

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

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 13 de agosto de 2024, bajo el N° NC2024/0010966, 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 a las reivindicaciones, a la descripción y al listado de secuencias 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 catiónicos 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 13 de agosto de 2024 mediante radicado N° NC2024/0010966.

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

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

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 INTERLEUCINA (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,

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque reclama un virus oncolítico sintético, pero no lo define completamente por sus características técnicas estructurales porque en el numeral (ii) "el ARN del replicón autoamplificador que comprende una secuencia que codifica una molécula de IL-12", no se define la secuencia de nucleótidos que codifica para IL-12, se sugiere hacer referencia a la SEQ ID NO: 3 secuencia nucleótidos que codifica para IL-12, la cual esta enteramente sustentada en la descripción.

En las reivindicaciones 2 y 3 se reclama el 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE) y el colesterol, que corresponden a características de la nanopartícula lipídica (LNP) denominada por el solicitante TT3-LNP, porque en algunas realizaciones de la invención la nanopartícula lipídica comprende N1, N3, N5-tris (3-(didodecilamino) propil) benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), colesterol y C14-PEG2000. (Pág.1, Lins 28 a 31, Tabla 1, Pág. 48, Lins 15 a 22), así las cosas, el acápite descriptivo no es claro porque la nanopartícula lipídica TT3-LNP también comprende C14-PEG2000, y no hay evidencia de una modalidad de la nanopartícula lipídica (LNP) que comprenda únicamente N1, N3, N5-tris (3-(didodecilamino) propil) benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE) y colesterol. Por lo que se le sugiere respetuosamente al solicitante hacer las aclaraciones apropiadas, incluir la reivindicación dependiente que reclame el C14-PEG2000 como característica asociada a la LNP, en concordancia con las reivindicaciones 2 y 3 si es lo que procede.

La reivindicación 7 no es clara y carece de sustento porque reclama secuencias al menos 90% idénticas a las SEQ ID NO: 1, pero no se encuentra 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 y completa la secuencia, dado que no señalan los residuos modificados y generan un sinnúmero de opciones de secuencia que exceden lo explorado en la solicitud. Se sugiere definir la secuencia del ARN del replicón autoamplificador 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.

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

La reivindicación 16 no es clara, porque no define técnica y razonablemente el vehículo farmacéuticamente aceptable, se sugiere definirlo conforme a lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 17 no es clara y no está sustentada porque el C14-PEG2000 no es una característica técnica de la composición farmacéutica, como ya se mencionó es una característica inequívoca de la nanopartícula lipídica. Se sugiere hacer las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 19 no es clara porque para reivindicar un proceso, ya sea de fabricación, producción etc., este debe ser definido y caracterizado mínimo por las etapas, secuencia de pasos y por las condiciones de operación. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias si procede, conforme a lo divulgado en la descripción.

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.

Toda vez que, la descripción no divulga con suficiencia el proceso para fabricar un virus oncolítico sintético, que comprende: (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; y en donde la molécula de IL-12 se expresa mediante el ARN del replicón autoamplificador. En particular, no se describen parámetros críticos de operación, así como las etapas diferenciadas características de un proceso de fabricación. En consecuencia, una persona experta en la materia no podría inferir sin que implique una labor de experimentación adicional, las etapas y condiciones del proceso de fabricación del virus oncolítico sintético funcional.

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 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
D2	Lundstrom, K., <i>Vaccines</i>	“Replicon RNA Viral Vectors as Vaccines”	07 de noviembre de 2016
D3	Li, <i>et al.</i> , <i>Nano letters</i>	“An Orthogonal Array Optimization of Lipid-like Nanoparticles for mRNA Delivery in Vivo”	09 de diciembre de 2015

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

D2¹ 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).

D3² divulga nanopartículas similares a lípidos (TT-LLNs) desarrolladas mediante un diseño estadístico de matriz ortogonal, probando una mejora en la eficiencia de la entrega de ARNm que codifica la luciferasa *in vitro* en más de 350 veces con una carga de trabajo experimental significativamente reducida. La nanopartícula lipídica LLN TT3 optimizada, denominada LLNs O-TT3, fue capaz de restaurar el nivel de factor IX humano (hFIX) a valores fisiológicos normales en ratones FIX-knockout (Resumen, Pág. 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 (NC2024/0010966 del 13 de agosto de 2024) 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	D2	D3
Un virus oncolítico sintético, que comprende:	Virus oncolítico que comprende (Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1)	No menciona
(i) una nanopartícula lipídica que comprende N1, N3, N5-tris (3-(didodecilamino) propil) benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3); y	No menciona	Nano partícula lipídica TT3 para la eficacia a de la administración y liberación de ARN.in vivo (Pág. 1, Resumen, Pág. 3, Párrs. [3] – [4])
(ii) un ARN del replicón autoamplificador que comprende una secuencia que codifica una molécula de interleucina (IL)-12; y en donde la molécula de IL-12 se expresa mediante el ARN del 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)	No menciona

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el virus Semliki Forest un alfavirus autoreplicante (Pág.

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

2 Li, B., Luo, X., Deng, B., Wang, J., McComb, D. W., Shi, Y., Gaensler, K. M., Tan, X., Dunn, A. L., Kerlin, B. A., & Dong, Y. (2015). An Orthogonal Array Optimization of Lipid-like Nanoparticles for mRNA Delivery in Vivo. *Nano letters*, 15(12), 8099–8107. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b03528>



Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

2, Sección 2.1. *Alphaviruses*, Fig. 1), donde este vector SFV (virus Semliki Forest) que comprende una secuencia que codifica IL-12, un replicón autoamplificador, que expresar IL-12 induce 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).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y virus oncolítico divulgado en D2, consiste en que el virus de la solicitud comprende una nanopartícula lipídica que comprende N1, N3, N5-tris (3-(didodecilamino) propil) benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3).

No hay evidencia de que el incluir específicamente un TT3 proporcione un virus oncolítico con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que un vector SFV (virus Semliki Forest) que comprende una secuencia que codifica IL-12 y es eficaz para suprimir el carcinoma de colon MC38, así como un SFV-IL-12 en un modelo de marmota en el que el carcinoma hepatocelular (CHC) inducido respuesta por la infección por el virus de la hepatitis de la marmota (WHV) ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el virus oncolítico conocido en D2 con el fin de proporcionar otro virus alternativo?

Sin embargo, el utilizar nanopartículas lipídicas para la administración de ARNm *in vivo* potenciando la expresión, ya está divulgado en D3 que se refiere a formulación de nanopartículas lipídicas como TT3 en sistemas de administración de ARNm con potencial en aplicaciones terapéuticas, incluyendo la sustitución de proteínas, la ingeniería genética y la inmunoterapia. (Pág. 6, Párr. [2]), en este documento también se evaluaron formulaciones del TT3 con 2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE) o con 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (POPE), comprobando que en efecto las formuladas con DOPE exhiben mayor potencia (Fig.- 2f, Pág. 3, Párr. [3]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la nanopartícula lipídica TT3 del D3 en el virus oncolítico de D2, 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 ampliamente conocidas en el estado de la técnica³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 19 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.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 19 (NC2024/0010966 del 13 de agosto de 2024) se refiere a: “*Un proceso para fabricar el virus oncolítico sintético: (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
-------------------------------	----	----

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° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

Un proceso para fabricar el	Proceso para construir virus Semliki Forest (SFV) que expresan diferentes niveles de IL-12. SFV-IL-124 (Pág. 10, Párr. 4)	No menciona
virus oncolítico sintético que comprende: (i) una nanopartícula lipídica que comprende N1, N3, N5-tris (3-(didodecilamino) propil) benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3); y	No menciona	Nano partícula lipídica TT3 para la eficacia a de la administración y liberación de ARN. <i>in vivo</i> (Pág. 1, Resumen, Pág. 3, Párrs. [3] – [4])
(ii) un ARN del replicón autoamplificador que comprende una secuencia que codifica una molécula de interleucina (IL)-12; y en donde la molécula de IL-12 se expresa mediante el ARN del 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)	No menciona

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19, ya que hace referencia a métodos de construcción de virus Semliki Forest un alfavirus autoreplicante (Pág. 2, Sección 2.1. *Alphaviruses*, Fig. 1), donde este vector SFV (virus Semliki Forest) que comprende una secuencia que codifica IL-12, un replicón autoamplificador, que expresar IL-12 induce 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).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 19 y el método de construcción y caracterización de virus oncolíticos divulgado en D2, consiste en que el virus de la solicitud comprende una nanopartícula lipídica que comprende N1, N3, N5-tris (3-(didodecilamino) propil) benceno-1,3,5-tricarboxamida (TT3).

No hay evidencia de que el incluir específicamente un TT3 proporcione un método de fabricación de virus oncolítico con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que la referencia a la construcción y caracterización de vectores SFV que expresan IL-12 (virus Semliki Forest) que comprende una secuencia que codifica IL-12 y es eficaz para suprimir el carcinoma de colon MC38, así como un SFV-IL-12 en un modelo de marmota en el que el carcinoma hepatocelular (CHC) inducido respuesta por la infección por el virus de la hepatitis de la marmota (WHV) ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método de construcción del virus oncolítico conocido en D2 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el utilizar nanopartículas lipídicas para la administración de ARNm *in vivo* potenciando su expresión, ya está divulgado en D3 que se refiere a formulación de nanopartículas lipídicas como TT3 en sistemas de administración de ARNm con potencial en aplicaciones terapéuticas, incluyendo la sustitución de proteínas, la ingeniería genética y la inmunoterapia. (Pág. 6, Párr. [2]), en este documento también se evaluaron

4 Rodríguez-Madoz, J. R., Prieto, J., & Smerdou, C. (2005). Semliki forest virus vectors engineered to express higher IL-12 levels induce efficient elimination of murine colon adenocarcinomas. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 12(1), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.02.011>



Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

formulaciones del TT3 con 2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE) o con 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (POPE), comprobando que en efecto las formuladas con DOPE exhiben mayor potencia (Fig.- 2f, Pág. 3, Párr. [3]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la nanopartícula lipídica TT3 del D3 en el virus oncolítico del método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Lundstrom, K., <i>Vaccines</i>	1 a 19	Nivel inventivo
D3	Li, <i>et al.</i> , <i>Nano letters</i>	1 a 19	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al título de la solicitud

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al título, manifiesta que:

“(…) 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.”

Se tiene que este argumento no es de recibo por parte de la Oficina, porque el título hace referencia a usos y tratamientos de enfermedades, lo cual no es el núcleo de la invención, atentamente se le sugiere cambiar el título, como se esbozo en el numeral 4.1 de este Oficio.

Argumentos respecto a las Reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad de las reivindicaciones, manifiesta que:

“(…) 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).



Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

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)."

Si bien es cierto que le asiste la razón al solicitante, que la nueva reivindicación 1 no comprende términos amplios y relativos, esta sigue siendo objetada por el requisito de claridad, en cuanto a que el virus oncolítico sintético, no se define completamente por sus características técnicas estructurales porque no se define la secuencia de nucleótidos que codifica para IL-12, aun cuando si hay materia para reclamar al respecto que esta enteramente sustentada en la descripción. Además, comprende diferentes abreviaturas para referirse a la interleucina-12. Por lo que estos argumentos serán despachados negativamente.

El solicitante manifiesta que:

"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."

Este es de recibo por parte de esta Oficina, porque se eliminó la reivindicación que hacía referencia "un lípido catiónico" que contemplaba un número extenso de alternativas que impedía establecer con certeza el alcance de la reivindicación.

"(...) 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.."

En este sentido, el solicitante tiene razón al señalar que la nueva reivindicación 1 incorpora características técnicas esenciales que permiten definir la invención de manera casi completa, sin embargo, como se expuso anteriormente aún es objetada por carecer de claridad.

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

Continúa el solicitante mencionando que

“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.”

Al respecto le asiste la razón al solicitante, al señalar que es una generalización razonable dentro del marco de la invención reclamada en la nueva reivindicación 1, así las cosas, se da por superada esa objeción de claridad.

El solicitante continúa relacionando:

“(…) 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.”

Se tiene que el mismo es de recibo por parte de esta Oficina, en la medida que no hay evidencia en el capítulo descriptivo que se hayan explorado diferentes variantes de dicha secuencia que correspondan con el porcentaje de identidad reclamado contrario a lo que expresa el solicitante. Mas allá del alcance del saber de una persona versada en la materia, se reitera la tesis que los porcentajes de identidad no definen de manera concreta y completa una secuencia, dado que para este caso no señalan los residuos modificados y generan un sinnúmero de opciones de secuencias que exceden lo explorado en la solicitud.

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

El solicitante manifiesta que:

*“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.”*

Al respecto le asiste la razón al solicitante, porque la eliminación de la antigua reivindicación 9 da por superada la objeción por claridad trasladada en el Oficio N°5834 de 22 de marzo de 2024.

Argumentos respecto a la Descripción

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la descripción, manifiesta que:

“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.”

Se tiene que este es de recibo por parte de esta Oficina, porque verificada la descripción presentada el 13 de agosto de 2024, bajo el N° NC2024/0010966, se acepta las modificaciones y aclaraciones presentadas la descripción por ajustarse a los requisitos legales. Por consiguiente, se da por superada esta objeción, sin que esto sea vinculante a la nueva objeción por suficiencia a la descripción que se traslada en el presente Oficio.

Argumentos respecto al Listado de secuencias

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al listado de secuencias, manifiesta que:

“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.”

Se tiene que este es de recibo por parte de esta Oficina, porque verificado el listado de secuencias presentado el 13 de agosto de 2024, bajo el N° NC2024/0010966, se acepta por ajustarse al estándar ST. 25.

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

Argumentos respecto al Nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo, manifiesta que:

“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.”

En esta oportunidad se traslada el documento D3, que anticipa la administración de ARNm *in vivo* mediante LNP que comprende TT3, demostrando un alto potencial terapéutico como la inmunoterapia (Pág. 6, Párr. [2]). Además, que este documento anticipa formulaciones de la nanopartícula lipídica TT3 con 2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE) o con 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (POPE), comprobando que el efecto de las formuladas con DOPE es que exhiben mayor potencia (Fig.- 2f, Pág. 3, Párr. [3]). En consecuencia, la combinación de las enseñanzas de D2 y D3 permiten que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la nanopartícula lipídica TT3 del D3 en el virus oncolítico de D2 (Fig.- 2f, Pág. 3, Párr. [3]), logrando obtener el objeto de la nueva reivindicación 1. En conclusión, la objeción por nivel inventivo es procedente para el nuevo capítulo reivindicatorio presentado el 13 de agosto de 2024 bajo el radicado N° NC2024/0010966.

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

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.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0013417		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/013069		10/01/2020							
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 19
Palabras clave utilizadas	Oncolytic virus, LNP, lipid nanoparticle, liposome, self-amplifying, replicon, self-replicating, srRNA, IL-12, IL12, interleukin 12, alphavirus, Venezuelan equine encephalitis virus, VEE, Semliki Forest virus, Sindbis virus, hepatitis C virus, N1,N3,N5-tris(3-(didodecylamino)propyl)benzene-1,3,5-tricarboxamide, 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	-	-	-	-	-
ISA (EPO)	Ren, H., <i>et al.</i>	01/08/2003	-	-	A
	Lai, I., <i>et al.</i>	20/11/2018	-	-	A
	Zhao, W., <i>et al.</i>	05/10/2018	-	-	A
	WO2016/037053	10/03/2016	-	-	A
ISA (EPO) JPO	Lundstrom, K.	07/11/2016	1 a 19	Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1, Pág. 1, Párr. 3, Pág. 2, Párr. 1, Pág. 10, Párr. 4, Pág. 11, Párr. 1, Pág. 2, Sección 2.1. <i>Alphaviruses</i> , Fig. 1	Y
ISA (EPO) USPTO Google Scholar	Momin, N., <i>et al.</i>	26/06/2019	-	-	A
USPTO	Geall, A. J., <i>et al.</i>	20/08/2012	-	-	A
JPO	Oberli, M. A., <i>et al.</i>	08/03/2017	-	-	A
Patbase	US2006/0204480	14/09/2006	-	-	A
Orbit	US2020/022422	17/09/2020	-	-	I
STN	WO2012/001196	05/01/2012	-	-	A
PubMed	Li, B., <i>et al.</i>	09/12/2015	1 a 19	Pág. 1, Resumen, Pág. 3, Párrs. [3] – [4], Pág. 6, Párr. [2], Fig.- 2f, Pág. 3, Párr. [3]	Y

Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

	Rodriguez-Madoz, J. R., et al.	01/07/2005	-	-	A
	Yamanaka, R., et al.	15/12/2012	-	-	A
	Luo, X., et al.	19/02/2017	-	-	A
	Rodriguez-Madoz et al.	01/07/2005	-	-	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				
	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				
	Lundstrom K. (2016). Replicon RNA Viral Vectors as Vaccines. <i>Vaccines</i> , 4(4), 39. https://doi.org/10.3390/vaccines4040039				
	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				
	Oberli, M. A., Reichmuth, A. M., Dorkin, J. R., Mitchell, M. J., Fenton, O. S., Jaklenec, A., Anderson, D. G., Langer, R., & Blankschtein, D. (2017). Lipid Nanoparticle Assisted mRNA Delivery for Potent Cancer Immunotherapy. <i>Nano letters</i> , 17(3), 1326–1335. https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b03329				
	Li, B., Luo, X., Deng, B., Wang, J., McComb, D. W., Shi, Y., Gaensler, K. M., Tan, X., Dunn, A. L., Kerlin, B. A., & Dong, Y. (2015). An Orthogonal Array Optimization of Lipid-like Nanoparticles for mRNA Delivery in Vivo. <i>Nano letters</i> , 15(12), 8099–8107. https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b03528				
	Rodriguez-Madoz, J. R., Prieto, J., & Smerdou, C. (2005). Semliki forest virus vectors engineered to express higher IL-12 levels induce efficient elimination of murine colon adenocarcinomas. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i> , 12(1), 153–163. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.02.011				
	Yamanaka, R., Zullo, S. A., Tanaka, R., Ramsey, J., Blaese, M., & Xanthopoulos, K. G. (2000). Induction of a therapeutic antitumor immunological response by intratumoral injection of genetically engineered Semliki Forest virus to produce interleukin-12. <i>Neurosurgical focus</i> , 9(6), e7. https://doi.org/10.3171/foc.2000.9.6.8				
	Luo, X., Li, B., Zhang, X., Zhao, W., Bratasz, A., Deng, B., McComb, D. W., & Dong, Y. (2017). Dual-functional lipid-like nanoparticles for delivery of mRNA and MRI contrast agents. <i>Nanoscale</i> , 9(4), 1575–1579. https://doi.org/10.1039/c6nr08496f				
	Rodriguez-Madoz, J. R., Prieto, J., & Smerdou, C. (2005). Semliki forest virus vectors engineered to express higher IL-12 levels induce efficient elimination of murine colon adenocarcinomas. <i>Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy</i> , 12(1), 153–163. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.02.011				
(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.			“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.		



Oficio N° 11826 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013417

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: (16/07/2025)

