

P-11035

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-056.577**
Solicitud de patente a nombre de **CUREVAC AG**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad CUREVAC AG, domiciliada en Tubinga, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **9909** notificado por comunicación electrónica el 11 de julio de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito manifestar:

1. Modificación a las reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 23 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se eliminó la reivindicación 15.

1.2 Se reenumeraron las demás reivindicaciones

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto pero más limitado y definido con mayor claridad.

De otro lado, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa para un nuevo examen de patentabilidad sobre el pliego reivindicatorio modificado, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 del 2016.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Sin embargo, presentamos los siguientes argumentos en relación con la claridad, concisión y soporte de la invención:

3.1. Se le aclara al Examinador que la reivindicación 1 sí incluye de manera correcta las secuencias de ARNm y no hay contradicción en la expresión que menciona el Examinador, porque está aclarando que cada ARNm de los seis de la combinación es diferente, es decir, no se repiten dentro de dicha combinación.

3.2. En el requerimiento anterior se solicitó el cambio en el preámbulo (que se refería a una composición) y se realizó la modificación a “combinación” tal como sugirió el Examinador; ahora bien, en la segunda objeción de claridad del oficio 9909, se hace una solicitud que, respetuosamente debo decir que no tiene sentido hacer el cambio. Por lo tanto, el preámbulo relacionado con “una combinación de seis ARNm” se mantendrá en el capítulo reivindicatorio.

3.3. Con respecto a la tercera objeción, respetuosamente me permito decir que una persona normalmente versada en la materia sería fácilmente capaz de identificar el

alcance y soporte de la reivindicación 3 en vista de las enseñanzas de la descripción, dado que las reivindicaciones no deben corresponder o estar dirigidas sólo a lo que se encuentra en los ejemplos, sino que corresponden a una generalización razonable de las enseñanzas de la descripción. Por lo tanto, la reivindicación 3 sí se encuentra debidamente soportada por la descripción.

3.4. La reivindicación 15 se ha retirado del capítulo reivindicatorio, atendiendo a la sugerencia del Examinador.

3.5. Con respecto a las reivindicaciones relacionadas con un kit de partes, contrario a lo que señala el Examinador, estas reivindicaciones se encuentran debidamente soportadas por la descripción, tal como se observa, por ejemplo, en las páginas: 57, 145, 146, 184, 186, 187, 188 y 189 de la misma. Además, y como se mencionó anteriormente, me permito reiterar que las reivindicaciones deben corresponder a una generalización razonable de las enseñanzas de la descripción, y no estar dirigidas solamente a los ejemplos de la misma.

3.6. La anterior reivindicación 19 (actual reivindicación 18) es una reivindicación dependiente, por lo tanto, está añadiendo características particulares de la invención, sin ampliar el objeto de la invención de ninguna manera, está precisando que el kit de partes al que se refiere incluye instrucciones, pero no lo define *per se*.

En consecuencia, me permito indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye 23 reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Descripción

La descripción revela en su contenido la combinación reivindicada, así como el kit de partes, por lo tanto, solicito respetuosamente al Examinador retirar la objeción al respecto. Asimismo, se adjuntan las figuras 1, 2 y 3 para una mayor claridad y comprensión.

5. Título de la solicitud

Amablemente se le recuerda al Examinador que se corrigió el título en la respuesta anteriormente presentada, por lo que considero no corregirlo de nuevo puesto que cumple con lo requerido en su momento por la SIC y no se refiere al uso de la invención.

6. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 24 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos WO 2009/046738 (D1) y US 20110250225 (D2).

A este respecto, me permito indicar que el Artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“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”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante señalar que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no hace obvia la presente invención.

Específicamente, el examinador no puede ignorar que el documento D1 revela composiciones para el tratamiento del cáncer de células pulmonares no pequeñas (NSCLC). Sin embargo, el documento D1 no describe la combinación específica de antígeno establecida en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Más aún, el documento D1 tampoco describe las secuencias de ARNm específicas definidas por la reivindicación 1. El documento D1 no describe las secuencias de ARNm utilizadas en la combinación de acuerdo con la invención. En particular, un tallo-bucle de histona, las 5'-UTR específicas y las 3'-UTR específicas de los ARNm de la

invención no se sugieren en absoluto en D1. Además, también el documento D2 citado por el Examinador no justifica ninguna motivación para que el experto en la materia considere la combinación específica de antígenos y/o la combinación específica de características de ARNm estructurales definidas en la reivindicación 1. En contraste con lo que afirma el Examinador, aunque el experto en la materia combinara las enseñanzas de los documentos D1 y D2 (para los cuales no hay motivación), no llegaría de ninguna manera al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo tanto, D1 y D2 resultan ser antecedentes que *alejan* a la persona del oficio normalmente versada en la materia respecto al objeto reivindicado.

Es importante destacar que **la combinación de acuerdo con la reivindicación 1** (es decir, la combinación específica de antígenos codificados por los ARNm específicos definidos en la reivindicación 1), **da como resultado una ventaja terapéutica inesperada, eficaz**, y se reitera que no está divulgada ni sugerida por el documento D1.

A este respecto, el Examinador señaló que no se presentaron pruebas técnicas suficientes. Sin embargo, **los Ejemplos de la presente solicitud describen un estudio clínico que revela la ventaja terapéutica de la combinación de la invención. El estudio aún no ha concluido. No obstante, los datos preliminares ya proporcionan evidencia prominente de la ventaja terapéutica.** Por ejemplo, la Figura 1 complementaria presentada con este escrito resume las respuestas inmunes por antígeno (como porcentaje de todos los pacientes tratados) que se obtuvieron en 25 pacientes que recibieron la combinación de seis ARNm de la invención. Los resultados experimentales mostrados en la Figura 1 complementaria demuestran que cada uno de los seis ARNm de la combinación de la invención es adecuado para inducir una respuesta inmune contra el antígeno codificado tras la administración a un paciente. **La frecuencia de inducción de dicha respuesta inmune está entre aproximadamente 20 a 50% para cada antígeno único, que es una respuesta muy relevante y sin precedentes, especialmente en el campo de la inmunoterapia del cáncer.**

Además, la mayoría de los pacientes con la combinación de la invención presentan respuestas inmunitarias contra más de un antígeno (ver Figura 2 complementaria). **Se observaron respuestas inmunes contra hasta cinco de los seis antígenos**

codificados en pacientes individuales. En general, 13 de cada 25 pacientes presentan respuestas inmunes contra dos o más antígenos de la combinación de la invención, dando como resultado un efecto cooperativo.

La Figura 3 complementaria, muestra los datos clínicos preliminares de un estudio con pacientes con NSCLC que recibieron la combinación de ARNm de la invención en combinación con terapias convencionales. El desarrollo de la carga tumoral en esos pacientes se controló mediante medidas del cambio relativo de la suma de los diámetros más largos (SLD) de las lesiones diana en comparación con la línea de base. **Como puede verse en la Figura 3 complementaria, un número significativo de pacientes se beneficia de una carga tumoral reducida.** Los valores negativos en el diagrama de la Figura 3 indican una reducción del SLD para la lesión diana respectiva. De hecho, para algunos pacientes se observó incluso una disminución del tumor.

Así, no existe motivación alguna para que una persona del oficio normalmente versada en la materia derive de manera obvia a la presente invención, toda vez que no existen enseñanzas claras dirigidas en este sentido.

Consecuentemente, la combinación de D1 y D2 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción del examinador se supera.

De esta forma, se demuestra que las nuevas reivindicaciones 1 a 23 cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

7. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i)** La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii)** Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

En consecuencia, se solicita atentamente otorgar el privilegio de patente solicitado, toda vez que esta solicitud cumple con los requerimientos de la Decisión 486.

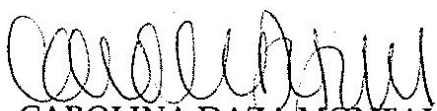
Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los Artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- 8.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 23 reivindicaciones.
- 8.2. Figuras 1 a 3 complementarias.
- 8.3. Comprobante de pago de tasa para nuevo examen de patentabilidad.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-11035

Nuevo capítulo reivindicatorio

Octubre 5, 2017

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de seis ARNm, caracterizada porque cada ARNm codifica un antígeno diferente seleccionado del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York; CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1) y cada ARNm es idéntico a una secuencia de ARN diferente seleccionada entre las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 o 24.
2. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque un ARNm codifica 5T4 y es idéntica a SEQ ID NO: 19, un ARNm codifica Survivina y es idéntica a SEQ ID NO: 20, un ARNm codifica NY-ESO-1 y es idéntica a SEQ ID NO: 21, un ARNm codifica MAGE-C1 y es idéntica a SEQ ID NO: 22, un ARNm codifica MAGE-C2 y es idéntica a SEQ ID NO: 23 y un ARNm codifica MUC1 y es idéntica a SEQ ID NO:24.
3. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el ARNm se forma en complejo con uno o más policationes.
4. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el ARNm se forma en complejo con protamina u oligofectamina.
5. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 3 o 4, caracterizada porque el ARNm se forma en complejo con protamina.
6. La combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la relación N/P del ARNm al uno o más policationes está en el intervalo de 0.1 a 10.

-
7. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la relación N/P está en el rango de 0.3 a 4, de 0.5 a 2, de 0.7 a 2 o de 0.7 a 1.5.
 8. La combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende un ARNm que se forma en complejo con uno o más policationes y ARN libre.
 9. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el ARN formado en complejo es idéntico al ARN libre.
 10. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 8 o 9, caracterizada porque la relación molar del ARN formado en complejo al ARN libre se selecciona de la relación molar de 0.001:1 a 1:0.001.
 11. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la relación molar del ARN formado en complejo al ARN libre se selecciona de la relación molar de 1:1.
 12. La combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la combinación comprende adicionalmente un adyuvante.
 13. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el adyuvante se selecciona del grupo que consiste de:
compuestos catiónicos o policationicos, que comprenden péptidos o proteínas catiónicas o policationicas, incluyendo protamina, nucleolina, espermina o espermidina, poli-L-lisina (PLL), poli-arginina, polipéptidos básicos, péptidos de penetración de células (CPPs), incluyendo péptidos de ligación al VIH, Tat, HIV-1 Tat (HIV), péptidos derivados de Tat, Penetratina, derivados o análogos de VP22, HSV VP22 (Herpes simple), MAP, KALA o dominios de transducción de proteína (PTDs, PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en lisina, péptido(s) MPG, Pep-1, L-oligómeros, péptido(s) de Calcitonina, péptidos derivados de Antennapedia (particularmente de *Drosophila antennapedia*), pAntp, pIsl, FGF, Lactoferina, Transportan, Buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos derivados de hCT, SAP, protamina, espermina, espermidina, o histonas, polisacáridos catiónicos,

incluyendo quitosan, polibreno, polímeros catiónicos, que incluyen polietilenimina (PEI), lípidos catiónicos, que incluyen DOTMA: cloruro de 1-(2,3-sioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio, DMRIE, di-C14-amidina, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: Dioleilo-fosfatidiletanol-amina, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: Dioctadecilamidoglicilpermina, DIMRI: bromuro de dimiristo-oxipropil-dimetil-hidroxi-eti-amonio, DOTAP: dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano, DC-6-14: cloruro de O,O-ditetradecanoil-N-(trimetilamonioacetil)dietanolamina, CLIP1: cloruro de rac-(2,3-dioctadeciloxipropil)(2-hidroxi-etil)-dimetilamonio, CLIP6: rac-2(2,3-dihexadeciloxipropil-oximetiloxi)etil-trimetilamonio, CLIP9: rac-2(2,3-dihexadeciloxipropil-oxisucciniloxi)etil-trimetilamonio, oligofectamina, o polímeros catiónicos o policatiónicos, que incluyen poliaminoácidos modificados, tales como polímeros de aminoácido o poliamidas inversas, etc., polietilenos modificados, tal como PVP bromuro de (poli(N-etil-4-vinilpiridinio)), etc., acrilatos modificados, tales como pDMAEMA (poliy(dimetilaminoetil metilacrilato)), etc., amidoaminas modificadas tal como pAMAM (poli(amidoamina)), etc., polibetaaminoéster modificado (PBAE), tal como diamina y polímeros de diacrilato de 1,4-butanodiol-diacrilato-co-5-amino-1-pentanol, etc., dendrímeros, tal como dendrímeros de polipropilamina o dendrímeros basados en pAMAM, etc., polimina(s), tal como PEI: poli(etilenimina), poli(propilenimina), etc., polialilamina, polímeros basados en la cadena principal de azúcar, tal como polímeros basados en ciclodextrina, polímeros basados en dextrano, quitosan, etc., los polímeros basados en la cadena principal de silano, tal como copolímeros PMOXA-PDMS, etc., polímeros de bloque que consisten de una combinación de uno o más bloques catiónicos seleccionados de un polímero catiónico como es mencionado en lo anterior y de uno o más bloques hidrofílicos o hidrofóbicos (por ejemplo polietilenglicol).

14. Una vacuna, caracterizada porque comprende la combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. La vacuna de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la vacuna comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Un kit o kit de partes, caracterizado porque comprende la combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y/o una vacuna de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15.

-
17. El kit de conformidad con la reivindicación 16 que comprende un vehículo líquido para solubilizar.
18. El kit de conformidad con la reivindicación 16 o 17, caracterizado porque comprende instrucciones técnicas con información sobre la administración y dosis de la combinación activa de seis ARNm y/o la vacuna.
19. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque el kit es un kit de partes y cada parte del kit contiene un ARNm.
20. El kit de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el kit es un kit de partes y cada parte del kit contiene un ARNm que codifica un antígeno diferente seleccionado de los antígenos definidos en la reivindicación 1, todas las partes del kit forman la combinación de seis ARNm, o la vacuna de las reivindicaciones precedentes.
21. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizado porque todos los seis ARNm se proporcionan en forma liofilizada en partes separadas.
22. El kit de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el kit contiene como una parte solución de Ringer-Lactato.
23. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, caracterizado porque el kit contiene seis partes, cada parte contiene uno de los seis ARNm.

Figura 1 complementaria

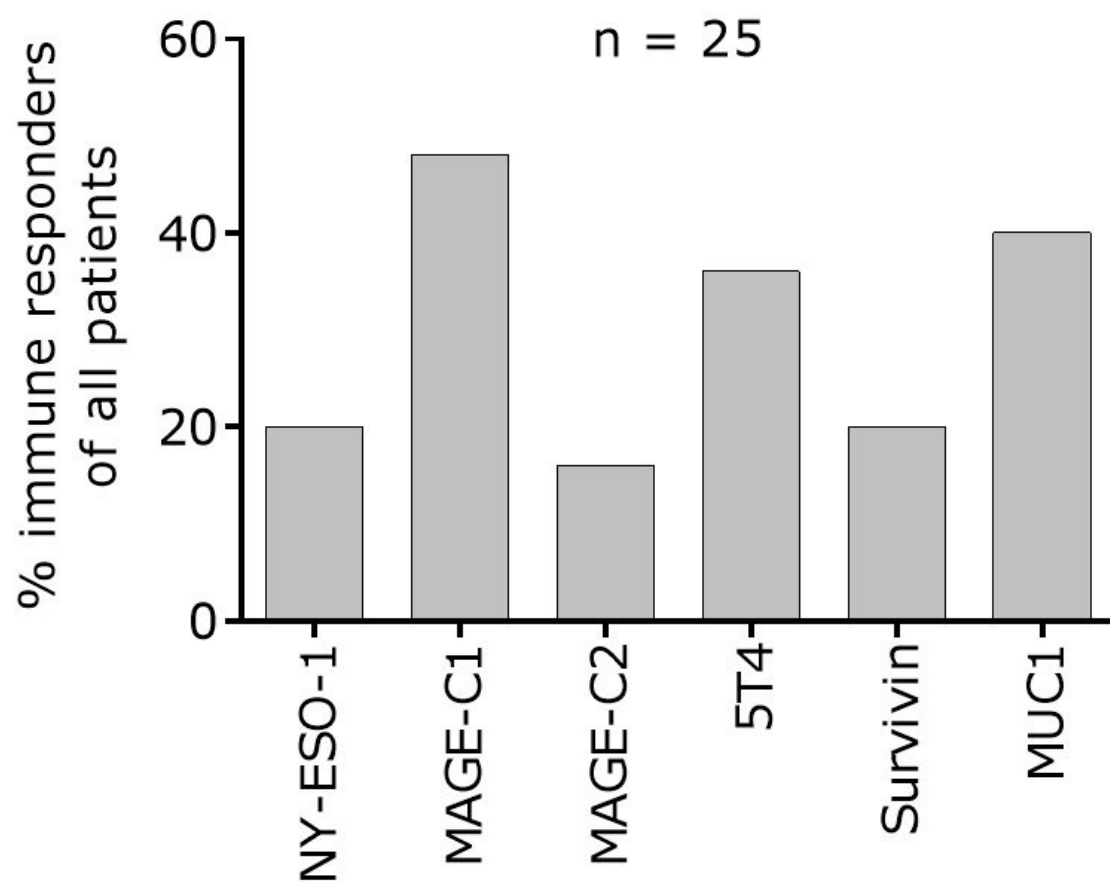


Figura 2 complementaria

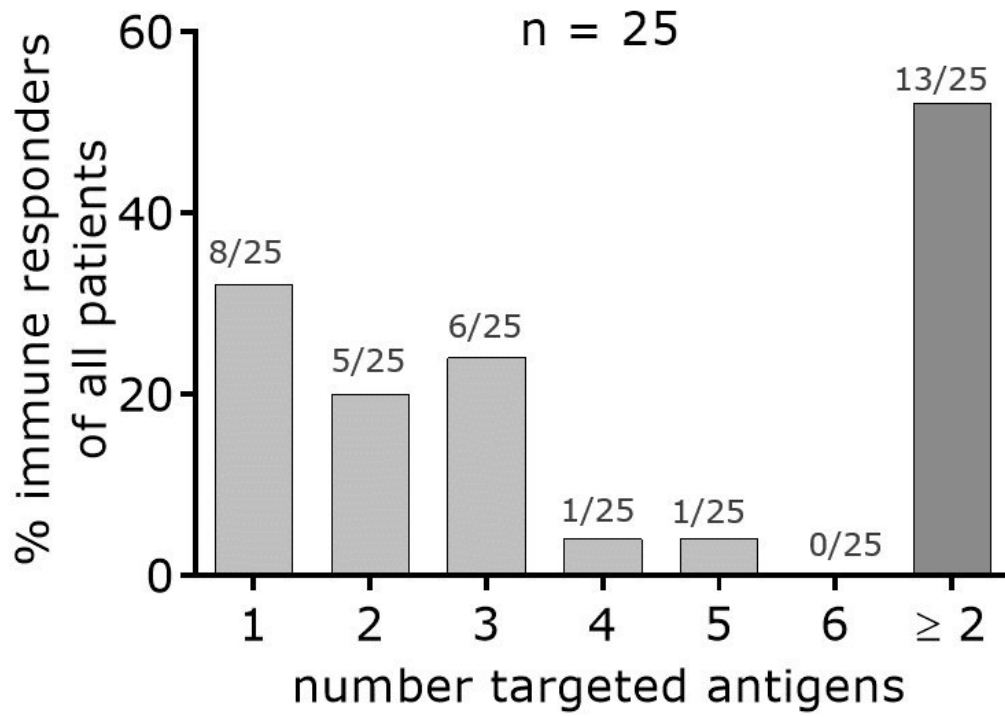
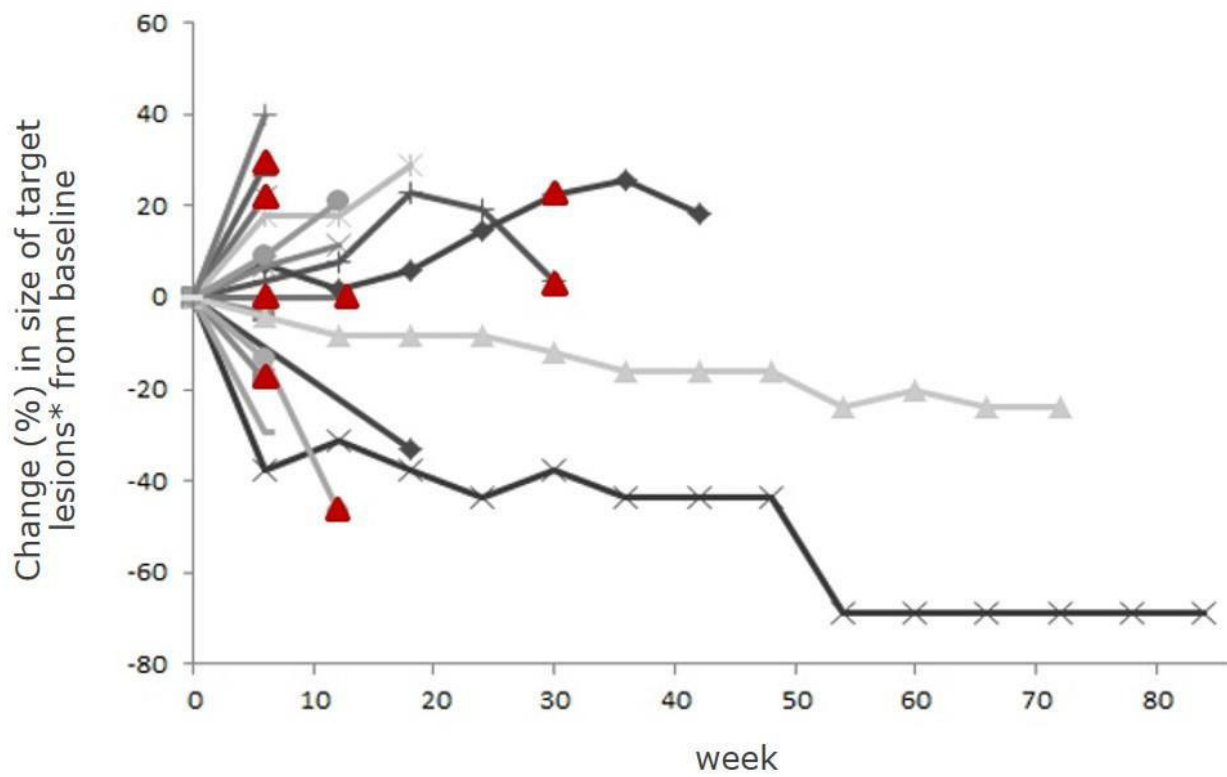


Figura 3 complementaria



▲ 1st occurrence of new lesion

* SLD: sum of longest diameters

Response to prior treatment:

■ PR

■ SD



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16056577
Recibo: 17-80601
Fecha: 05/10/2017

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 118114
CUS: 286358658

Patente PCT
COMPOSICIÓN Y VACUNA PARA TRATAR CÁNCER DE PULMÓN

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de seis ARNm, caracterizada porque cada ARNm codifica un antígeno diferente seleccionado del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York; CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1) y cada ARNm es idéntico a una secuencia de ARN diferente seleccionada entre las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 o 24.
2. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque un ARNm codifica 5T4 y es idéntica a SEQ ID NO: 19, un ARNm codifica Survivina y es idéntica a SEQ ID NO: 20, un ARNm codifica NY-ESO-1 y es idéntica a SEQ ID NO: 21, un ARNm codifica MAGE-C1 y es idéntica a SEQ ID NO: 22, un ARNm codifica MAGE-C2 y es idéntica a SEQ ID NO: 23 y un ARNm codifica MUC1 y es idéntica a SEQ ID NO:24.
3. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el ARNm se forma en complejo con uno o más policationes.
4. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el ARNm se forma en complejo con protamina u oligofectamina.
5. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 3 o 4, caracterizada porque el ARNm se forma en complejo con protamina.
6. La combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la relación N/P del ARNm al uno o más policationes está en el intervalo de 0.1 a 10.
7. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la relación N/P está en el rango de 0.3 a 4, de 0.5 a 2, de 0.7 a 2 o de 0.7 a 1.5.
8. La combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende un ARNm que se forma en complejo con uno o más policationes y ARN libre.

9. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el ARN formado en complejo es idéntico al ARN libre.

10. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 8 o 9, caracterizada porque la relación molar del ARN formado en complejo al ARN libre se selecciona de la relación molar de 0.001:1 a 1:0.001.

11. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la relación molar del ARN formado en complejo al ARN libre se selecciona de la relación molar de 1:1.

12. La combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la combinación comprende adicionalmente un adyuvante.

13. La combinación de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el adyuvante se selecciona del grupo que consiste de:

compuestos catiónicos o policationicos, que comprenden péptidos o proteínas catiónicas o policationicas, incluyendo protamina, nucleolina, espermina o espermidina, poli-L-lisina (PLL), poli-arginina, polipéptidos básicos, péptidos de penetración de células (CPPs), incluyendo péptidos de ligación al VIH, Tat, HIV-1 Tat (HIV), péptidos derivados de Tat, Penetratina, derivados o análogos de VP22, HSV VP22 (Herpes simple), MAP, KALA o dominios de transducción de proteína (PTDs, PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en lisina, péptido(s) MPG, Pep-1, L-oligómeros, péptido(s) de Calcitonina, péptidos derivados de Antennapedia (particularmente de *Drosophila antennapedia*), pAntp, pIsl, FGF, Lactoferina, Transportan, Buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos derivados de hCT, SAP, protamina, espermina, espermidina, o histonas, polisacáridos catiónicos, incluyendo quitosan, polibreno, polímeros catiónicos, que incluyen polietilenimina (PEI), lípidos catiónicos, que incluyen DOTMA: cloruro de 1-(2,3-sioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio, DMRIE, di-C14-amidina, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: Dioleilo-fosfatidiletanol-amina, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: Dioctadecilamidoglicilespermina, DIMRI: bromuro de dimiristo-oxipropil-dimetil-hidroxi-eti-amonio, DOTAP: dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano, DC-6-14: cloruro de O,O-ditetradecanoil-N-(trimetilamonioacetil)dietanolamina, CLIP1: cloruro de rac-(2,3-dioctadeciloxipropil)(2-hidroxi-etil)-dimetilamonio, CLIP6: rac-2(2,3-dihexadeciloxipropil-oximetilo-oxi)-etil-trimetilamonio, CLIP9: rac-2(2,3-dihexadeciloxipropil-oxisuccinilo-oxi)-etil-trimetilamonio, oligofectamina, o polímeros catiónicos o policationicos, que incluyen poliaminoácidos modificados, tales como polímeros de aminoácido o poliamidas inversas, etc., polietilenos modificados, tal como PVP bromuro de (poli(N-etil-4-

vinilpiridinio)), etc., acrilatos modificados, tales como pDMAEMA (poli(dimetilaminoetil metilacrilato)), etc., amidoaminas modificadas tal como pAMAM (poli(amidoamina)), etc., polibetaaminoéster modificado (PBAE), tal como diamina y polímeros de diacrilato de 1,4-butanodiol-diacrilato-co-5-amino-1-pentanol, etc., dendrímeros, tal como dendrímeros de polipropilamina o dendrímeros basados en pAMAM, etc., poliimina(s), tal como PEI: poli(etilenimina), poli(propilenimina), etc., polialilamina, polímeros basados en la cadena principal de azúcar, tal como polímeros basados en ciclodextrina, polímeros basados en dextrano, quitosan, etc., los polímeros basados en la cadena principal de silano, tal como copolímeros PMOXA-PDMS, etc., polímeros de bloque que consisten de una combinación de uno o más bloques catiónicos seleccionados de un polímero catiónico como es mencionado en lo anterior y de uno o más bloques hidrofílicos o hidrofóbicos (por ejemplo polietilenglicol).

14. Una vacuna, caracterizada porque comprende la combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. La vacuna de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la vacuna comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Un kit o kit de partes, caracterizado porque comprende la combinación de seis ARNm de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y/o una vacuna de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15.

17. El kit de conformidad con la reivindicación 16 que comprende un vehículo líquido para solubilizar.

18. El kit de conformidad con la reivindicación 16 o 17, caracterizado porque comprende instrucciones técnicas con información sobre la administración y dosis de la combinación activa de seis ARNm y/o la vacuna.

19. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque el kit es un kit de partes y cada parte del kit contiene un ARNm.

20. El kit de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el kit es un kit de partes y cada parte del kit contiene un ARNm que codifica un antígeno diferente seleccionado de los antígenos definidos en la reivindicación 1, todas las partes del kit forman la combinación de seis ARNm, o la vacuna de las reivindicaciones precedentes.

21. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizado porque todos los seis ARNm se proporcionan en forma liofilizada en partes separadas.

22. El kit de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el kit contiene como una parte solución de Ringer-Lactato.

23. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, caracterizado porque el kit contiene seis partes, cada parte contiene uno de los seis ARNm.