

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6162 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

Señores
CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “NANO-PARTÍCULAS QUE CONTIENEN EL GANGLIÓSIDO GM3 COMO INMUNOMODULADORAS”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CU2018/050005
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 17 de diciembre de 2018.
PRIORIDAD: CU 2017-0173 27 de diciembre de 2017.

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

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 31 de enero de 2023 bajo el número NC2020/0008353, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de estrategias para la modular el sistema inmune y restituir la capacidad del paciente para destruir las células tumorales especialmente la modulación de las células supresoras de origen mieloide (MDSC).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición farmacéutica para inmunomodular la respuesta inmune en pacientes con cáncer que comprende nano-partículas formadas mediante la conjugación hidrofóbica del complejo de proteínas de membrana externa (CPME) de la bacteria *N. meningitidis* al gangliósido GM3, donde la razón de conjugación proteína-gangliósido va desde 1,5:1 hasta 10:1.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 31 de enero de 2023 bajo el número NC2020/0008353.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

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



Oficio N° 6162 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, dado que no especifica los componentes del conjugado, por lo cual se sugiere el siguiente título: "NANOPARTÍCULAS QUE CONTIENEN UN CONJUGADO DEL COMPLEJO DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA EXTERNA (CMPE) DE *NEISSERIA MENINGITIDIS* CON EL GANGLIÓSIDO GM3 COMO INMUNOMODULADORAS".

4.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque menciona que "la composición farmacéutica tiene una distribución monomodal de volumen en un rango de tamaño de partícula de 15 a 25 nm, índice de polidispersidad de 0,230, potencial Z negativo con valor nominal en el rango de 25 a 45 mV", los cuales son resultados a alcanzar y no definen a la invención, en consecuencia, se sugiere retirarlos. Se aclara al solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y cantidades, en el presente caso, dichos resultados no serán tenidos en cuenta como características técnicas esenciales para el análisis del presente examen, dado que no definen a la composición reclamada.

Esta oficina informa que, la relación de conjugación proteína-gangliósido que oscila entre 1,5:1 a 10:1 de la reivindicación 1 no se encuentra debidamente sustentada en la descripción, dado que no se evidencia el desarrollo ni el efecto de composiciones que comprendan alguna razón específica del rango reclamado.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, dado que no se ilustra el desarrollo de ninguna composición que comprenda nanopartículas que contengan una relación específica del rango de conjugación proteína-gangliósido de entre 1,5:1 a 10:1.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de diciembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 6162 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US6149921	“Vaccine compositions for eliciting an immune response against N-acetylated gangliosides and their use for cancer treatment”	21 de noviembre de 2000
D2	EP1356822	“Pharmaceutical compositions enhancing the immunogenicity of poorly immunogenic antigens”	29 de octubre de 2003

D1¹ divulga composiciones de vacunas que comprenden gangliósidos N-glicolilados y gangliósidos N-acetilados, o derivados y/u oligosacáridos de estos usadas en el tratamiento de cánceres de mama. Los gangliósidos se usan para provocar una respuesta inmunitaria a los gangliósidos correspondientes en las células tumorales de mama (Resumen).

D2² divulga composiciones inmunogénicas que contienen péptidos, polipéptidos, proteínas y sus correspondientes secuencias de ADN, células o sus lisados y proteoliposomas de tamaño muy pequeño (VSSP), siendo estos últimos formados por la unión de la proteína de la membrana externa complejo (CPME) de *Neisseria meningitidis* con gangliósidos mediante enlaces hidrofóbicos. Las composiciones de vacuna descritas en la invención se pueden usar para proteger o tratar enfermedades infecciosas, malignas o autoinmunes (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

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

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0008353 del 31 de enero de 2023) refiere a: *“Una composición farmacéutica para la inmunomodulación de la respuesta inmune en pacientes con cáncer que comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende:	Una composición tipo vacuna que comprende: (Reiv. 1; Ej. 2 y 3)	Una composición farmacéutica que comprende: (Reiv.1) (Ej. 2 y 18)
Nanopartículas formadas por:	—	Vesículas de tamaño muy pequeño (VSSP: nanopartículas), que se forma por:

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/028045821/publication/US6149921A?q=US6149921>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/038812545/publication/EP1356822A2?q=EP1356822>



Oficio N° 6162 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

conjugación hidrofóbica del complejo proteico de la membrana externa (OMPC) de la bacteria <i>Neisseria meningitidis</i> al gangliósido GM3	Conjugados de un inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y una proteína de membrana externa (CPME) de la bacteria <i>Neisseria meningitidis</i> (Reiv. 1; Ej. 2 y 3)	Conjugación/unión entre inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y una proteína de membrana externa (CPME) de la bacteria <i>Neisseria meningitidis</i> (Reiv.1) (Ej. 2 y 18)
La relación de conjugación proteína-gangliósido oscila entre 1,5:1 a 10:1	la razón de unión entre gangliósido y proteína CPME es de 1:1 y 2:1 (Reiv. 1; Ej. 2 y 3)	La relación de incorporación de gangliósido proteína CPME es de 1:1 (Reiv.1) (Ej. 2 y 18)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga composiciones de vacunas que comprenden conjugados de un inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y una proteína de membrana externa (CPME) de la bacteria *Neisseria meningitidis*, en donde la razón de unión entre el gangliósido y proteína CPME es de 1:1 y 2:1 (Reiv. 1; Ej. 2 y 3). Dichas composiciones estimulan e inducen un incremento en la respuesta inmune para el tratamiento de tumores (Reiv. 1)(Ej. 6 a 8).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que en la composición de la solicitud específica que los conjugados forman nanopartículas.

No hay evidencia de que el incluir específicamente nanopartículas del conjugado proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que composiciones que estimulen e induzcan un incremento en la respuesta inmune con un efecto inmunomodulador sobre las células de cáncer para el tratamiento de cánceres de mama (Reiv. 1)(Ej. 6 a 8), ya habían sido previstas en dicho documento. Además, la solicitud no evidencia ningún tipo de efecto técnico relacionado con que el conjugado forme nanopartículas y con que la relación de conjugación proteína-gangliósido oscile entre 1,5:1 a 10:1, dado que no se prueba ninguna relación específica, ni variaciones del rango reclamado de conjugación de las nanopartículas que permitan identificar algún tipo de efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Como modificar la forma de presentación del conjugado inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y una proteína de membrana externa (CPME) de la bacteria *Neisseria meningitidis* conocido en D1 con el fin de obtener una composición inmunomoduladora marcado sobre células de cáncer en forma de nanopartículas alternativo?

Sin embargo, el ajustar el conjugado inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y una proteína de membrana externa (CPME) de la bacteria *Neisseria meningitidis* en forma de partícula de tamaño de escala muy pequeña con propiedades de inmunomodulación, ya está divulgado en D2 que se refiere a un conjugado en forma de vesículas o proteoliposomas de tamaño muy pequeño denominada (VSSP) que se forma por la unión entre inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y una proteína de membrana externa (CPME) de la bacteria *Neisseria meningitidis*, en donde se evidencia que esta forma VSSP tiene un efecto inmunomodulador marcado y con una potencia dos veces mayor al conjugado en otras presentaciones (Ej. 2, 18 y 19). Cabe aclarar que el estado de la

Oficio N° 6162 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

técnica establece que las vesículas de tamaño muy pequeño (VSSP) son considerados sistemas o formulaciones de tipo nanopartículas^{3,4}.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el conjugado inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y una proteína de membrana externa (CPME) de la bacteria *Neisseria meningitidis* del documento D1 en forma de vesículas de tamaño muy pequeño denominada (VSSP) de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación1. Por lo cual se considera obvia y que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US6149921	1	Nivel inventivo
D2	EP1356822	1	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, con las modificaciones realizadas a las reivindicaciones, la presente invención cumple con los requerimiento del artículo 30 de la Decisión 486.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta claridad aún continúa siendo pertinente, ya que la reivindicación 1 incluye resultados a alcanzar, los cuales no se consideran como características esenciales de una composición.

Ahora bien, con relación a la falta de nivel inventivo, el solicitante afirma que en los documentos D1 y D2 se describe la forma de obtener proteoliposomas de muy pequeño tamaño que *“contienen al gangliósido GM3, enfatizando que la conjugación de las proteínas de Neisseria meningitidis se mezclan con un exceso de gangliósido GM3(...)Estas células mieloides compiten con las inducidas por los tumores para lograr un efecto neto menos supresor”* y que, en cambio, *“la composición que se reclama es diferente a la divulgada en los documentos D1 y D2 pues se conjuga con un exceso de proteínas con respecto al gangliósido (relación proteína / gangliósido en un rango entre 1,5:1 a10:1). La nueva composición está caracterizada por una distribución monomodal de volumen en un rango de 15-25 nm de tamaño de partícula, índice de polidispersión de 0,230, potencial Z negativo con valor nominal en el rango entre 25-45 mV. Al cambiar la relación de conjugación y las características de la composición, se logra reducir en pacientes de cáncer de forma absoluta el número de MDSCs, tanto de las poblaciones monocíticas como de las granulocíticas, en pacientes con cáncer. En otras palabras, la composición de D1 y D2 aumenta el número de células con menor capacidad supresora en modelos de ratón, mientras que la presente solicitud revela otra composición que*

³Fernández A, Oliver L, Alvarez R, Fernández LE, Mesa C. GM3-containing nanoparticles in immunosuppressed hosts: Effect on myeloid-derived suppressor cells. *World J Immunol* 2014; 4(2): 98-106[DOI: 10.5411/wji.v4.i2.98]
⁴Venier C, Guthmann MD, Fernández LE, Fainboim L. Innate-immunity cytokines induced by very small size proteoliposomes, a *Neisseria*-derived immunological adjuvant. *Clin Exp Immunol*. 2007 Feb;147(2):379-88. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03297

Oficio N° 6162 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

reduce directamente las MDSC, dicha reducción tiene lugar a través de un mecanismo diferente, más seguro, deseable y completamente inesperado. Este efecto tiene un impacto en la respuesta de linfocitos T y en la supervivencia de los pacientes tratados”, concluyendo que la presente invención es inventiva.

Sobre los argumentos previos del solicitante, esta Oficina se permite aclarar que la distribución monomodal de volumen de tamaño de 15-25 nm, el índice de polidispersión de 0.230, así como el potencial Z negativo de 25-45 mv son resultados alcanzados, por lo tanto, para el análisis realizado de nivel inventivo, estos resultados no se consideran como características técnicas esenciales de la composición reclamada. Además, tampoco se demuestra que variaciones en estos resultados conlleven a algún tipo de efecto técnico. En este orden de ideas, la composición solo difiere del estado de la técnica más cercano D1 en que especifica que los conjugados son nanopartículas, cuya forma es divulgada en el documento D2, por lo tanto, una persona con conocimiento técnico a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 si hubiese podido desarrollar las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

Es oportuno aclarar al solicitante que las características técnicas esenciales de la composición ya habían sido divulgadas en los documentos D1 y D2, de hecho, el método de preparación revelado en dichos documentos es el mismo al divulgado en la presente solicitud, por lo tanto, aunque las composiciones de las nanopartículas reclamadas evidencien un mecanismo de acción diferente sobre las MDSC para el tratamiento del cáncer, las características técnicas de las composiciones son las mismas a las enseñadas por D1 y D2, en donde los conjugados o las vesículas de tamaño muy pequeño (VSSP) ya estimulaban e inducían un incremento en la respuesta inmune con un efecto inmunomodulador sobre las células de cáncer para el tratamiento de cánceres de mama.

Se aclara al solicitante que la solicitud no demuestra algún tipo de efecto técnico relacionado con las características esenciales de las composiciones de las nanopartículas reclamadas, puesto que no se demuestra el desarrollo de ninguna composición, ni el efecto técnico del rango de las relaciones del conjugado de proteína:gangliosido o de las variaciones de la composición cualitativa o cuantitativa sobre la actividad, por lo tanto, a partir de las enseñanzas de D1 y D2, esta Oficina se permite indicar que la composición de la invención carece de altura inventiva.

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

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

Oficio N° **6162** de **13 de abril de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

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° 6162 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0008353		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CU2018/050005		17 de diciembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
27/12/2017				x					
Solicitante									
CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR									
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					
Palabras clave utilizadas				Nanoparticles MDSC cells Conjugated glanglioside outer membrane protein complex (CPME) Neisseria meningitidis					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		A61K 39/00, A61P 35/04, A61P 35/00			
				CPC:					
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	US6149921	21-11-2000	1	Reiv. 1; Ej. 3			Y		
ISA/JPO	EP1356822	29-10-2003	1	Reiv. 1, Ej. 2, 18 y 19			Y		
ISA	Mulens et al. <i>Human Vaccines</i>	01-09-2010	-	-			A		
NCBI/JPO	Fernandez et al. <i>Clin Dev Immunol</i>)	27-10-2010	-	-			A		
NCBI	Venier C, et al. <i>Clin Exp Immunol</i>)	01-02-2007	-	-			A		
	Osorio M, et al. <i>Cancer Biol Ther.</i>	02-01-2007	-	-			A		
Espacenet	US8591917	26-11-2013	-	-			A		
	EP0657471	01-09-2010	-	-			A		
	EP0283443	21-09-1988	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Mulens V. et al. 2010. Immunogenicity and safety of a NeuGcGM3 based cancer vaccine: results from a controlled study in metastatic breast cancer patients.Human vaccines, 2010, 6(9), 736-744. https://doi.org/10.4161.hv.6.9.12571							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Fernandez LE, et al. 2010. NGcGM3 ganglioside: a privileged target for cancer vaccines. Clin Dev Immunol. 2010:814397. doi: 10.1155/2010/814397.							
O		Osorio M, et al. 2008. Heterophilic NeuGcGM3 ganglioside cancer vaccine in advanced melanoma patients: results of a Phase Ib/IIa study. Cancer Biol Ther. Apr;7(4):488-95. doi: 10.4161/cbt.7.4.5476							



Oficio N° 6162 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Venier C, et al. Innate-immunity cytokines induced by very small size proteoliposomes, a Neisseria-derived immunological adjuvant. Clin Exp Immunol. 2007 Feb;147(2):379-88. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.0329
	Fernández A, Oliver L, Alvarez R, Fernández LE, Mesa C. GM3-containing nanoparticles in immunosuppressed hosts: Effect on myeloid-derived suppressor cells. World J Immunol 2014; 4(2): 98-106 [DOI: 10.5411/wji.v4.i2.98]
(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: 25/03/2023	

