

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

Señor
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIÓN DE VACUNA QUE COMPRENDE EL DOMINIO ALFA 3 DE MICA/B”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/064969.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de diciembre de 2016.
PRIORIDADES: US 62/263,377 04 de diciembre de 2015.
US 62/422,454 11 de noviembre de 2016.

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 18 de marzo de 2022, bajo el número NC2021/0008258, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art. 36 Decisión 486)

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud parental NC2018/0006642, porque cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 y el Título X de la Circular Única.

Sin embargo, se le aclara al solicitante que la solicitud divisional no está bien presentada, ya que existe superposición entre la materia reclamada en la presente solicitud divisional y la solicitud original como se muestra a continuación:

CAPITULO REIVINDICATORIO DIVISIONAL N° NC2021/0008258 del 18 de marzo de 2022	CAPITULO REIVINDICATORIO (CONCEDIDO) SOLICITUD PARENTAL N° NC2018/0006642 del 25 de septiembre de 2020
Reiv. 1. Una nanopartícula que comprende una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio alfa 3 de MIC que se muestra en su superficie, donde el polipéptido de dominio alfa 3 de MIC comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 o una secuencia que es al menos 90 % idéntico a la misma. Reiv. 5. La nanopartícula de la reivindicación 1, en la que la nanopartícula provoca una respuesta inmune contra el dominio alfa 3 de MIC. Reiv. 7. La nanopartícula de la reivindicación 1, en la que el polipéptido del dominio alfa 3 de MIC está unido a una proteína de subunidad de ferritina monomérica.	Reiv. 6. Una nanopartícula que comprende la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 Reiv. 1. Una proteína de fusión que comprende una proteína de subunidad de ferritina monomérica unida a una proteína de dominio alfa 3 de MIC, en donde la proteína de subunidad de ferritina monomérica comprende un dominio que permite que la proteína de fusión se autoensamble en nanopartículas, y en donde la proteína de dominio alfa 3 de MIC comprende un polipéptido de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 o una secuencia que es al menos 90% idéntica a las mismas.

Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

Reiv. 8. La nanopartícula de la reivindicación 7, en la que la proteína de subunidad de ferritina monomérica es una subunidad monomérica de una proteína de ferritina de <i>Helicobacter pylori</i> .	
Reiv. 9. La nanopartícula de la reivindicación 7, en la que la proteína objeto de ferritina monomérica comprende un dominio que se autoensambla en nanopartículas.	
Reiv. 2. Una composición de vacuna que comprende la nanopartícula de la reivindicación 1.	Reiv. 7. Una composición de vacuna que comprende la nanopartícula de la reivindicación 6.
Reiv. 3. La composición de vacuna de la reivindicación 2, que además comprende GM-CSF.	
Reiv. 13. La composición de vacuna de la reivindicación 10, en la que el adyuvante proteico comprende IL-2 o un fragmento del mismo, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o un fragmento del mismo, IL-18 o un fragmento del mismo, el ligando de quimiocina 21 o un fragmento del mismo, IL-6 o fragmento de la misma, CpG, LPS, un agonista de TLR, o una citocina inmunoestimuladora o fragmento de la misma.	Reiv. 8. La composición de vacuna de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque comprende adicionalmente GM-CSF.

De acuerdo con la tabla anterior, se requiere al solicitante retirar las reivindicaciones que reclamen la misma materia o materia equivalente a la ya concedida en la solicitud parental, sin que la modificación implique una ampliación de materia presentada inicialmente, teniendo en cuenta que esta Superintendencia no puede conceder dos patentes para una misma invención.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del radicado N° NC2021/0008258 del 18 de marzo de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar compuestos para inhibir el desprendimiento de MICA.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones de vacuna que incluyen como componente inmunogénico, una cantidad eficaz de un péptido que incluye el dominio alfa 3 de MIC.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser

Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0008258 del 18 de marzo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “COMPOSICIÓN DE VACUNA QUE COMPRENDE EL DOMINIO ALFA 3 DE MICA/B”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque, reclama una nanopartícula que comprende como una porción inmunogénica del dominio alfa 3 de MIC que puede comprender una secuencia al menos 90% “*idéntico*” a las SEQ ID NO: 3 o 4, en donde el termino señalado presenta un error de redacción toda vez que debería referirse como “*idéntica*”. Además, la caracterización de secuencias mediante porcentajes de identidad impide establecer de manera precisa las variantes de las secuencias contempladas y, por ende, impide distinguir el objeto reclamado de lo ya conocido en el estado de la técnica. Se sugiere al solicitante caracterizar las variantes de la nanopartícula por sus secuencias completas, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una nanopartícula que comprende cualquier polipéptido que contenga una porción inmunogénica del dominio 3 de alfa MIC con una secuencia “*al menos 90%*” idéntica a la misma; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier nanopartícula que comprenda cualquier polipéptido unido a una porción inmunogénica con al menos 90% de identidad con las SEQ ID NO. 3 o 4, toda vez que, las nanopartículas exploradas en la solicitud corresponden a proteínas de fusión entre una subunidad de ferritina y un dominio alfa de MIC3 y son producto del autoensamble de la proteína ferritina. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas en la solicitud.
- La reivindicación 8 no es clara porque, se refiere a un nombre científico de manera inapropiada ya que, no lo presenta en letras cursivas. Se sugiere al solicitante referir adecuadamente el nombre de la especie.
- La reivindicación 11 no es clara porque, presenta errores tipográficos en el nombre del compuesto “*cloruro de bencialconio*” el cual debería escribirse como “cloruro de benzalconio”. Se sugiere al solicitante hacer las correcciones necesarias.
- Las reivindicaciones 12 y 13 no son claras porque, se refieren a fragmentos de genes o fragmentos de proteínas de cualquier tamaño, los cuales pueden ser no funcionales como adyuvantes. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a fragmentos que no tengan una referencia estructural o funcional apropiada.
- La reivindicación 15 no es clara porque, se refiere a los compuestos: “*bupivacaína, marcaína y levamisol*” que son marcas registradas y, por ende, su composición puede variar en el tiempo. Se sugiere al solicitante sustituir la referencia a marcas registradas por la mención de los componentes y las concentraciones de los compuestos referidos

4.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))



Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla) ya que, se reclaman nanopartículas de cualquier polipéptido que comprenden una porción inmunogénica de dominio alfa 3 de MIC al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO. 3 o 4. Sin embargo, en el capítulo descriptivo únicamente se evidencian pruebas técnicas para dos tipos de composiciones inmunogénicas que comprenden: (i) nanopartículas autoensambladas de una proteína de fusión del dominio α 3-MICA (SEQ ID NO: 3 o 4) con la mutación N19Q unida mediante el enlazador Gly-Ser-Gly a la proteína ferritina de *H. pylori*, o (ii) una proteína α 3-MICA (SEQ ID NO: 3 o 4) con 7 u 8 mutaciones N por Q en sitios de N glicosilación; por lo que, no se evidencian nanopartículas que comprendan cualquier polipéptido unido a una porción inmunogénica del dominio 3 de alfa MIC con al menos 90% de identidad con la SEQ ID NO: 3 o 4, sino solamente nanopartículas que se forman mediante el autoensamble de una proteína de fusión que comprende un polipéptido de ferritina unido a las SEQ ID NO. 3 o 4 (Pág. 15, Línea 34, Pág. 19, Líneas 23 a 35 y Pág. 20, Líneas 1 a 7).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de diciembre de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015139020	“Vaccine compositions and methods for restoring nkg2d pathway function against cancers”	17 de septiembre de 2015

El documento D1¹ divulga composiciones y métodos para tratar el cáncer en un sujeto mediante la estimulación de una respuesta inmune contra un polipéptido MIC (Pág. 1, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una nanopartícula que comprende una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio alfa 3 de MIC que se muestra en su superficie, donde el polipéptido de dominio alfa 3 de MIC comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 o una secuencia que es al menos 90 % idéntico a la misma.”* (Radicado N° NC2021/0008258 del 18 de marzo de 2022).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Una nanopartícula que comprende	Una composición de vacuna empacada en forma de nanopartícula (Pág. 14, líneas 23 a 28)
Una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio 3 de alfa de MIC que se muestra en su	Que comprende un ácido nucleico que codifica para uno o más péptidos seleccionados de las SEQ ID NO: 2 a 13 (Pág. 14, líneas 23 a 28)

¹<https://patents.google.com/patent/WO2015139020A2/en?q=WO2015139020>

Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

superficie y comprende una secuencia al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 3 o 4	
--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque, divulga una composición de vacuna empacada en forma de nanopartícula que comprende un ácido nucleico que codifica para uno o más péptidos seleccionados de las SEQ ID NO: 2 a 13 (Pág. 14, líneas 23 a 28) en donde, los péptidos SEQ ID NO: 2, 3 o 4 del documento D1 tienen una identidad de entre el 95,79% al 91,58% con las secuencias SEQ ID NO: 3 y 4 de la solicitud de como se evidencia en la Alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

W02015139020_2	LRRTVPPMVNVRSEASEGNITVTCRASSFYPRNITLTWRQDGVSLSHDTQQWGDVLPDG	60
W02015139020_3	LRRTVPPMVNVRSEASEGNITVTCRASSFYPRNITLTWRQDGVSLSHDTQQWGDVLPDG	60
W02015139020_4	LRRTVPPMVNVRSEASEGNITVTCRASSFYPRNITLTWRQDGVSLSHDTQQWGDVLPDG	60
SEQ_ID_NO_3	--RTVPPMVNVRSEASEGNITVTCRASGFYPWNITLSWRQDGVSLSHDTQQWGDVLPDG	58
SEQ_ID_NO_4	--RTVPPMVQVTRSEASEGNITVTCRASGFYPWNINLSWRQDGVSLSHDTQQWGDVLPDG	58

W02015139020_2	NGTYQTWVATRIQGEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPS-----	97
W02015139020_3	NGTYQTWVATRIQGEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPS-----	97
W02015139020_4	NGTYQTWVATRIQGEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPS-----	97
SEQ_ID_NO_3	NGTYQTWVATRIQGEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSHWQTFH	109
SEQ_ID_NO_4	NGTYQTWVATRIQGEQRFTCYMEHSGQHSTHPVPSGKVLVLQSHWQTFH	109

Alineamiento N° 1: Entre los polipéptidos SEQ ID NO: 3 y 4 de la solicitud y los polipéptidos SEQ ID NO: 2, 3 y 4 del documento D1. (Sustituciones de aminoácidos resaltadas en verde)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la nanopartícula divulgada en el documento D1 consiste en que, la nanopartícula de la solicitud, comprende un polipéptido que expresa en su superficie la porción inmunogénica de dominio 3 alfa de MIC.

No se evidencia un efecto técnico asociado a una nanopartícula compuesta por cualquier polipéptido que comprenda una porción inmunogénica al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO: 3 o 4 ya que, toda la divulgación de la solicitud señala que, la nanopartícula es una molécula formada por el autoensamblaje de una proteína de fusión que comprende una proteína ferritina y alguna de las SEQ ID NO: 3 o 4 (Pág. 15, Líneas 30 a 34; Pág. 19, Líneas 22 a 35); por lo que, no pueden asociarse los resultados incluidos en la descripción a cualquiera de las múltiples alternativas estructurales de polipéptidos que comprendan secuencias al menos 90% idénticas a la SEQ ID NO: 3 o 4 contempladas en la reivindicación 1. En este punto es importante mencionar que, la descripción resalta que, la nanopartícula está compuesta de moléculas de ferritina porque, son estas proteínas las que pueden autoensamblarse y formar dicha estructura y, esto no ha sido demostrado para cualquier otro polipéptido.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la nanopartícula conocida en D1 con el fin de obtener una nanopartícula alternativa?

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a composiciones de vacuna que están diseñadas en forma de andamios proteicos en las cuales los péptidos inmunogénicos de MICA o B (SEQ ID NO: 2 a 13) están contenidos y, pueden comprender, proteínas de base como GM-CSF o agonistas de receptores tipo Toll las cuales, a su vez pueden

Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

comprender oligonucleótidos no-metilados CpG (Pág. 25, Líneas 12 a 24). Por lo que, los polipéptidos tal y como se reivindican se encontrarían dentro de las posibilidades estructurales contempladas en el documento D1.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el polipéptido inmunogénico MICA o B en forma de un andamio proteico como el del documento D1, en una nanopartícula como la allí divulgada, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona una composición de vacuna puede comprender péptidos o polipéptidos seleccionados de una o más de las SEQ ID NO: 5 a 10, SEQ ID NO: 15 a 20, polipéptidos con al menos 95% de identidad en secuencia con cualquiera de estas, con dos o más de las SEQ ID NO: 2 a 13, SEQ ID NO: 21-23 o, polipéptidos que tienen más de 90% de identidad en secuencia con cualquiera de estas (Pág. 43, Reiv. 10) y, señala que, la composición de vacuna puede comprender también una pluralidad de péptidos (Pág. 43, Reiv. 10), en donde los péptidos pueden estar conjugados a una proteína portadora (Pág. 43, Reiv. 11); Además, refiere que, las composiciones de vacuna pueden comprender adyuvantes seleccionados de adyuvantes basados en lípidos, en ADN CpG, sales minerales como sales de aluminio, geles de sales minerales, adyuvantes particulados, microparticulados y citoquinas (Pág. 25, Líneas 25 a 29, Pág. 26, Líneas 1 a 29 y Pág. 27, Líneas 1 a 5).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la nanopartícula de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015139020	1 a 15	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las modificaciones presentadas

El solicitante señala que: “(...) el respaldo de las nuevas reivindicaciones se puede resumir de la siguiente manera:

Nueva reivindicación 1	Soporte en la descripción Reivindicación 7 actualmente presentada, páginas 14, líneas 31-35 y página 15, líneas 28 a 35 de la descripción (...)
---------------------------	--

El nuevo capítulo reivindicatorio comprende 15 reivindicaciones, que se refieren a una nanopartícula que comprende una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio alfa 3 de MIC y una composición de vacuna que comprende dicha nanopartícula, que se sustenta plenamente en las enseñanzas de la descripción.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.”

Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

Se aclara que, a pesar de que las modificaciones presentadas por el solicitante fueron aceptadas por esta Oficina, porque se consideró cumplen con el artículo 34, es importante aclarar que, contrario a lo afirmado por el solicitante con relación a la modificación de la actual reivindicación 1, el soporte de una modificación a una reivindicación no puede ser otra reivindicación dependiente del mismo capítulo reivindicatorio modificado y, por lo tanto, dichas referencias son inaceptables como soporte.

Ahora bien, al revisar los apartes de la descripción que, de acuerdo con lo afirmado por el solicitante, sustentan la actual reivindicación 1, se encuentra que estos mencionan: *“(…) Vacunas que comprenden proteínas de fusión de HA-ferritina (...) Los inventores también han descubierto que la fusión de un péptido de dominio alfa 3 de MIC con proteína de ferritina una proteína de fusión de ferritina alfa 3 de MIC) da como resultado una vacuna que provoca una respuesta inmune robusta al cáncer”* (Pág. 14, Líneas 31-35) y *“(…) Según la presente invención, una subunidad de ferritina monomérica de la presente invención es un polipéptido único de longitud completa de una proteína de ferritina, o cualquier porción de la misma, que es capaz de dirigir el autoensamble de subunidades de ferritina monoméricas en la forma globular de la proteína. Las secuencias de aminoácidos de las subunidades de ferritina monoméricas de cualquier proteína de ferritina conocida pueden usarse para producir proteínas de fusión de la presente invención, siempre que la subunidad de ferritina monomérica sea capaz de autoensamblarse en una nanopartícula que presente el dominio alfa 3 de MIC en su superficie”* (Pág. 15, Líneas 28-35).

De acuerdo a lo anterior, en ninguna de dichas citas de la descripción puede evidenciarse el sustento para una nanopartícula que comprenda una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio alfa 3 de MIC que se muestra en su superficie, donde el polipéptido de dominio alfa 3 de MIC comprende la SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 o una secuencia que es al menos 90 % idéntica a las mismas, como se reclama en la reivindicación 1, toda vez que, lo que resaltan estos apartes es que TODAS las vacunas basadas en nanopartículas de la solicitud están formadas por proteínas de fusión de cualquier subunidad de ferritina unida a la porción inmunogénica de MICA de SEQ ID NO. 3 o 4 ya que, es el conjunto de subunidades de ferritina de las proteínas de fusión las que pueden autoensamblarse y formar la nanopartícula. Así las cosas, estos apartes no sustentan cualquier nanopartícula que comprenda una secuencia al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO: 3 o 4 como la actualmente reclamada y, por lo tanto, los argumentos referidos por el solicitante para la modificación presentada se consideran insuficientes.

Además, se aclara que, de seguir modificando las reivindicaciones para reclamar objetos no divulgados de manera explícita en la descripción se podría incluso incurrir en una ampliación de la materia originalmente presentada.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30.

El solicitante sostiene que: *“(…) por favor tenga en cuenta que la reivindicación 1 ya no hace parte del capítulo reivindicatorio. Ahora, con respecto a la reivindicación 7, el Solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción de la examinadora, ya que es ampliamente conocido en el campo técnico, y también fue mencionado en la página 10, líneas 19-26 de la descripción, que el gen MICA es altamente polimórfico y, por ende, existen múltiples alelos. Por lo tanto, el 90% de identidad se incluye para abarcar los péptidos que comprenden estas variantes alélicas.*



Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

Por esta razón, dicho 90% de identidad está totalmente respaldado por las enseñanzas de la descripción. Además, me gustaría señalar que en las reivindicaciones concedidas en la solicitud parental de este caso NC2018/0006642 se aceptaron secuencias con un porcentaje de identidad del 90% con las SEC ID NO: 3 o 4. Por lo tanto, solicito amablemente que se retire esta objeción. (...)

(...)

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000."

Se aclara que, las objeciones por incumplimiento del artículo 30 se mantienen para el actual capítulo reivindicatorio, toda vez que, la actual reivindicación no es clara ni se encuentra sustentada en la descripción porque, no incluye todas las características técnicas esenciales de la molécula reclamada dado que, no menciona que la nanopartícula reivindicada está compuesta por la proteína de fusión entre una subunidad de ferritina que contiene la porción inmunogénica SEQ ID NO: 3 o 4, sino que, de acuerdo a su redacción contempla cualquier polipéptido que exprese una porción inmunogénica de alfa 3 de MIC al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO: 3 y 4, todos los cuales no han sido explorados en la solicitud y, cobijan alternativas estructurales no funcionales ya que no está demostrado que se ensamblen en forma de nanopartículas.

Así mismo, las reivindicaciones 1, 8 y 11 a 13, presentan problemas de claridad ya sea por su redacción, por la mención de nombres en nomenclatura inadecuada o por la referencia a marcas registradas cuya composición puede variar en el tiempo, por lo que, también incumplen con lo señalado en el artículo 30.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 28.

El solicitante asegura que: "(...) en la descripción (página 10, líneas 19-26) se divulga que el gen MICA tiene múltiples alelos ya que es un gen altamente polimórfico, lo que da como resultado una pluralidad de secuencias diferentes para el mismo gen, y que pueden utilizarse para reproducir la nanopartícula y composición vacunal reveladas en esta solicitud. Debido a esto, el 90% de identidad puede considerarse debidamente sustentado en la memoria descriptiva, ya que este porcentaje engloba a los péptidos que comprenden estas variantes alélicas.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la descripción permite a un experto en la materia ejecutar o reproducir la presente invención utilizando otras variantes alélicas, sin la necesidad de realizar un esfuerzo inventivo. Por lo tanto, solicito amablemente que se supere esta objeción"

Se aclara que, el aparte de la descripción en el cual, según el solicitante, se encuentra el soporte para las variantes de los polipéptidos MIC con al menos 90% de identidad señalada textualmente: "(...) la proteína de fusión de ferritina del dominio alfa 3 de MICA que tenía CpG directamente conjugado logró títulos de anticuerpos más elevados. Estos anticuerpos inducidos por la composición de vacuna de la invención se unieron a múltiples alelos MICA y células tumorales teñidas que eran positivas para MICA. De manera importante, estos anticuerpos policlonales inhibieron el desprendimiento de MICA por las células tumorales. La eficacia in vivo de la vacuna se probó en un modelo de



Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

melanoma en ratón metastásico. Las células de melanoma B16F10 se modificaron genéticamente para expresar MICA y se inyectaron por vía intravenosa después de que los ratones se habían vacunado dos veces. La vacuna proporcionó un alto nivel de protección, mientras que los ratones de control tuvieron un gran número de metástasis pulmonares (~150-200)."

Así las cosas, es claro que dicho aparte no menciona o sugiere que la nanopartícula comprende una variante polimórfica con al menos 90% de identidad con las SEQ ID NO: 3 o 4 incluida dentro de la proteína de fusión, sino que, señala que los anticuerpos inducidos por la proteína de fusión tienen capacidad para reconocer múltiples alelos de MICA en células tumorales positivas, lo cual, no corresponde a un sustento para el objeto reivindicado por el solicitante.

Ahora bien, la objeción por falta de suficiencia en la descripción se mantiene para el actual capítulo reivindicatorio porque, se reclama una nanopartícula que comprende una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio alfa 3 de MIC que se muestra en su superficie, donde el polipéptido de dominio alfa 3 de MIC comprende la SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 o una secuencia que es al menos 90 % idéntica a las mismas y, TODAS las vacunas basadas en nanopartículas de la solicitud están formadas por proteínas de fusión de cualquier subunidad de ferritina unida a la porción inmunogénica de MICA de SEQ ID NO. 3 o 4 ya que, es el conjunto de subunidades de ferritina de las proteínas de fusión las que pueden autoensamblarse y formar la nanopartícula. En este sentido la nanopartícula que comprenda cualquier polipéptido que contenga una secuencia al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO. 3 o 4 no está divulgada suficientemente mediante evidencia técnica concreta y explícita y, podría incluso no ser funcional ya que, no todas las proteínas tienen la capacidad de autoensamblarse en estructuras cuaternarias y formar nanopartículas como las requeridas en la presente solicitud.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que: "(...) *el nuevo capítulo reivindicatorio ahora se refiere a una nanopartícula basada en ferritina que comprende una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio alfa 3 de MIC y una composición de vacuna que la contiene. Esta materia difiere de las composiciones de vacunas descritas en el Documento D1.*

Además, contrario a lo que afirma la examinadora, la nanopartícula reivindicada sí tiene un efecto técnico asociado. Como se menciona en la descripción (página 14, líneas 33-35 y página 15, líneas 1-9), la vacunación con la fusión de un péptido de dominio alfa 3 de MIC con proteína de ferritina (es decir, la proteína de fusión de MIC alfa 3-ferritina) provoca una respuesta inmunitaria robusta al cáncer y retrasa el crecimiento tumoral (ver Figuras 12A y 12B). Este efecto se logra porque la proteína de fusión induce títulos elevados de anticuerpos específicos de MIC-A (ver Figuras 5A y 5B), y la proteína unida a CpG induce títulos de anticuerpos aún mayores (ver Figuras 21A y 21B).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no habría podido lograr la invención de esta solicitud con su respectivo efecto técnico con base en las enseñanzas del documento D1. En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 15 del nuevo capítulo reivindicatorio son inventivas a la luz del documento citado.

En vista de lo anterior, la presente solicitud da pleno cumplimiento al artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000."

Oficio N° **4533** de **31 de marzo de 2022**

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

Se aclara que, la nanopartícula basada en ferritina objeto de las reivindicaciones 7, 8 y 9 no puede ser objeto de patente toda vez que, ya ha sido concedida en el capítulo reivindicatorio N° NC2018/0006642 del 25 de septiembre de 2020, de la solicitud parental de acuerdo con la resolución 77120. Lo anterior porque esta Superintendencia no puede conceder dos patentes para una misma invención.

Ahora bien, la nanopartícula objeto de la reivindicación independiente no está definida mediante sus características técnicas esenciales y estructurales completas porque, no refiere que el polipéptido al cual está unida la porción inmunogénica del dominio de 3 de MICA es una subunidad de ferritina y, por tal razón, no es posible otorgarle un efecto técnico tal y como se encuentra reivindicada, toda vez que, comprende cualquier polipéptido diferente a ferritina para el cual no existe evidencia técnica que permita demostrar que pueda formar nanopartículas como las descritas en la solicitud.

Así las cosas, tal y como se encuentra definida la reivindicación independiente de producto, no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción relativas a estructuras específicas con las estructuras allí reclamadas y, por lo tanto, no es posible reconocer los efectos técnicos de: provocar una respuesta inmunitaria robusta contra el cáncer, retraso del crecimiento tumoral (Fig. 12A y 12B) e inducción de títulos elevados de anticuerpos específicos de MIC-A (Fig. 5A, 5B, 21A y 21B), argumentados por el solicitante. En este punto nuevamente se reitera que, las nanopartículas basadas en ferritina que comprenden una porción inmunogénica SEQ ID NO: 3 o 4 o una secuencia al menos 90% idéntica a las mismas, a las cuales han sido asociados dichos efectos ya fueron objeto de patente en el capítulo reivindicatorio N° NC2018/0006642 del 25 de septiembre de 2020, de la solicitud parental de acuerdo con la resolución 77120.

Finalmente es de señalar que, el documento D1 ya se refiere a una composición de vacuna empacada en forma de nanopartícula que comprende un ácido nucleico que codifica para uno o más péptidos seleccionados de las SEQ ID NO: 2 a 13 (Pág. 14, líneas 23 a 28), en donde, los péptidos SEQ ID NO: 2, 3 o 4 del documento D1 tienen una identidad de entre el 95,79% al 91,58% con las secuencias SEQ ID NO: 3 y 4 de la solicitud. Además, D1 ya menciona que, las composiciones de vacuna están diseñadas en forma de andamios proteicos en las cuales los péptidos inmunogénicos de MICA o B (SEQ ID NO: 2 a 13) están contenidos y, pueden comprender, proteínas de base como GM-CSF o agonistas de receptores tipo Toll las cuales, a su vez pueden comprender oligonucleótidos no-metilados CpG (Pág. 25, Líneas 12 a 24). Por lo que, los polipéptidos tal y como se reivindican se encontrarían dentro de las posibilidades estructurales contempladas en el documento D1 y carecen de nivel inventivo a la luz de dicha anterioridad.

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

Oficio N° **4533** de **31 de marzo de 2022**

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 4533 de 31 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0008258

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad					
NC2021/0008258		1°		2°	X	3°	Revoca
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)					
PCT/US2016/064969		5 de diciembre de 2016					
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación	
04 de diciembre de 2015				X			
Solicitante							
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.							
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:							
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 15
Palabras clave utilizadas	COMPOSITION IMMUNOGENIC, NANOPATICLE, MICA OR MICB, VACCINE.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/00, A61K 47/00

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⁾
ISA EPO	WO2015139020	17/09/2015	SEQ ID NO: 3 y 4 1 a 15	SEQ ID 2, 3 y 4 (95,4%), (99,1%) (Pág. 14, líneas 23 a 28), (Pág. 25, Líneas 12 a 24), (Pág. 43, Reiv. 10), (Pág. 43, Reiv. 11); (Pág. 25, Líneas 25 a 29, Pág. 26, Líneas 1 a 29 y Pág. 27, Líneas 1 a 5)	Y
	WO2013117647	15/08/2013	-	-	A
	WO2014140904	18/09/2014	-	-	
	WO03094849	20/11/2003	-	-	
	Kim J	2015	-	-	
STN	US 20120269721	25/10/2012			A
	US 20140086890	27/03/2014			
	Vetter, C.	2004			
PatentLens	US 8182809 B1	21/05/2012	SEQ ID NO: 4, 3	SEQ ID 7 (95,4%), (99,1%)	A

⁽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.

Jaeyun Kim, Weiwei Aileen Li, Youngjin Choi, Sarah A Lewin, Catia S Verbeke, Glenn Dranoff & David J Mooney (2015) Injectable, spontaneously assembling, inorganic scaffolds modulate immune cells in vivo and increase vaccine efficacy. Biotechnology. Vol: 33, Nr: 1, Page(s): 64 - 72
Vetter, C. S.; Lieb, W.; Broecker, E-B.; Becker, J. C. (2004) Loss of nonclassical MHC molecules MIC-A/B expression during progression of uveal melanoma. British Journal of Cancer 91(8), 1495-1499 CODEN: 10.1038/sj.bjc.6602123

⁽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: 31/03/2022