

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7801

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 escrito radicado en esta Superintendencia el 7 de julio de 2020 con el N° NC2020/0008353, por CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “NANO-PARTÍCULAS QUE CONTIENEN EL GANGLIÓSIDO GM3 COMO INMUNOMODULADORAS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/CU2018/050005 del 17 de diciembre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 908 el 30 de octubre de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 6162 de 13 de abril de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0008353 el 05 de julio de 2023 respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar modificaciones.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso la reivindicación 1 no cumple los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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.

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

Resolución N° 7801

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
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).

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.

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 nanopartículas formadas por conjugación hidrofóbica del complejo proteico de la membrana externa (OMPC) de la bacteria *Neisseria meningitidis* al gangliósido GM3, donde la relación de conjugación proteína-gangliósido oscila entre 1,5:1 a 10:1 y donde 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.”. 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: conjugación hidrofóbica del complejo proteico de la membrana	— Conjugados de un inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y	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>



Resolución N° 7801

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
externa (OMPC) de la bacteria <i>Neisseria meningitidis</i> al gangliósido GM3	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: ¿Cómo 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

Resolución N° 7801

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 reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia y que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Con respecto a la claridad de las reivindicaciones el solicitante sostiene que: *“La proporción proteína gangliósido, con un mayor contenido de proteína que de gangliósido, es la esencia del carácter innovador de esta composición farmacéutica en su carácter inmunomodulador. Documentos anteriores (US6149921 – D1 y EP1356822 – D2) describen cómo obtener partículas donde la conjugación de las proteínas de Neisseria meningitidis se mezcla con un exceso de gangliósido”*

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a *“La nueva 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 y potencial Z negativo con valor nominal en el rango de 25 a 45 mV. Estos no son resultados a alcanzar, sino que son características esenciales de esta formulación para realizar su función inmunomoduladora. Del estado de la técnica no resulta evidente que un solapamiento del tamaño de partícula, signifique un solapamiento de las otras dos características descritas. De hecho, el estado de la técnica describe numerosas partículas que tienen el mismo tamaño, pero un potencial Z positivo”*

El solicitante argumenta que: *“Como bien se describe en la presente solicitud de patente, esta composición farmacéutica (VSSP iMod) y con estas características muy específicas, es posible reducir de forma absoluta el número de MDSC en pacientes oncológicos tanto en población monocítica como granulocítica. Este resultado es totalmente inesperado, y repercute en la respuesta de los linfocitos T y la supervivencia de los pacientes tratados, a través de un mecanismo diferente, más seguro y completamente inesperado. El precedente a este ensayo clínico está sustentado por un ensayo preclínico antitumoral en ratones utilizando un modelo de cáncer de mama (4T1), donde se compararon las dos formulaciones (VSSP vs. VSSP iMod). El gráfico muestra una reducción significativa en el porcentaje de MDSC totales en ratones tratados con VSSP iMod, en relación con VSSP y ratones con tumores. Para evaluar el efecto in vivo de VSSP en las MDSC inducidas por tumores, se expusieron ratones BALB/c s.c. el día 0 con 5x10⁴ células de la línea tumoral 4T1. Se administró VSSP o VSSPiMod (100 µg/ratón) por vía subcutánea los días 1, 2 y 7. Se incluyeron como controles ratones portadores de tumores inyectados con PBS. Cinco días después de la última inoculación de VSSP, se evaluó el porcentaje de células esplénicas CD11b+ mediante citometría de flujo. El ejemplo de los datos preclínicos y el ensayo clínico para VSSP iMod fue 2:1, que está dentro del rango que se reclama. El experimento preclínico no fue publicado. Sin embargo, para su información, apareció una publicación reciente relacionada con esto en J Immunother Cancer. 2022; 10(9): e004710. Se anexa dicho artículo a este memorial. Los experimentos para este documento JITC se realizaron con VSSPiMod, aunque no se menciona explícitamente. En esta publicación,*

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

Resolución N° 7801

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

los autores evaluaron los progenitores MDSC (GP) durante las primeras etapas de la mielopoyesis y demostraron, en la Figura 5A, que mientras los tumores 4T1 aumentan los GP, VSSPiMod los disminuye como se afirma en la patente. De hecho, este documento también incluye en la Figura 6 los mismos resultados que se muestran en el Ejemplo 3 que indican la asociación entre la disminución de GP como progenitores de MDSC con la reducción real de MDSC en pacientes con RCC. Por razones éticas, sólo se consideró para evaluación en un ensayo clínico la formulación que mostró una reducción significativa en el porcentaje total de MDSC, lo cual es una práctica habitual”.

Esta oficina responde que en el capítulo descriptivo no se observa el desarrollo específico de una nanopartícula que comprenda una relación de conjugación proteína-gangliósido que oscila entre 1,5:1 a 10: 1. Así mismo se reitera que la distribución monomodal de volumen en un rango de tamaño de partícula de 15 a 25 nm, índice de polidispersidad de 0.230 y potencial Z negativo con valor nominal en el rango de 25 a 45 mV, si corresponden a resultados a alcanzar de acuerdo a la técnica de fabricación de la nanopartícula y no definen las características técnicas de la nanopartícula.

Con respecto al nivel inventivo el solicitante señala que: *“Tanto D1 como D2 están muy cercanos en el estado de la técnica a la presente invención, pues todos tienen en común la misma tecnología de plataforma: la conjugación de gangliósido y una proteína de membrana externa de la de la bacteria Neisseria meningitidis. Por tanto, el nivel inventivo en esta nueva solicitud no está basado ni en la conjugación, ni en sus componentes per se. El nivel inventivo aquí radica en un cambio en la proporción proteína con relación al gangliósido (favoreciendo una proporción mayor de proteína con respecto a la de gangliósido). Esto a su vez, le confiere a esta composición determinadas características de tamaño, carga y dispersión que, de conjunto, repercuten en una actividad antitumoral inesperada en humanos que incluso es superior en su cualidad en comparación a los resultados obtenidos en ensayos antitumorales en ratones. Esta acción inmunomoduladora que se reclama está circunscrita a las células mieloides supresoras (MDSC), cuyo papel supresor que compromete la inmunidad antitumoral, ha sido ampliamente descrito. Esta actividad inmunomoduladora de las MDSC no ha sido descrita ni para D1 y D2, ni para formulaciones parecidas”*

Esta Oficina responde que la relación de conjugación proteína-gangliósido si está divulgada en el estado de la técnica en el rango comprendida en el rango entre 1,5:1 y 2:1 por cuanto el documento D1 divulga que la razón de unión entre gangliósido y proteína CPME es de 1:1 y 2:1 (Reiv. 1; Ej. 2 y 3), por tanto de acuerdo a la sugerencia de D2 la persona versada en la materia prepararía nanopartículas formadas por el conjugado de D1, siendo además obvio el realizar variaciones sobre la razón de unión entre gangliósido y proteína CPME de 1:1 y 2:1 dentro de la experimentación rutinaria para obtener una vacuna que comprenda un conjugado de un inmunógeno de gangliósido GM3 acetilado y una proteína de membrana externa (CPME) de la bacteria Neisseria meningitidis. Adicionalmente, se hace notar que no se presenta en el capítulo descriptivo comparaciones que permitan establecer que el rango de tamaño de partícula, el índice de polidispersidad y el potencial Z sean mejores en la composición reclamada en comparación con las composiciones en el estado de la técnica ni tampoco se presenta evidencia de un efecto superior de la composición reclamada debido a los parámetros medidos.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0008353 el 05 de julio de 2023 y teniendo en cuenta el objeto reclamado, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: **“NANOPARTÍCULAS QUE CONTIENEN UN CONJUGADO DEL COMPLEJO DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA EXTERNA (CMPE) DE NEISSERIA MENINGITIDIS CON EL GANGLIÓSIDO GM3 COMO INMUNOMODULADORAS”.**

Resolución N° 7801

Ref. Expediente N° NC2020/0008353

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

***“NANOPARTÍCULAS QUE CONTIENEN UN
CONJUGADO DEL COMPLEJO DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA EXTERNA
(CMPE) DE NEISSERIA MENINGITIDIS CON EL GANGLIÓSIDO GM3 COMO
INMUNOMODULADORAS”***

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 7 de marzo de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.03.07
17:00:43 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.