

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0013417

Asunto: Solicitud de patente para: ARN DEL REPLICÓN-LNP ONCOLÍTICO SINTÉTICO Y
USOS PARA LA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Solicitantes: MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION

Fecha de solicitud: 7 de octubre de 2021

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de las sociedades solicitantes de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 5834, notificado el 26 de marzo de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 19 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado anteriormente el 15 de julio de 2022:

- se eliminaron las reivindicaciones 2, 3 y 9 anteriormente presentadas, por lo que las reivindicaciones 1, 4 a 8 y 10 a 20 anteriormente presentadas ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 1, 2, 4 a 16, 18 y 19, respectivamente;
- se agregaron nuevas reivindicaciones 3 y 17 dirigidas a realizaciones particulares de la invención;
- se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 1) para definir que la nanopartícula lipídica comprende TT3 y eliminar la expresión: *“en donde la nanopartícula lipídica es capaz de desencadenar la muerte celular inmunogénica”*; y
- se modificaron las reivindicaciones 4 a 8 y 10 a 20 anteriormente presentadas (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 2, 4 a 16, 18 y 19, respectivamente)

únicamente para actualizar la numeración de las reivindicaciones, la dependencia y/o para mejorar la claridad.

Respecto a lo anterior, me permito indicar que a lo largo de la descripción originalmente presentada se puede encontrar soporte para las modificaciones a las reivindicaciones. En concreto, el soporte para la modificación a la reivindicación 1 se puede encontrar, por ejemplo, en la reivindicación 3 anteriormente presentada eliminada. El soporte para las nuevas reivindicaciones 3 y 17 se puede encontrar, por ejemplo, en la reivindicación 4 anteriormente presentada.

Cabe destacar que las anteriores modificaciones se ajustan completamente al Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

El Examinador afirma en el oficio que aquí se contesta que el título actual de la presente solicitud no refleja el contenido de la descripción y las reivindicaciones.

No obstante, respetuosamente me permito señalar que los Solicitantes no están de acuerdo con lo anterior, ya que el título actual: *“ARN DEL REPLICÓN-LNP ONCOLÍTICO SINTÉTICO Y USOS PARA LA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER”*, refleja que el virus oncolítico sintético reivindicado comprende TT3 y un ARN del replicón autoamplificador que comprende una secuencia que puede ejercer inhibición tumoral al inducir sinérgicamente la muerte celular inmunogénica en células tumorales y desencadenar una respuesta inmune antitumoral.

Por consiguiente, considero que el título actual la presente solicitud sí refleja la invención revelada en la descripción y las reivindicaciones, cumpliendo a cabalidad lo requerido en el literal d) del Artículo 27 de la Decisión 486.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

3.1. *Reivindicación 1 anteriormente presentada*

El Examinador objetó la reivindicación 1 anteriormente presentada por supuesta falta de claridad. En particular, el Examinador argumentó que la reivindicación 1 anteriormente presentada supuestamente *"no es clara ni está sustentada porque reclama un virus oncolítico sintético, pero no lo define por sus características técnicas estructurales completas"*. El Examinador afirmó además que la expresión *"uno o más tipos de lípidos"* y la expresión *"replicón autoamplificador"* incluyen múltiples posibilidades de lípidos y tipos de virus que exceden lo desarrollado en la presente solicitud. El Examinador también señaló que la frase *"la nanopartícula lipídica es capaz de desencadenar la muerte celular inmunogénica"* no define el virus reivindicado.

En respuesta a lo anterior, me permito indicar que la reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar: *"(i) una nanopartícula lipídica que comprende N1,N3,N5-tris(3-(didodecilamino)propil)benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3); y (ii) un ARN del replicón autoamplificador que comprende una secuencia que codifica una molécula de interleucina (IL)-12"*. Además, la nueva reivindicación 1 no menciona la frase *"uno o más tipos de lípidos"*, que supuestamente incluye *"múltiples posibilidades de lípidos"*. En cambio, la nueva reivindicación 1 se refiere a un virus oncolítico sintético que comprende un componente específico (es decir, que comprende TT3).

Por otro lado, amablemente me permito manifestar que, contrario a la afirmación del Examinador, la frase *"replicón autoamplificador"* no incluye múltiples posibilidades de virus que *"exceden lo desarrollado en la solicitud"*; más bien, la nueva reivindicación 1 también está dirigida a un ARN del replicón autoamplificador específico (es decir, que comprende una secuencia que codifica una molécula de IL-12).

Además, los Ejemplos (por ejemplo, el Ejemplo 5 de la presente solicitud) proporcionan datos que respaldan el virus oncolítico sintético mencionado en la nueva reivindicación 1. Específicamente, el Ejemplo 5 demuestra que la IL-12 inmunomoduladora expresada por el virus y la muerte celular inmunogénica inducida por la LNP de TT3 erradicaron los tumores

B16F10 e indujeron respuestas inmunes sistémicas que previnieron la recurrencia de dichos tumores.

Por al menos estos motivos, la nueva reivindicación 1 es clara y está soportada. En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.2. *Reivindicación 2 anteriormente presentada*

Tal y como se indicó anteriormente, la reivindicación 2 anteriormente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, por lo cual la objeción a este respecto se ve superada.

3.3. *Reivindicaciones 3, 4 y 6 anteriormente presentadas*

El Examinador objetó las reivindicaciones 3, 4 y 6 anteriormente presentadas por considerarlas poco claras. En particular, el Examinador afirma que *"la presencia de TT3 y que el virus sea de la encefalitis equina de Venezuela parece ser esencial para la invención"* y sugiere *"incluir dichas características en la reivindicación independiente"*.

Sin embargo, respetuosamente me permito señalar que los Solicitantes no están de acuerdo con lo anterior. En primer lugar, el Examinador no proporciona fundamento alguno para la conclusión de que *"la presencia de TT3 y que el virus sea de la encefalitis equina de Venezuela parece ser esencial para la invención"*. Además, me permito indicar que la reivindicación independiente 1 ha sido modificada para mencionar: *"una nanopartícula lipídica que comprende N1,N3,N5-tris(3-(didodecilamino)propil)benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3)"*, lo cual está de acuerdo con la sugerencia del Examinador con respecto a TT3. Adicionalmente, la reivindicación 3 anteriormente presentada fue eliminada, por lo cual la objeción respecto a dicha reivindicación se ve superada.

Ahora bien, con respecto a un ARN del replicón autoamplificador derivado de un virus de la encefalitis equina de Venezuela, amablemente me permito destacar que no es necesario realizar tal restricción a la reivindicación 1, toda vez que la presente solicitud ejemplifica específicamente la combinación de características dentro del alcance de la nueva reivindicación

1, las cuales logran el efecto sorprendente de respuestas inmunes sistémicas inducidas tal y como se describe en el Ejemplo 5.

Por al menos estos motivos, la nueva reivindicación 1 es clara. Las reivindicaciones 4 y 6 anteriormente presentadas (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 2 y 5, respectivamente) dependen de la nueva reivindicación 1, por lo cual estas reivindicaciones también son claras. En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.4. *Reivindicación 7 anteriormente presentada*

El Examinador objetó la reivindicación 7 anteriormente presentada por considerarla poco clara. En concreto, el Examinador afirma que *"la expresión 'está ubicada en una región subgenómica' es ambigua y no permite definir la posición exacta donde se ubica la secuencia codificante"*.

No obstante, amablemente me permito manifestar que los Solicitantes no están de acuerdo con lo anterior ya que, a la luz de la descripción originalmente presentada, la frase *"ubicada en una región subgenómica del ARN del replicón autoamplificador"* es clara y está definida. Específicamente, la descripción de la presente solicitud define subgenómico como una referencia a *"una sección más pequeña de todo el genoma del replicón"* (véase la página 10, líneas 1-2, de la descripción originalmente presentada), y un experto en la materia entendería que estas "secciones más pequeñas" son sitios en los que se pueden introducir genes de interés experimental o terapéutico (por ejemplo, reemplazando proteínas no estructurales en la región subgenómica con dichos genes). Además, el Ejemplo 1 describe la sustitución de proteínas estructurales con un gen de carga de interés insertado bajo el promotor subgenómico (véase la página 49, líneas 28-31, de la descripción originalmente presentada).

Al menos por las razones expuestas, la reivindicación 7 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 6) es clara. En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.5. *Reivindicación 8 anteriormente presentada*

El Examinador objetó la reivindicación 8 anteriormente presentada por su presunta falta de claridad. En concreto, el Examinador afirma que la reivindicación 8 anteriormente presentada *"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"*.

Sin embargo, respetuosamente me permito indicar que la reivindicación 8 anteriormente presentada ha sido modificada para mencionar: *"en donde el ARN del replicón autoamplificador comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia establecida en la SEC ID NO: 1"*. Una persona versada en la materia reconocería fácilmente el alcance de la nueva reivindicación 7 (que corresponde a la reivindicación 8 anteriormente presentada), y que la descripción originalmente presentada establece ejemplos de secuencias variantes.

En concreto, la descripción originalmente presentada ejemplifica que en *"algunas realizaciones, el ARN del replicón autoamplificador comprende al menos una mutación puntual en una posición de ácido nucleico 3936 y/o 4758 del replicón de WT de la SEC ID NO: 1"* (véase la página 15, líneas 7-9, de la descripción originalmente presentada). Además, se puede utilizar software fácilmente disponible (por ejemplo, la herramienta "Basic Local Alignment Search Tool" o "BLASTn") para comparar secuencias de nucleótidos y determinar la identidad de secuencias de nucleótidos.

Al menos por las razones expuestas, la reivindicación 8 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 7) es clara. En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.6. *Reivindicación 9 anteriormente presentada*

Tal y como se indicó anteriormente, la reivindicación 9 anteriormente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, por lo cual la objeción a este respecto se ve superada.

3.7. *Reivindicación 13 anteriormente presentada*

El Examinador objetó la reivindicación 13 anteriormente presentada por considerarla poco clara. Específicamente, el Examinador afirma que la reivindicación 13 anteriormente presentada *"no caracteriza estructuralmente el mutante de IL-12 y en su lugar, señala que 'retiene la función inmunomoduladora', que es un resultado a alcanzar"*.

En respuesta a lo anterior, me permito indicar que la reivindicación 13 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 11) fue modificada para eliminar la referencia a "retiene la función inmunomoduladora". De esta manera, la objeción a este respecto se ve superada.

3.8. *Reivindicaciones 15 a 17 anteriormente presentadas*

El Examinador objetó las reivindicaciones 15 a 17 anteriormente presentadas por supuesta falta de claridad. En concreto, el Examinador señala que *"el término 'aproximadamente' es impreciso, y no permite distinguir la invención del estado de la técnica"*.

Sobre este particular, me permito indicar que las reivindicaciones 15 a 17 anteriormente presentadas (que corresponden a las reivindicaciones 13 a 15) fueron modificadas para eliminar el término "aproximadamente". De esta manera, la objeción a este respecto se ve superada.

En vista de todo lo anterior, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

IV. EN CUANTO A LA CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador ha señalado 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"*.

En relación con lo anterior, me permito presentar junto con este memorial una versión modificada de la descripción de la presente solicitud, en la cual se han corregido las referencias

a las figuras incorrectas señaladas por el Examinador en el tercer párrafo del Ejemplo 3 en la página 52. Particularmente, se han reemplazado las referencias a las Figuras 3C a 3I incorrectas en las líneas 15, 19, 22 a 25 y 27 de dicho párrafo por aquellas correctas 3D a 3K, respectivamente, de modo que ahora la descripción de las figuras allí mencionadas es coherente con las figuras correspondientes.

Por consiguiente, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que la descripción modificada adjunta al presente memorial cumple a cabalidad lo establecido por el Artículo 28 de la Decisión 486.

V. EN CUANTO AL LISTADO DE SECUENCIAS

El Examinador ha indicado adicionalmente que, dado que la solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, *“es necesario presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: ‘Listado de secuencias’ de acuerdo con el estándar ST. 25”*,

En respuesta a lo anterior, me permito presentar junto con este memorial el listado de secuencias de la presente solicitud de acuerdo con lo requerido por el Examinador. De esta manera, la objeción a este respecto se ve superada.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	Lai, I. et al., <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i>	<i>“Lipid nanoparticles that deliver IL-12 messenger RNA suppress tumorigenesis in MYC oncogene-driven hepatocellular carcinoma”</i>	20 de noviembre de 2018
D2 ²	Lundstrom, K., <i>Vaccines</i>	<i>“Replicon RNA Viral Vectors as Vaccines”</i>	07 de noviembre de 2016

¹Lai, 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. URL: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0431-x>

²Lundstrom K. (2016). Replicon RNA Viral Vectors as Vaccines. *Vaccines*, 4(4), 39. URL: <https://doi.org/10.3390/vaccines4040039>

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador asegura que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 20 anteriormente presentadas. No obstante, respetuosamente me permito manifestar que los Solicitantes no están de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

En primer lugar, me permito indicar que las reivindicaciones 2, 3 y 9 anteriormente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, lo cual permite superar la objeción de nivel inventivo en lo que respecta a estas reivindicaciones. Además, cabe reiterar que la reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar: *“una nanopartícula lipídica que comprende N1,N3,N5-tris(3-(didodecilamino)propil)benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3)”*.

El Examinador no señala ninguna parte de D1 o D2 que explique por qué una persona versada en la materia (por ejemplo, que busca desarrollar el virus oncolítico sintético reivindicado que comprende una TT3 y un ARN del replicón autoamplificador que codifica una molécula de IL-12 que es capaz de ejercer inmunidad antitumoral tanto local como sistémica y al mismo tiempo prevenir la recurrencia de tumores) habría estado motivada a combinar TT3 con un replicón autoamplificador, con alguna expectativa razonable de éxito.

Además, un experto en la materia tampoco habría sido capaz de reconocer los efectos técnicos especiales del virus oncolítico sintético reivindicado, es decir, inducir una respuesta inmune antitumoral local y sistémica al mismo tiempo que previene la recurrencia de tumores. Específicamente, el Ejemplo 5 demuestra que la IL-12 inmunomoduladora expresada por el virus y la muerte celular inmunogénica inducida por la LNP erradicaron eficazmente los tumores B16F10 e indujeron respuestas inmunes sistémicas que previnieron la recurrencia de dichos tumores. Por lo tanto, el virus oncolítico sintético reivindicado, administrado mediante una LNP que comprende TT3, *“no solo es eficaz en la inhibición sinérgica de las células tumorales in situ, sino que también provoca una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica para matar células tumorales distales y prevenir la recurrencia de tumores”*. Véase la página 7, líneas 16-18, de la descripción originalmente presentada.

Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría llegado al virus oncolítico sintético de la nueva reivindicación 1 en vista de las referencias citadas. Además, dicha persona

seguramente no habría esperado que la combinación de características dentro del alcance de la nueva reivindicación 1 lograría el sorprendente efecto técnico de respuestas inmunitarias sistémicas inducidas tal y como se describe en el Ejemplo 5.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 19 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dichos documentos para llegar al virus reivindicado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VIII. PETICIÓN

8.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito amablemente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

8.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

IX. ANEXOS

- 9.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 19 reivindicaciones.
- 9.2. Versión modificada de la descripción de la presente solicitud.
- 9.3. Listado de secuencias de la presente solicitud.
- 9.4. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908