

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5834 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

Señores

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY, OHIO STATE INNOVATION
FOUNDATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ARN DEL REPLICÓN-LNP ONCOLÍTICO SINTÉTICO Y
USOS PARA LA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/013069

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de enero de 2020.

PRIORIDAD: US 62/815,611 8 de marzo de 2019.

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 15 de julio de 2022 bajo el número NC2022/0010009, 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 virus oncolíticos sintéticos que desencadenen con éxito la respuesta inmunitaria anticancerígena de los tumores locales y permitan la inmunidad sistémica contra los tumores distales.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un virus oncolítico sintético que comprende una nanopartícula lipídica, que comprende uno o más tipos de lípidos y un ARN del replicón autoamplificador, que comprende una secuencia que codifica una molécula de interleucina (IL)-12.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 15 de julio de 2022 mediante radicado N° NC2022/0010009.

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° 5834 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “VIRUS ONCOLÍTICO SINTÉTICO QUE COMPRENDE UNA NANOPARTÍCULA LIPÍDICA Y UN ARN AUTOAMPLIFICADOR QUE CODIFICA IL-12”.

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 ni está sustentada porque reclama un virus oncolítico sintético, pero no lo define por sus características técnicas estructurales completas y las expresiones “uno o más tipos de lípidos”, “replicón autoamplificador” comprenden múltiples posibilidades de lípidos y tipos de virus que exceden lo desarrollado en la solicitud. Asimismo, la expresión “la nanopartícula lipídica es capaz de desencadenar la muerte celular inmunogénica” es un resultado a alcanzar y no define al virus reclamado, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características técnicas esenciales estructurales, que contribuyen a la obtención de ese efecto, es decir, la identificación del ARN por su SEQ ID NO o del virus que codifica la molécula de IL-12 y la definición de los lípidos que conforman la nanopartícula.

La reivindicación 2 no es concisa porque la referencia “un lípido catiónico” incluye un número extenso de alternativas que impide establecer con certeza el alcance de la reivindicación. Se sugiere definir el lípido catiónico mediante una generalización razonable de lo obtenido y probado en la descripción.

Las reivindicaciones 3, 4 y 6 comprenden características técnicas que deberían estar incluidas en la reivindicación independiente. De acuerdo con la memoria descriptiva, la presencia de TT3 y que el virus sea de la encefalitis equina de Venezuela parece ser esencial para la invención, por lo que se sugiere incluir dichas características en la reivindicación independiente.

La reivindicación 7 no es clara porque la expresión “está ubicada en una región subgenómica” es ambigua y no permite definir la posición exacta donde se ubica la secuencia codificante. Se sugiere definir la posición respecto a una secuencia de referencia, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 8 no es clara porque reclama secuencias al menos 90% idénticas a las SEQ ID NO: 1, pero no se evidencia en el capítulo descriptivo que se hayan explorado diferentes variantes de dicha secuencia que correspondan con el porcentaje de identidad reclamado. Asimismo, se le recuerda al solicitante que los porcentajes de identidad no definen de manera concreta la secuencia, dado que no definen los residuos modificados y generan un sinnúmero de opciones de secuencia que exceden lo explorado en la solicitud. Se sugiere definir la secuencia por su SEQ ID NO o identificar las variantes por su posición y el aminoácido sustituyente, lo anterior, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 9 no es clara porque establece que el ARN del replicón “no es idéntico a la SEC ID NO: 1”, pero la reivindicación 8, de la que depende, ya se refiere a secuencias

Oficio N° 5834 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

al menos 90% idénticas a la SEQ ID NO: 1. Entonces, no se entiende si la reivindicación excluye secuencias 100% idénticas o si se trata de un error de dependencia. De igual forma, menciona que el amplicón “es capaz de expresar la molécula de IL12 a un nivel más alto en comparación con el ARN del replicón autoamplificador que comprende la SEC ID NO: 1”, que es un resultado a alcanzar y tampoco define de forma inequívoca la estructura reclamada. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 13 no es clara porque no caracteriza estructuralmente el mutante de IL-12 y en su lugar, señala que “retiene la función inmunomoduladora”, que es un resultado a alcanzar. Se sugiere definir el mutante indicando la mutación y su posición respecto a una secuencia de referencia, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 15 a 17 no son claras porque el término “aproximadamente” es impreciso, y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un valor preciso o rango concreto.

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

4.3. Descripción

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y con ocasión a la solicitud en estudio se encuentra que, existen inconsistencias entre las figuras 3C a 3J y su descripción en la página 52 porque los resultados referidos no corresponden a las figuras citadas. A modo de ejemplo, las líneas 13 a 15 hacen referencia a la expresión de granulocitos y cDC1, citando la Fig. 3C, pero esta muestra la expresión de los genes Stat1, Stat2, IRF9, IRF3 y cGAS. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

4.4. Listado de secuencias

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, para dar cumplimiento a lo establecido.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de marzo de 2019, 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	Lai, I. et al., <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i>	“Lipid nanoparticles that deliver IL-12 messenger RNA suppress tumorigenesis in MYC oncogene-driven hepatocellular carcinoma”	20 de noviembre de 2018
D2	Lundstrom, K., <i>Vaccines</i>	“Replicon RNA Viral Vectors as Vaccines”	07 de noviembre de 2016

Oficio N° 5834 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

D1¹ divulga una nanopartícula lipídica que comprende ARNm que codifica IL-12 y suprime el crecimiento tumoral en un modelo de ratón de carcinoma hepatocelular (Abstract).

D2² divulga una revisión de los vectores virales autoreplicantes y sus aplicaciones como partículas virales, replicones de ARN y plásmidos de ADN en capas; así como su utilidad para desencadenar respuestas inmunes humorales y celulares (Pág. 1, Párr. 3, Pág. 2, Párr. 1).

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 (NC2022/0010009 del 15 de julio de 2022) se refiere a: “Un virus oncolítico sintético, 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
Un virus oncolítico sintético, que comprende:	Una nanopartícula lipídica que comprende (Pág. 2, Sección <i>Lipid Nanoparticle administration</i>)	Virus oncolítico que comprende (Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1)
(i) una nanopartícula lipídica que comprende uno o más tipos de lípidos; y		No menciona
(ii) un ARN del replicón autoamplificador que comprende una secuencia que codifica una molécula de interleucina (IL)-12	Un ARNm que codifica IL-12 (Pág. 2, Sección <i>Lipid Nanoparticle administration</i>) No menciona un replicón autoamplificador	Un vector SFV (virus Semliki Forest) que comprende una secuencia que codifica IL-12 (Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1) El virus Semliki Forest es un alfavirus autoreplicante (Pág. 2, Sección 2.1. <i>Alphaviruses</i> , Fig. 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una nanopartícula lipídica que comprende un ARNm que codifica IL-12 (Pág. 2, Sección *Lipid Nanoparticle (LNP) administration*). El tratamiento con ARNm de IL-12 basado en nanopartículas es eficaz para suprimir el carcinoma hepatocelular inducido por MYC y se asoció con una reducción de la carga tumoral y una mayor infiltración de células inmunitarias activadas (Figs. 2, 3 y 4a-f, Sección *Discussion*).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la nanopartícula lipídica divulgada en D1, consiste en que comprende un replicón autoamplificador.

1 Lai, I., Swaminathan, S., Baylot, V., Mosley, A., Dhanasekaran, R., Gabay, M., & Felsher, D. W. (2018). Lipid nanoparticles that deliver IL-12 messenger RNA suppress tumorigenesis in MYC oncogene-driven hepatocellular carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 125. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0431-x>
2 Lundstrom K. (2016). Replicon RNA Viral Vectors as Vaccines. *Vaccines*, 4(4), 39. Recuperado desde: <https://doi.org/10.3390/vaccines4040039>



Oficio N° 5834 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

No hay evidencia de que el incluir específicamente un replicón autoamplificador proporcione una nanopartícula lipídica con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que una nanopartícula lipídica que comprende ARNm que codifica IL-12 y es eficaz para suprimir el carcinoma hepatocelular inducido por MYC, ya había sido prevista en dicho documento (Figs. 2, 3 y 4a-f, Sección *Discussion*).

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

Sin embargo, el incluir un replicón autoamplificador, ya está divulgado en D2 que se refiere a un vector SFV (virus Semliki Forest) que comprende una secuencia que codifica IL-12 (Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1). El virus Semliki Forest es un alfavirus autoreplicante (Pág. 2, Sección 2.1. *Alphaviruses*, Fig. 1). El documento señala que los vectores SFV que expresan IL-12 indujeron la regresión tumoral con supervivencia libre de tumor a largo plazo en el modelo de carcinoma de colon MC38 (Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un virus autoreplicante como el SFV del D2 en la nanopartícula lipídica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, las metodologías para producir nanopartículas lipídicas para la entrega de ARNm ya son conocidas en el estado de la técnica³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al virus oncolítico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Lai, I. et al., <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i>	1 a 20	Nivel inventivo
D2	Lundstrom, K., <i>Vaccines</i>	1 a 20	Nivel inventivo

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

3 Zhao, W., Zhang, C., Li, B., Zhang, X., Luo, X., Zeng, C., Li, W., Gao, M., & Dong, Y. (2018). Lipid Polymer Hybrid Nanomaterials for mRNA Delivery. *Cellular and molecular bioengineering*, 11(5), 397–406. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1007/s12195-018-0536-9>

Oficio N° 5834 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

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° 5834 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0013417		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/013069		10 de enero de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08/03/2019				X					
Solicitante									
MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY, OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION									
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 20					
Palabras clave utilizadas				Oncolytic virus, LNP, lipid nanoparticle, self-amplifying, replicon, self-replicating, IL-12, alphavirus, Venezuelan equine encephalitis virus, VEE, TT3					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 35/768, A61K 31/7105, C07K 14/54, C12N 15/86, C12N 15/88				
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⁾		
SIPI	-	-	-	-			A		
ISA (EPO)	Ren, H., <i>et al.</i>	01/08/2003	-	-			A		
	Lai, I., <i>et al.</i>	20/11/2018	1 a 20	Pág. 2, Sección <i>Lipid Nanoparticle (LNP) administration</i> , Figs. 2, 3 y 4a-f, Sección <i>Discussion</i>			Y		
	Lundstrom, K.	07/11/2016	1 a 20	Pág. 2, Sección 2.1. <i>Alphaviruses</i> , Fig. 1, Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1			Y		
	Zhao, W., <i>et al.</i>	05/10/2018	-	-			A		
	WO 2016/037053	10/03/2016	-	-			A		
ISA (EPO) Google Scholar	Momin, N., <i>et al.</i>	26/06/2019	-	-			P		
USPTO	Geall, A. J., <i>et al.</i>	20/08/2012	-	-			A		
PatBase	US 2012/0275999	01/11/2012	-	-			A		
	WO 2018232257	20/12/2018	-	-			A		
	US 2006/0204480	14/09/2006	-	-			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.		Ren, H., Boulikas, T., Lundstrom, K., Söling, A., Warnke, P. C., & Rainov, N. G. (2003). Immunogene therapy of recurrent glioblastoma multiforme with a liposomally encapsulated replication-incompetent Semliki forest virus vector carrying the human interleukin-12 gene--a phase I/II clinical protocol. <i>Journal of neuro-oncology</i> , 64(1-2), 147–154. https://doi.org/10.1007/BF02700029 Lai, I., Swaminathan, S., Baylot, V., Mosley, A., Dhanasekaran, R., Gabay, M., & Felsher, D. W. (2018). Lipid nanoparticles that deliver IL-12 messenger RNA suppress tumorigenesis in MYC oncogene-driven hepatocellular carcinoma. <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> , 6(1), 125. https://doi.org/10.1186/s40425-018-0431-x							



Oficio N° 5834 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

	Lundstrom K. (2016). Replicon RNA Viral Vectors as Vaccines. <i>Vaccines</i>, 4(4), 39. https://doi.org/10.3390/vaccines4040039 Zhao, W., Zhang, C., Li, B., Zhang, X., Luo, X., Zeng, C., Li, W., Gao, M., & Dong, Y. (2018). Lipid Polymer Hybrid Nanomaterials for mRNA Delivery. <i>Cellular and molecular bioengineering</i>, 11(5), 397–406. https://doi.org/10.1007/s12195-018-0536-9 Momin, N., Mehta, N. K., Bennett, N. R., Ma, L., Palmeri, J. R., Chinn, M. M., Lutz, E. A., Kang, B., Irvine, D. J., Spranger, S., & Wittrup, K. D. (2019). Anchoring of intratumorally administered cytokines to collagen safely potentiates systemic cancer immunotherapy. <i>Science translational medicine</i>, 11(498), eaaw2614. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw2614 Geall, A. J., Verma, A., Otten, G. R., Shaw, C. A., Hekele, A., Banerjee, K., Cu, Y., Beard, C. W., Brito, L. A., Krucker, T., O'Hagan, D. T., Singh, M., Mason, P. W., Valiante, N. M., Dormitzer, P. R., Barnett, S. W., Rappuoli, R., Ulmer, J. B., & Mandl, C. W. (2012). Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>, 109(36), 14604–14609. https://doi.org/10.1073/pnas.1209367109
(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: (15/03/2024)	

