

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 35484

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 36104 de 29 de junio de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DE LÍPIDO DE AMINA, LÍPIDO NEUTRO, LÍPIDO DE PEG, UN COMPONENTE DE ARN Y LÍPIDO AUXILIAR”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 14 de agosto de 2023 con el N° NC2023/0010593, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, INTELLIA THERAPEUTICS INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

De las modificaciones al pliego reivindicatorio

La sociedad recurrente hace un recuento de la actuación administrativa y afirma que:

(...) Presento un nuevo pliego reivindicatorio en donde se han modificado ciertos errores de sintaxis. A continuación, se exponen los mismos:

- Las reivindicaciones 8 y 10 han sido modificadas para eliminar la referencia a la conjunción “y” que aparece tras mencionar el lípido de PEG.

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

Del nivel inventivo de la solicitud

En este punto, señala que “la combinación de los documentos citados *no sugiere la sustitución de un lípido específico de D2 en las composiciones de D1*”.

De las enseñanzas del documento D1

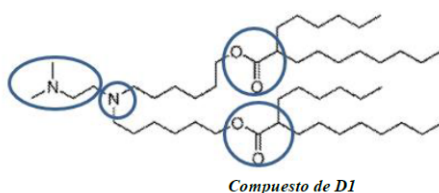
Sobre el antecedente, argumenta que:

Resolución N° 35484

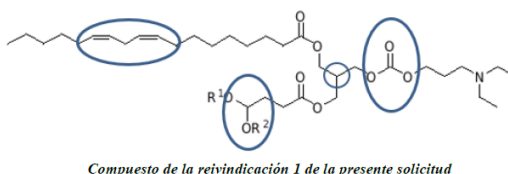
Ref. Expediente N° NC2020/0005346

(...) documentos D1 y D2 enseñan lípidos ionizables completamente diferentes. Estas diferencias habrían dejado al experto en la materia sin una expectativa razonable de éxito en la realización de la invención reivindicada en la presente solicitud.

(...) De hecho, los lípidos en las páginas 228-230 de D1 en los que el examinador se basa como supuestos lípidos ionizables tienen diferentes características estructurales en comparación con el lípido A que habrían desanimado al experto en la materia en la sustitución de estos lípidos por el lípido A concretamente. Por ejemplo, el primer compuesto en la página 228 de D1 corresponde a la siguiente estructura:



Y en contraste, los lípidos de amina reivindicados en la presente solicitud tienen la siguiente estructura:



Así las cosas, tal y como se puede observar, los compuestos de D1 presentan diferencias enormes con el compuesto aquí reivindicado, por lo que los lípidos de amina reivindicados no podrían haber sido vistos como **compuestos equivalentes** a los lípidos de D1. Los lípidos de amina reivindicados **son estructuralmente distintos** de los lípidos de D1 de múltiples maneras. Por ejemplo, los lípidos de amina reivindicados tienen **(i) un carbono terciario central, (ii) un grupo carbonato, (iii) un grupo acetal y (iv) tres cadenas hidrocarbonadas extensas, una de las cuales es insaturada y no ramificada**, tal y como se encuentran resaltados en la anterior estructura, mientras que todas las estructuras enumeradas en las páginas 228-230 de D1 carecen de estas características.

Además, en contraste adicional con los lípidos de amina reivindicados, todas las estructuras enumeradas en las páginas **228-230 de D1** tienen dos cadenas hidrocarbonadas ramificadas, cada una unida a un grupo éster, y un grupo de cabeza catiónico unido a una amina terciaria por un conector de etileno.

De igual forma, D1 no brinda datos comparativos con respecto a los LNP que comprenden sus lípidos catiónicos/ionizables y no sugiere modificar sus lípidos catiónicos/ionizables para incorporar las características estructurales de los lípidos de amina reivindicados. Por lo tanto, D1 no habría motivado al experto en la materia a seleccionar los lípidos de amina reivindicados para su uso en sus composiciones lipídicas con una expectativa razonable de éxito.

En este orden de ideas, considerar al documento D1 como el documento de la técnica más cercano a la presente invención es bastante objetable en vista de las enormes diferencias estructurales descritas en el párrafo anterior. Por ejemplo, el instructivo de patentabilidad define al estado de la técnica mas **(sic)** cercano como aquel que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante y además suele ser **el que tiene más características en**

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito.

En este sentido, de acuerdo con la sociedad recurrente, D1 no puede considerarse como el estado de la técnica más cercano, en la medida en que los lípidos de amina descritos en D1 son sustancialmente diferentes a los de la solicitud, y por lo tanto, una persona versada en la materia jamás habría considerado los lípidos de amina allí descritos como un punto de partida para desarrollar una composición de nanopartículas lipídicas como las reivindicadas.

De las enseñanzas del documento D2

Respecto del documento D2, la sociedad afirma que

(...) al igual que D1, no proporciona **ninguna razón o motivación** para modificar las enseñanzas de D1. Por ejemplo, D2 no proporciona ningún dato comparativo para los lípidos que son **estructuralmente similares** a los lípidos de amina reivindicados.

Por ejemplo, tal como se ha venido explicando a lo largo de las respuestas técnicas previas, los datos en D2 muestran que al menos los siguientes lípidos **son mejores para encapsular siRNA y/o mRNA que el lípido A (lípido reivindicado)** (lípido 13 en **D2**): lípidos 1, 15, 19, 25, 32-34, 40, 41, 48, 53, 51 y 71 en **D2** (Cuadro 2, págs. 164-165 de la descripción de D2) razón por la cual no entendemos cuales es la razón del examinador para escoger el lípido 13 de D1 cuando dicho lípido no se encuentra dentro de los mejores lípidos para encapsular siRNA y/o mRNA. Nuevamente, resaltamos que no existía una probabilidad de éxito al combinar las enseñanzas de D1 y D2 en la medida que D1 revela un lípido de amina estructuralmente diferente y en D2 el lípido de amina 13 que es equivalente al de la invención no es el lípido preferido para encapsular siRNA y/o mRNA. Por lo tanto, un versado en la materia habría optado por utilizar los lípidos **1, 15, 19, 25, 32-34, 40, 41, 48, 53, 51 y 71** descritos en D2 como punto de partida para el desarrollo de formulaciones mejoradas ya que fueron dichos lípidos los que demostraron mejores rendimientos en la encapsulación de siRNA y/o mRNA. Por lo tanto, no vemos en donde está la “**motivación**” que tendría un versado en la materia para seleccionar específicamente el lípido 13 cuando dicho lípido ni siquiera es considerado en D2 como uno de los lípidos con mejor rendimiento a la hora de llevar procesos de encapsulación de siRNA y/o mRNA. Es evidente entonces que no existía motivación para combinar D1 con D2 en la medida que la expectativa de éxito de dicha combinación era mínima.

Del análisis retrospectivo

la sociedad recurrente concluyó que:

(...) Queda claro que la escogencia del lípido 13 de D2 por parte del examinador corresponde a un claro análisis en retrospectiva en donde simplemente lo ubica (**sic**) de manera indiscriminada en D2, pero no tuvo en cuenta las enseñanzas propias de D2 frente a dicho lípido de amina.

Adicionalmente, deseamos resaltar que el lípido de la presente invención (lípido 13 en D2) **está excluido** de varias de las pruebas realizadas en D2, tales como los estudios de inmunogenicidad. (D2, págs. 172-173). Por estas razones, me permito reiterar que un experto en la materia **no habría estado motivado** para seleccionar el Lípido reivindicado de todos los lípidos descritos en D2, ya que no este no se encuentra completamente caracterizado como algunos de los otros lípidos allí divulgados.

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

Adicionalmente, si bien no es de soporte de ese Despacho “ponderar la importancia de los lípidos probados en el documento D2 y de las razones del por qué se empleó uno u otro lípido”, no se explica *¿Por qué el Examinador lo considera relevante para que supuestamente un experto en la técnica pueda tomarlo como referencia para incluirlo en las enseñanzas de D1 si de hecho el mismo **no demuestra el mejor rendimiento entre los lípidos probados**? Es más, ¿Cuál podría ser la motivación de dicho experto en seleccionar específicamente dicho ejemplo de D2 **cuando el mismo NO cuenta con datos y resultados concretos de actividad**?*

De hecho, en cuanto a esta afirmación por parte del Examinador, en donde convenientemente selecciona un ejemplo sin tener en consideración una caracterización óptima, me permito señalar que estoy en total desacuerdo, ya que la selección del lípido 13 de D2 (lípido de la invención) es arbitraria y la sugerencia del Examinador de **sustituir este lípido en los LNP de D1** se basa únicamente en un razonamiento en retrospectiva lo cual es completamente inadmisibile. Es más, el hecho de que D2 no pueda caracterizar las composiciones de LNP que comprenden el lípido 13 (lípido reclamado) tan completamente como las composiciones de LNP que comprenden otros lípidos ionizables, junto con el hecho de que el lípido 13 de D2 (lípido reclamado) no demuestra el mejor rendimiento entre los lípidos probados es una fuerte evidencia del nivel inventivo de las composiciones reivindicadas en esta solicitud.

(...)

Así, tal como expusimos previamente, la única forma de demostrar la obviedad de la presente invención es mediante el conocimiento previo ofrecido por la presente invención lo cual evidentemente constituye un análisis en retrospectiva el cual no es permitido en un juicioso análisis de nivel inventivo. En otras palabras, solo conociendo de antemano la solución propuesta por la presente invención un versado en la materia habría encontrado obviedad de las composiciones reclamadas al buscar los componentes específicos en cualquier parte de D1 y D2. Sin embargo, el versado en la materia enfrentado a las diferencias estructurales y en cuestiones técnicas descritas en D1 y D2 y sin el conocimiento previo que ofrece la invención, jamás habría logrado desarrollar la composición de nanopartículas lipídicas que comprende ARNm y un ácido nucleico (sic) de ARNm reclamados.

Trámite de la vía administrativa

Que, para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán

(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso.

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar composiciones de nanopartículas lipídicas (“LNP”) con propiedades mejoradas para la administración de agentes biológicamente activos, en particular ARN, ARNm y ARN guía (Pág. 1, Párr. [002]). Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones de LNP comprenden: un componente de ARN; y un componente lipídico, donde el componente lipídico comprende: (1) alrededor de 50-60 % molar de lípido de amina; (2) alrededor de 5-15 % molar de lípido neutro; y (3) alrededor de 2,5-4 % molar

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

de lípido de PEG, donde el resto del componente lipídico es lípido auxiliar y donde la relación entre N/P de la composición de LNP es de alrededor de 3-10 (Pág. 2, Párr. [008]).

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2020/0005346 del 28 de abril de 2020, requerida en una oportunidad durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante el Oficio N° 15591 del 28 de septiembre de 2022.

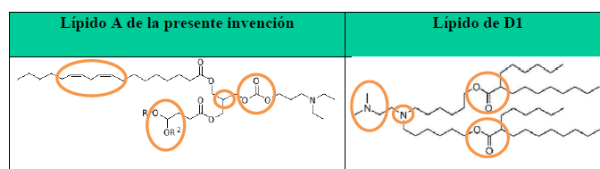
Del oficio N° 15591 de 2022.

En primer lugar, la Oficina elevó objeciones al título de la solicitud, y a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio -al incluir expresiones no limitativas e imprecisas y múltiples reivindicaciones independientes respecto a materia similar-. Respecto al nivel inventivo de las reivindicaciones presentadas, la Oficina encontró que la materia reclamada era obvia frente a las enseñanzas en conjunto de los documentos D1 y D2.

De la respuesta Oficio N° 15591 de 2022

El 09 de febrero de 2023, la solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio y argumentó lo siguiente sobre la diferencia que existe entre la reivindicación 1 y lo contemplado en los documentos D1 y D2:

(...) los componentes lipídicos de la presente invención son muy diferentes a los divulgados por D1, en particular los lípidos de amina como el lípido A descrito en la reivindicación 1, presenta diferencias estructurales muy importantes respecto a los lípidos ionizables divulgados en D1 como lo muestro a continuación:



(...)

D1 no brinda datos comparativos con respecto a las nanopartículas lipídicas que comprendan sus lípidos catiónicos/ionizables y no sugiere modificar sus lípidos catiónicos/ionizables para incorporar las características estructurales de los lípidos de amina reivindicados. Por lo tanto, D1 no habría motivado al experto en la materia a seleccionar los lípidos de amina reivindicados para su uso en sus composiciones lipídicas con una expectativa razonable de éxito. Por el contrario, la presente invención sí muestra evidencia de que la combinación de lípidos reivindicada presentó una mejora significativa en la entrega de ARNm y ARNm de Cas9 a células hepáticas en ensayos in vivo (ver ejemplo 1 figura 1A).

En cuando al documento complementario D2, la sociedad señaló que:

(...) no hay ningún dato comparativo para los lípidos que son estructuralmente similares a los lípidos de amina reivindicados y, por tanto, no proporciona ninguna razón para

Resolución N° 35484

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

modificar los lípidos divulgados en D1. De hecho, los datos que enseña D2 muestran que para encapsular ARNsi y/o ARNm hay mejores opciones de lípidos que el lípido A

(...)

En consecuencia, tras las enseñanzas de D2 una persona versada en la materia no estaría motivada para seleccionar el Lípido A de todos los lípidos descritos en D2, ya que no demuestra el mejor rendimiento entre los lípidos probados y por lo mismo no fue completamente caracterizado como algunos de los otros lípidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, para la sociedad recurrente es evidente que las enseñanzas combinadas de D1 y D2 no habían guiado a un versado en la materia a:

(...) incluir los lípidos de amina reivindicados en las composiciones descritas por D1 o a modificar las proporciones de los componentes en las composiciones descritas por D2, y mucho menos hacerlo con una expectativa razonable de éxito en la entrega de un componente que incluye tanto un ARNm como un ARNg.

Sin embargo, mediante la Resolución N° 36104 del 29 de junio de 2023, la Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, al determinar que la materia no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

(...) Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.

(...)

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente (...)

Modificaciones presentadas

El artículo 34 de la Decisión 486 establece que:

(...) El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial (...)

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente:

(...) La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial (...)

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta en el memorial del recurso de reposición un nuevo capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2023/0010597 del 14 de agosto de 2023 con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia.

Del alcance de la materia reclamada

El alcance de la materia reclamada se circunscribe a la reivindicación independiente (1) en la categoría inventiva de producto, en donde la única reivindicación (1) de la categoría de producto reclama:

(...) 1. Una composición de nanopartículas lipídicas (“LNP”) que comprende:

un componente de ARN; en el que el componente de ARN comprende (i) un ARNm que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN y (ii) un ácido nucleico de ARNg; y un componente lipídico, donde el componente lipídico comprende:

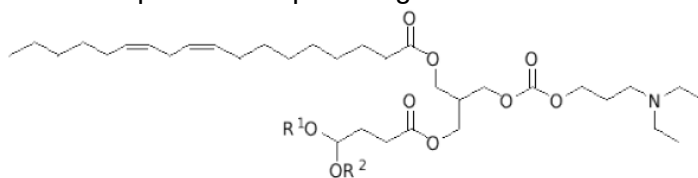
alrededor de 40-60 % molar de lípido de amina;

alrededor de 0-10 % molar de lípido neutro, donde el lípido neutro es un fosfolípido neutro; y

alrededor de 1,5 - 10 % molar de lípido de PEG,

donde el resto del componente lipídico es lípido auxiliar, donde el lípido auxiliar es un esteroide, esterol o alquil resorcinol,

el lípido de amina está representado por la siguiente fórmula estructural



donde R1 y R2 son cada uno independientemente un alquilo C₄-C₁₂, y donde la relación N/P de la composición es de alrededor de 5 – 7 (...)

En donde, las reivindicaciones 2 a 67 corresponde a limitaciones de la composición de nanopartículas lipídicas de la reivindicación independiente 1.

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

Del sustento de la materia reclamada

Con relación al sustento del pliego reivindicatorio esta Oficina encuentra que en los ejemplos 2, 9 y 10 se revelan múltiples formulaciones de nanopartículas lipídicas preparadas a partir del ARNm (SEQ ID NO: 42; G282) con lípido A, colesterol, DSPC y PEG₂₀₀₀-DMG en una relación molar entre 50:38:8,8:3,1 y 55:33:9:3, con una relación cercana N:P de 6 (tablas 3, 5, 14, 29 y 30). Por lo que se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias (Recibo N° 201393 del 14 de agosto de 2023).

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo

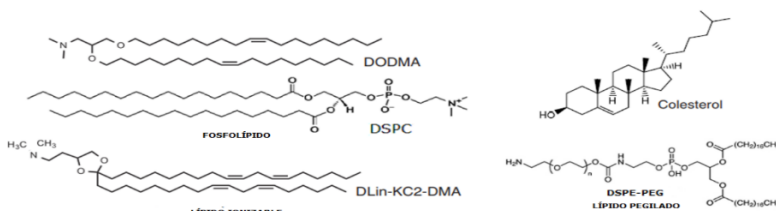
De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. En el presente caso se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y por lo tanto presenta características técnicas similares, es decir no cumple con lo establecido en el mencionado artículo.

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados WO2017127750 -D1- y WO2015095340 -D2-, pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 29 de septiembre de 2017.

De las enseñanzas del documento D1

Respecto al argumento de la sociedad recurrente según el cual “considerar al documento D1 como el documento de la técnica más cercano a la presente invención es bastante objetable en vista de las enormes diferencias estructurales descritas” esta instancia encuentra que la publicación internacional de patente WO2017127750 divulga composiciones de nanopartículas lipídicas que encapsulan ARNm modificado -de manera similar a la solicitud en estudio-, en las que el componente lipídico de la nanopartícula se ejemplifica con: un lípido catiónico o amino ionizable (**DLin-KC2-DMA**; 2,2-dilinoil-4-(2-dimetilaminoetil)-[1,3]-dioxolano), lípido no catiónico o fosfolípido (**DODMA-DSPC**; 1,2-dioleiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano-diésteroalfosfatidilcolina)), un esteroil (colesterol) y un lípido pegilado (**PEG-DMG**, **PEG-DSG** y **PEG-DSPE**) (Ejemplo 6, tablas 17 a 20)

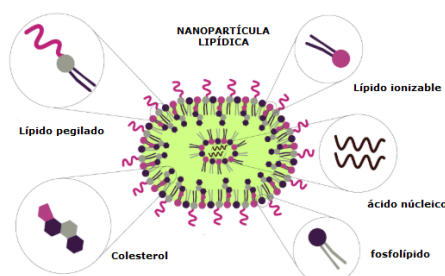
Figura 1. Estructura química de los lípidos de la nanopartícula del ejemplo 6 del documento D1



Ref. Expediente N° NC2020/0005346

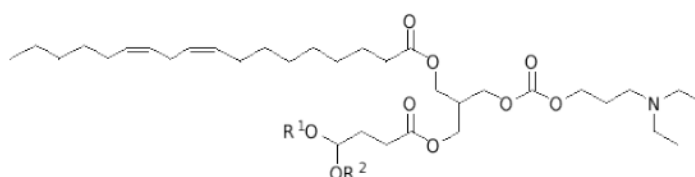
Y la estructura de la nanopartícula lipídica revelada en este antecedente se representa de la siguiente manera:

Figura 2. Conformación de la nanopartícula del ejemplo 6 del documento D1



De las diferencias técnicas

Aclaradas las enseñanzas del antecedente D1 esta instancia encuentra que la diferencia cierta entre la materia reclamada en la solicitud y el antecedente se limita a la estructura química del lípido ionizable derivado de amina, definido en la reivindicación independiente, así:



donde R1 y R2 son cada uno independientemente un alquilo C4-C12, y
donde la relación N/P de la composición es de alrededor de 5 – 7.

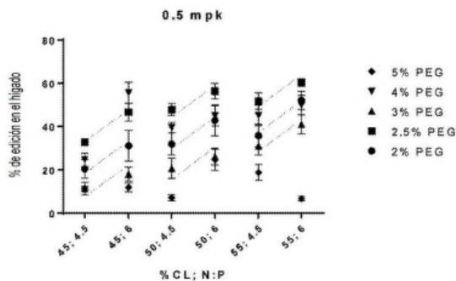
Mientras que el lípido catiónico en el antecedente D1 son otros lípidos de amina ionizables, y en su modalidad más preferida a 2,2-dilinoil-4-(2-dimetilaminoetil)-[1,3]-dioxolano (**DLin-KC2-DMA**). Por lo que contrario al argumento de la sociedad recurrente según el cual “*las diferencias estructurales significativas de la invención frente a los compuestos de D1 no permitirían concluir que D1 es el estado de la técnica más cercano*” esta instancia encuentra que la configuración de la nanopartícula lipídica revelada en el antecedente D1 resulta similar a la descrita para la solicitud. Por lo que las enseñanzas del antecedente si resultan relevantes para la valoración del cumplimiento del requisito de nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Del efecto técnico

Con relación a los argumentos de la sociedad recurrente según los cuales:

(...) el Solicitante de la presente solicitud encontró inesperadamente que las composiciones de LNP con una relación N/P más alta (es decir, 6:1, como se reclama en esta solicitud) superan a las composiciones de LNP con una relación N/P más baja (es decir, 4,5:1) en ensayos de edición de dosis baja, tal y como se observa en la Fig. 1B a continuación:

Ref. Expediente N° NC2020/0005346



en donde, se muestra el porcentaje de edición génica de TTR lograda en el hígado de ratón después de la administración de ARNm y ARNg de Cas9, componentes de edición génica de CRISPR/Cas, en composiciones de LNP con una dosis única de 0,5 mpk, en donde dicha dosis de 0,5 mg por kg, permite evidenciar una edición en el hígado de 10 % a 60 %. En esta prueba in vivo de ratón, todas las composiciones administraron eficazmente ARNm y ARNm de Cas9 a las células hepáticas, con evidencia de actividad de nucleasa CRISPR/Cas activa en el lugar de destino medida por NGS para cada composición de LNP. Las LNP que contenían 5 % de lípido de PEG presentaron un menor encapsulamiento y una potencia algo reducida.

Además, las composiciones de LNP con una relación N/P más alta **forman inesperadamente partículas más uniformes** que las composiciones de LNP con una relación N/P más baja (Fig. 2B, Fig. 4A y Fig. 7 de la presente solicitud).

Esta instancia advierte que, en la solicitud inicial sobre los lípidos de amina se indica que:

(...) son biodegradables *in vivo* y adecuados para administrar un agente biológicamente activo, tal como un ARN, a una célula. Los lípidos de amina tienen toxicidad baja (por ejemplo, son tolerados en un modelo animal sin efectos adversos en cantidades mayores o iguales que 10 mg/kg de carga de ARN).

(...) Los lípidos de amina pueden conducir a un aumento de la tasa de eliminación. En algunas modalidades, la tasa de eliminación es una tasa de eliminación de lípidos, por ejemplo, la tasa a la cual se elimina un lípido de la sangre, el suero o el plasma.

(...) Formulaciones de LNP preparadas a partir del ARNm descrito y sg282 (SEQ ID NO: 42; G282) como se describe en el Ejemplo 2 con lípido A, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50:38:9:3 y con una relación entre N:P de 6. Las relaciones en peso de ARNg:ARNm de Cas9 de las 25 formulaciones fueron como se muestra en la Tabla 29.

Tabla 29.

ID LNP	Relación Guía: ARNm de Cas9 (p/p)	Conc. ARN (mg/ml)	EE (%)	Tamaño Z-medio (nm)	PDI de partículas	Media numérica (nm)
1110	8:1	0,92	99	69,52	0,022	56,47
1111	4:1	0,86	97	76,65	0,065	57,36
1112	2:1	0,90	99	76,58	0,036	63,11
1113	1:1	0,97	99	76,60	0,071	58,92
1114	1:2	1,05	99	76,34	0,018	62,82
1115	1:4	0,65	99	82,64	0,018	66,63
1116	1:8	0,75	100	82,01	0,039	65,05

Ejemplo 10 – lípidos neutros

Para evaluar la eficacia *in vivo* de las LNP, se prepararon formulaciones de LNP con el ARNm del Ejemplo 2 y sg534 (SEQ ID NO: 72; G534), tal como se describe en el



Resolución N° 35484

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

Ejemplo 2. Los componentes 15 de nanopartículas lipídicas se disolvieron en etanol al 100 % con las relaciones molares del componente lipídico establecidas a continuación. Brevemente, las cargas de ARN se prepararon en un amortiguador (...)

Tabla 30. Composiciones de LNP y datos. (Las relaciones molares de lípidos se proporcionan como amina-lípido (lípido A)/lípido neutro/lípido auxiliar (colesterol)/PEG-lípido (PEG2k-DMG)).

ID de la muestra	Lípido neutro	Relaciones molares	Conc. ARN (mg/ml)	% EE	Z-medio (nm)	PDI	Media numérica (nm)	% Edición hepática	TTR en suero (µg/ml)	% TTR KD
TSS control								0,0	1248,9	
CO241	-	50,0/0,0/47,0/3,0	1,46	94	75,64	0,090	54,21	1,8	1070,2	14,3
CO242	-	59,0/0,0/38,0/3,0	1,51	94	92,25	0,019	75,56	12,0	819,6	34,4
CO243	-	54,5/0,0/42,5/3,0	1,62	94	78,90	0,052	61,49	3,3	1260,5	-0,9
CO244	DSPC	50,0/9,0/39,0/2,0	1,50	93	101,3	0,044	80,73	27,4	741,0	40,7
CO034	DSPC	50,0/9,0/38,0/3,0	1,48	97	84,23	0,040	66,96	34,2	630,1	49,6
CO245	DSPC	52,5/4,0/42,5/3,0	1,55	95	81,88	0,054	64,54	5,8	846,6	12,2
CO246	DPPC	50,0/9,0/38,0/3,0	1,52	96	87,11	0,040	70,04	35,9	528,6	57,7
CO247	DPPC	52,5/4,0/42,5/3,0	1,54	97	83,67	0,050	66,43	18,3	726,6	41,8

De donde se concluye que el efecto técnico que se pretende atribuir a la totalidad de la materia reclamada, ni siquiera se puede extrapolar a todas las composiciones de lípido de amina (lípido A), lípido neutro (DSPC), lípido auxiliar (colesterol) y lípido de PEG (PEG2k-DMG) de los ejemplos 2, 9 y 10, toda vez, que las relaciones molares entre los diferentes lípidos y/o el ARN encapsulado en estos ejemplos, determinan las propiedades disimiles observadas en las partículas lipídicas, incluyendo algunas que se pueden considerar no deseable, tales como:

- porcentaje de edición hepática entre 5,8 y 35,9%;
- porcentaje de encapsulación del ARN entre 93 al 97%;
- Gen TTR en suero entre 528,6 y 846,6 ug/ml

Por lo que esta instancia reitera que no existe evidencia de un efecto técnico directamente asociable al lípido de amina incluido en las composiciones nanopartículas lipídicas reclamadas en la reivindicación independiente 1.

Del problema técnico objetivo

Ahora bien, en ausencia de un efecto técnico probado para la manera reclamada esta Superintendencia reitera que el problema técnico objetivo de la solicitud, tal y como se menciona en el acto administrativo impugnado consiste en: ¿Cómo modificar las composiciones farmacéuticas en nanopartículas lipídicas conocidas en el documento D1 con el fin de obtener formulaciones alternativas?

De las enseñanzas del documento D2

Con relación a los argumentos de la sociedad recurrente según los cuales:

(...) el versado en la materia habría optado por mantener la estructura química de los lípidos de amina allí reivindicados sin llevar a cabo ninguna modificación estructural. Por esta razón, consideramos que no existía ninguna expectativa de éxito en el documento D1 para modificar los compuestos de amina allí descritos para llegar a los lípidos de amina de la invención que son sustancialmente diferentes desde el punto de vista estructural.



Resolución N° 35484

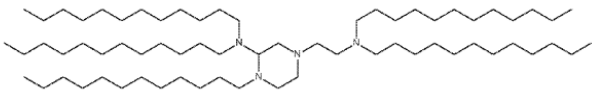
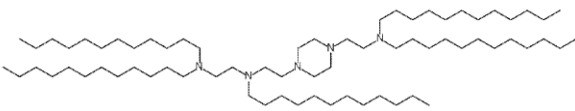
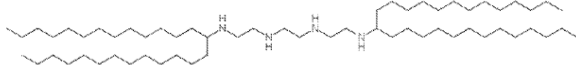
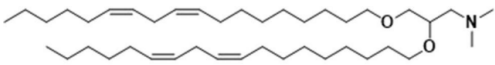
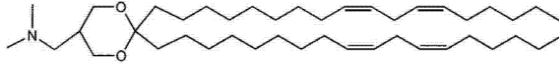
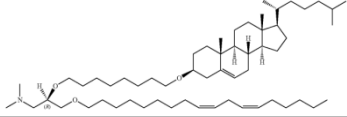
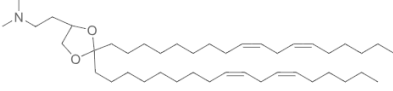
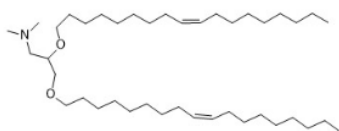
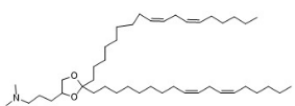
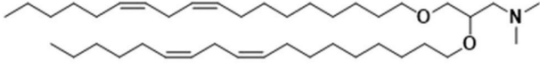
Ref. Expediente N° NC2020/0005346

(...) el documento D2, al igual que D1, no proporciona **ninguna razón o motivación** para modificar las enseñanzas de D1. Por ejemplo, D2 no proporciona ningún dato comparativo para los lípidos que son **estructuralmente similares** a los lípidos de amina reivindicados.

(...) los datos en D2 muestran que al menos los siguientes lípidos **son mejores para encapsular siRNA y/o mRNA que el lípido A (lípido reivindicado)** (lípido 13 en D2): lípidos 1, 15, 19, 25, 32-34, 40, 41, 48, 53, 51 y 71 en D2 (...) Por lo tanto, no vemos en donde está la “**motivación**” que tendría un versado en la materia para seleccionar específicamente el lípido 13 cuando dicho lípido ni siquiera es considerado en D2 como uno de los lípidos con mejor rendimiento a la hora de llevar procesos de encapsulación de siRNA y/o mRNA. Es evidente entonces que no existía motivación para combinar D1 con D2 en la medida que la expectativa de éxito de dicha combinación era mínima.

(...) Adicionalmente, deseamos resaltar que el lípido de la presente invención (lípido 13 en D2) **está excluido** de varias de las pruebas realizadas en D2, tales como los estudios de inmunogenicidad.

Esta instancia aclara que contrario a lo manifestado por la sociedad recurrente la motivación para reemplazar el lípido de amina, empleando un lípido ionizable distinto al ejemplificado en las formulaciones del documento D1, incluso la proporciona el mismo antecedente D1 puesto que incluye dentro del alcance de su divulgación múltiples lípidos ionizables catiónicos -con estructuras químicas muy diversas- y cuya única similitud consiste en actuar de manera similar para los propósitos del antecedente, así:

KL10 	KL22 
KL25 	DLin-DMA 
DLin-MC3-DMA 	Dlin-K-DMA 
Octyl-CL-DMA 	Dlin-KC2-DMA 
DODMA 	DLin-KC3-DMA 
Dlin-DMA 	

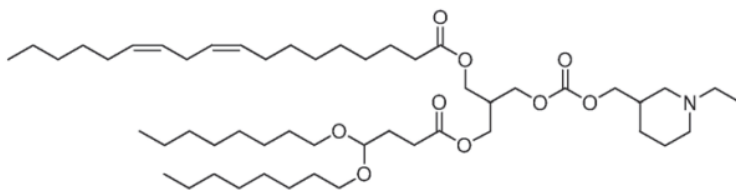


Ref. Expediente N° NC2020/0005346

Aunado a ello, el documento complementario WO2015095340 -D2- revela una serie de lípidos catiónicos con eficacia mejorada respecto a la entrega de ARN y menor toxicidad (inmunogenicidad), lo que implicaría una mejora en la formulación. Esta mejora motivaría a la persona del oficio a utilizarlos, de manera preferente, en composiciones de nanopartículas lipídica, tal como las desarrolladas en el documento D1. Por lo que los argumentos de la sociedad recurrente relacionados con la sugerencia para la utilización de los lípidos ionizables, como los revelados en el antecedente, en nanopartículas lipídicas carecen de validez.

Respecto a la selección específica del lípido catiónico 13 del documento D2 para incluirlo en las formulaciones de nanopartículas lipídicas, como las reveladas en el documento D1 es necesario aclarar que los liposomas probados en el documento complementario incluían: **40 % de un lípido catiónico** (Dlin-DMA (Control) o un compuesto de fórmula I), 10 % de DSPC, 48 % de colesterol, 2 % de DMG-PEG₂₀₀₀ y ARN (replicón autorreplicante que codificaba la proteína F de RSV). De donde, se advierte que contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a reemplazar el lípido catiónico de la nanopartícula lipídica -revelada en el documento D1- por cualquier lípido catiónico desarrollado en el antecedente D2, incluyendo una de sus modalidades más preferidas (ejemplo 13), con la expectativa de mejorar la eficacia del sistema de liberación de ARN y obtener una menor toxicidad.

Estructura química del tensoactivo ionizable del ejemplo 13 del documento D2



De manera que el documento **D1 aporta la arquitectura general de la nanopartícula reclamada** junto con los rangos de composición que se superponen con los reivindicados, mientras que documento **D2 sugiere el uso de un lípido ionizable específico** que el solicitante pretende definir como rasgo diferenciador. Sin embargo, la persona versada en la materia, al conocer D1, tendría una motivación razonable para sustituir el lípido ionizable genérico de ese documento por el lípido de fórmula (I) del antecedente D2, dado que este enseña explícitamente que estos compuestos están diseñados para integrarse en LNP proporcionando mejoras en la entrega para mRNA y otros ácidos nucleicos.

Del análisis retrospectivo

En este punto, una vez valorados los argumentos expuestos por el solicitante en su escrito de reposición, esta instancia observa que la sociedad recurrente fundamenta su inconformidad en dos líneas argumentativa principales: (i) que la decisión impugnada habría incurrido en una valoración inadecuada del estado de la técnica y (ii) que la invención sí presentaría un nivel inventivo derivado de la selección específica del lípido de amina y de los rangos de porcentaje empleados. Sin embargo, ninguno de estos argumentos logra desvirtuar las conclusiones técnicas alcanzadas en el examen de

Resolución N° 35484

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

patentabilidad ni la decisión administrativa adoptada mediante la Resolución N° 36104 de 2023.

En relación con la primera línea argumentativa, el solicitante sostiene que las enseñanzas de D1 (WO2017127750) y D2 (WO2015095340) no anticipan ni hacen evidente el objeto reivindicado, argumentando que la Oficina no habría considerado adecuadamente las diferencias estructurales entre el lípido de amina incluido en su formulación y los lípidos catiónicos descritos en dichos documentos. Sin embargo, instancia considera que tal apreciación no corresponde a lo verificado en el expediente. Como se expuso en el análisis precedente, el documento D1 divulga de manera clara y directa nanopartículas lipídicas conformadas por un lípido ionizable, un lípido neutro, un esteroide y un lípido modificado con PEG, en proporciones que se superponen con aquellas definidas en las reivindicaciones examinadas, con el propósito de administrar de agentes biológicamente activos, como ARN. En particular, la anterioridad D1 enseña rangos de 20–60 % molar para el lípido catiónico, 5–25 % molar para el lípido no catiónico, 25–55 % molar para el esteroide y 0,5–15 % molar para el lípido de PEG (D1, págs. 11–12). Asimismo, el documento D2 revela lípidos c de fórmula (I) específicamente diseñados para ser empleados como lípidos ionizables en la formulación de nanopartículas lipídicas, incluyendo aquellas composiciones con porcentajes de 40–50 % de lípido ionizable de fórmula (I), 40–50 % de colesterol, 5–15 % de lípido neutro y 1–5 % de lípido modificado con PEG (D2, págs. 36–38). Ahora bien, el ejemplo 13 de documento D2 detalla la síntesis de un lípido incluido en la fórmula (I), el cual puede ser empleado este tipo de formulaciones. Con base en estas divulgaciones, la persona versada en la materia habría contado con una motivación técnica directa y suficiente para sustituir el lípido ionizable genérico del antecedente D1 por el lípido específico del documento D2, sin necesidad de ejercer habilidades inventivas adicionales, al no existir un efecto técnico probado y atribuible a la selección de este lípido. El recurso no aporta información experimental comparativa, ni evidencia de una mejora técnica inesperada que permita rebatir la conclusión de falta de actividad inventiva.

Frente a la segunda línea argumentativa, según la cual la invención sí presentaría nivel inventivo debido a la combinación particular del lípido de amina y los rangos porcentuales empleados esta instancia advierte que el solicitante no aporta evidencia experimental que demuestre un efecto técnico inesperado. Esta instancia aclara que la selección de un lípido conocido dentro de rangos ya revelados en el estado de la técnica no es suficiente para acreditar actividad inventiva. Tampoco se propone un problema técnico distinto del ya abordado en los documentos D1 y D2, ni se demuestra que la solución reivindicada produzca una ventaja inesperada frente a esas composiciones conocidas. En este sentido, la argumentación se limita a afirmaciones generales sobre supuestas propiedades mejoradas, sin sustento experimental. En ausencia de dichos datos, no existe fundamento para considerar que la selección de rangos ni el uso del lípido de fórmula (I) constituyan un salto cualitativo frente a las formulaciones de nanopartículas lipídicas reveladas en los documentos D1 y D2.

Por tanto, esta instancia confirma íntegramente que la materia reivindicada **carece de nivel inventivo** frente a la combinación de ambos documentos, en los términos del artículo 18 de la Decisión 486.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,



Resolución N° 35484

Ref. Expediente N° NC2020/0005346

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 36104 de 29 de junio de 2023, por medio de la cual se denegó patente de invención a la creación titulada: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DE LÍPIDO DE AMINA, LÍPIDO NEUTRO, LÍPIDO DE PEG, UN COMPONENTE DE ARN Y LÍPIDO AUXILIAR”, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a INTELLIA THERAPEUTICS INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 14 de mayo de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 14-05-2026
12:02:56 PM
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

