-					A		
	WO2018107028	14/06/2018	-	-					A		
	WO2016164356	13/10/2016	-	-					A		
	WO2015200555	30/12/2015	-	-					A		
	Nowak, C. M., <i>et al.</i>	12/10/2016	-	-					A		
	Briner, A. E., <i>et al.</i>	23/10/2014	10	(Resumen, Pág. 334, Fig. 1), (Pág. 335, Col. Izq., Líneas 10 a 13), (Pág. 334, Fig. 1 y Pág. 335, Col. Izq., Líneas 7 a 10).					Y		
ORBIT	Jinek, M., <i>et al.</i>	29/01/2013	-	-					A		
	US8795965	05/08/2014	-	-					A		
	US8999351	07/04/2015	-	-					A		



Oficio N° 20569 de 20 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009562

	US8158601	17/04/2012	-	-	A
PATBASE	US20190316121	17/10/2019	-	-	A
	US2019136229	09/05/2019	-	-	A
	WO19067999	04/04/2019	-	-	A
	WO17189336	02/11/2017	-	-	A
	WO19067999	04/04/2019	-	-	A
	US2016208243	21/07/2019	-	-	A
STN	WO2015048690	02/04/2015	-	-	A
STN/ PATBASE/ ISA/ EPO	WO19067872	04/04/2019	-	-	A
	WO2019067992	04/04/2019	-	-	A
STN	WO2018007871	11/01/2018	-	-	A
STN/ PUBMED	Finn, J. D., <i>et al.</i>	27/02/2018	10	Resumen, Pág. 2228 - The LNP-INT01 System Effectively Targets Mouse Liver; Fig. 1D; Pág. 2232, secciones - LNP Formulation y - RNA Production	Y
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. Briner, A. E., <i>et al.</i> (2014). Guide RNA functional modules direct Cas9 activity and orthogonality. <i>Molecular cell</i>, 56(2), 333–339. Jinek, M., <i>et al.</i> (2013). RNA-programmed genome editing in human cells. <i>eLife</i>, 2, e00471. Finn, J. D., <i>et al.</i> (2018). A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing. <i>Cell reports</i>, 22(9), 2227–2235. Nowak, C. M., <i>et al.</i> (2016). Guide RNA engineering for versatile Cas9 functionality. <i>Nucleic acids research</i>, 44(20), 9555–9564.					
(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: (09/11/2025)					

