

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

Solicitante: MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION

Fecha de solicitud: 7 de octubre de 2021

RESPUESTA A SEGUNDO 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. 11826, notificado el 29 de julio de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 17 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado anteriormente el 13 de agosto de 2024:

- se modificó la reivindicación 2 anteriormente presentada para restringir su alcance usando la materia de las reivindicaciones 3 y 17 anteriormente presentadas, las cuales fueron eliminadas en consecuencia;
- se eliminó el porcentaje de identidad que se mencionaba en la reivindicación 7 anteriormente presentada;
- se modificó la reivindicación 8 anteriormente presentada para aclarar la relación entre las mutaciones mencionadas y la SEC ID NO: 1; y
- se ajustó la numeración y dependencia de todas las reivindicaciones considerando lo anterior.

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

En el oficio arriba mencionado, el Examinador indica que el título actual de la solicitud no refleja la materia divulgada en la descripción y las reivindicaciones. Por consiguiente, el Solicitante ha decidido modificarlo de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador, es decir, de la siguiente manera:

“VIRUS ONCOLÍTICO SINTÉTICO QUE COMPRENDE UNA NANOPARTÍCULA LIPÍDICA Y UN ARN  
AUTOAMPLIFICADOR QUE CODIFICA INTERLEUCINA (IL)-12”

De esta manera, el nuevo título cumple a cabalidad los requisitos del inciso d) del Artículo 27 de la Decisión 486 y, por lo tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

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

En respuesta a las objeciones del Examinador sobre la claridad, concisión y soporte en la descripción de las reivindicaciones presentadas el 13 de agosto de 2024, respetuosamente me permito manifestar lo siguiente:

3.1. Según el Examinador, la reivindicación 1 anteriormente presentada no es clara porque se refiere a “una secuencia que codifica una molécula de IL-12”, pero no especifica una secuencia específica.

Sobre este particular, respetuosamente me permito subrayar que el Solicitante no está de acuerdo. La reivindicación 1 es suficientemente clara y concisa para definir la invención, al menos porque define las características técnicas esenciales necesarias para su fabricación y uso. Un experto en la materia entendería que el significado de “una secuencia que codifica una molécula de IL-12” se refiere a una de las diversas secuencias de nucleótidos que pueden codificar la IL-12, una proteína reconocida en la técnica (por ejemplo, como se describe en las

páginas 20-22 de la descripción originalmente presentada). La redundancia en el código genético también es reconocida por los expertos en la materia, quienes, por lo tanto, entienden que varias secuencias de nucleótidos pueden codificar la misma molécula; la SEC ID NO: 3 es simplemente un ejemplo ilustrativo de una de dichas secuencias. Diversas herramientas y métodos convencionales en la técnica permiten a los expertos en la materia obtener otras variantes de secuencias de nucleótidos que codifican la misma proteína. Además, exigir que se cite la SEC ID NO: 3 en las presentes reivindicaciones limitaría indebidamente las reivindicaciones, por ejemplo, al excluir variantes de secuencias obvias que codifican la misma proteína. En consecuencia, la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es clara y se solicita amablemente que la objeción en cuestión sea retirada.

3.2. Según el Examinador, las reivindicaciones 2 y 3 anteriormente presentadas no son claras porque no hay evidencia de una forma de la LNP que comprenda únicamente TT3 y DOPE; únicamente TT3 y colesterol; o únicamente TT3, DOPE y colesterol.

Con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, el Solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 3 anteriormente presentada y modificar la reivindicación 2 anteriormente presentada para mencionar TT3, colesterol y C14-PEG2000. Por consiguiente, la reivindicación 2 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es clara y se solicita respetuosamente que la objeción en cuestión sea retirada.

3.3. Según el Examinador, la reivindicación 7 anteriormente presentada es confusa y carece de soporte, ya que reivindica secuencias con una identidad al menos del 90 % con la SEC ID NO: 1, lo cual supuestamente no está respaldado por la memoria descriptiva.

Con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, el Solicitante ha decidido modificar la reivindicación 7 anteriormente presentada para especificar que el ARN del replicón comprende la secuencia establecida en la SEC ID NO: 1. En consecuencia, la reivindicación 6 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es clara y se solicita respetuosamente que la objeción en cuestión sea retirada.

3.4. Según el Examinador, la reivindicación 16 anteriormente presentada no es clara ni está soportada porque no define técnica ni razonablemente el "vehículo farmacéuticamente aceptable".

Respecto a lo anterior, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un término técnico. Los términos "vehículo" y "excipiente", utilizados indistintamente en la Descripción General, son términos del arte fácilmente comprendidos por los expertos en la materia para referirse a sustancias bien conocidas utilizadas en composiciones farmacéuticas, como se describe en la presente solicitud (véase la página 34, líneas 15-25, de la descripción originalmente presentada). Como se indica en la presente solicitud, los vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, tampones) son bien conocidos en la técnica; esto se ejemplifica con la referencia a *"Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. 25 E. Hoover"*, un libro de texto general que ofrece más información sobre formulaciones farmacéuticas. Por lo tanto, un experto en la materia sería capaz de identificar fácilmente los vehículos farmacéuticamente aceptables a la luz de las enseñanzas de la memoria descriptiva y el conocimiento convencional de la técnica. En consecuencia, la reivindicación 15 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es clara y se solicita amablemente que la objeción en cuestión sea retirada.

3.5. Según el Examinador, la reivindicación 17 anteriormente presentada no es clara ni está soportada, ya que C14-PEG2000 no es una característica técnica de la composición farmacéutica, sino una característica de la nanopartícula lipídica.

Con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, el Solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 17 anteriormente presentada, lo cual permite superar la objeción a este respecto.

3.6. Según el Examinador, la reivindicación 19 anteriormente presentada no es clara ni está soportada porque se refiere a un proceso, pero no define ni caracteriza la etapa, la secuencia de pasos ni las condiciones de operación.

Sin embargo, amablemente me permito resaltar que cuando las reivindicaciones se refieren a productos novedosos e inventivos, la solicitud puede incluir reivindicaciones sobre su fabricación.

Específicamente, me permito indicar que el Manual Andino Para el Examen de Patentes (en adelante, "Manual Andino"), emitido por la Secretaría General de la Comunidad Andina en el año 2022, establece lo siguiente:

*"Si la invención es un producto nuevo e inventivo, en la solicitud se pueden incluir dos o más reivindicaciones cubriendo procesos para su fabricación. El concepto inventivo único que es común a todas las reivindicaciones es el producto nuevo e inventivo"* (página 63).

En este orden de ideas, dado que el virus oncolítico sintético desarrollado por el Solicitante es novedoso e inventivo (como se demuestra en el numeral VI del presente memorial), es posible incluir reivindicaciones cubriendo el proceso para su fabricación, como la reivindicación dependiente 17 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

Por consiguiente, 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 SUPUESTA FALTA DE SUFICIENCIA DE LA DESCRIPCIÓN

Según el examinador, la memoria descriptiva no divulga la invención de una manera suficientemente clara y completa para permitir que un experto en la materia pueda fabricarla y utilizarla sin experimentación adicional porque "no divulga con suficiencia el proceso para fabricar un virus oncolítico sintético".

Al respecto, me permito reiterar que tal y como explica el Manual Andino, cuando las reivindicaciones se refieren a productos nuevos e inventivos (como es el caso de la invención reclamada), la solicitud puede incluir reivindicaciones relacionadas con su fabricación. Además, contrario a lo que afirma el Examinador, una persona versada en la materia sí sería capaz de

ejecutar fácilmente un proceso para fabricar el virus oncolítico sintético reclamado a la luz de las enseñanzas de la descripción y su propio conocimiento en el campo técnico.

Por lo tanto, considero que la descripción de la presente solicitud cumple con todos los requisitos de claridad y suficiencia de acuerdo con los lineamientos del Artículo 28 de la Decisión 486.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

| No.             | Documento                               | Título                                                                                   | Fecha de publicación   |
|-----------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| D2 <sup>1</sup> | Lundstrom, K.,<br><i>Vaccines</i>       | “Replicon RNA Viral Vectors as Vaccines”                                                 | 7 de noviembre de 2016 |
| D3 <sup>2</sup> | Li, <i>et al.</i> , <i>Nano letters</i> | “An Orthogonal Array Optimization of Lipid-like Nanoparticles for mRNA Delivery in Vivo” | 9 de diciembre de 2015 |

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que la combinación de los documentos D2 y D3 afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 19 anteriormente presentadas. Sin embargo, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

En primer lugar, amablemente me permito hacer énfasis en que el concepto técnico presentado por el Examinador parece estar basado en un análisis retrospectivo inadecuado que ignora por completo los efectos técnicos inesperados demostrados por la presente solicitud. Por ejemplo, el Examinador no ha demostrado que un experto en la materia, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, necesariamente habría llegado a la invención reivindicada considerando las referencias citadas sin esfuerzo inventivo. Incluso si un experto en la materia

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

<sup>2</sup> 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>

hubiera tenido motivos para combinar las referencias citadas, lo cual el Solicitante no admite, ninguna de las referencias citadas (sola o en combinación) proporciona una ruta obvia para lograr ninguno de los *efectos técnicos inesperados* demostrados por la presente solicitud.

Es por lo anterior que respetuosamente me permito recordar al Examinador que el Manual Andino establece lo siguiente:

*“Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto, el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”* (página 187, énfasis añadido).

La presente solicitud proporciona ejemplos prácticos que demuestran que las TT3-LNP y los replicones que codifican la IL-12 *contribuyen individualmente* al efecto inmunogénico del virus oncolítico sintético reivindicado y, en combinación, funcionan *sinérgicamente* para proporcionar los efectos descritos. Por ejemplo, la presente solicitud demuestra que las células tumorales tratadas con TT3-LNP "vacías" presentan una viabilidad significativamente reducida (página 50, líneas 1-5, de la descripción originalmente presentada; véase "TT3" en las Figuras 1A y 1C-1F), lo cual indica un sorprendente efecto técnico de las TT3-LNP por sí solas.

Además, como se describe en el Ejemplo 2, los replicones formulados con TT3 tuvieron varios efectos técnicos en comparación con otras formulaciones con el mismo replicón pero diferentes LNP (por ejemplo, incluyendo la estimulación de la señalización de TLR3 y la inducción de complejos ISGF3 a tasas significativamente más altas que los replicones formulados con DOATP y los replicones formulados con Lipo (véase de la página 50, línea 30, a la página 51, línea 18, de la descripción originalmente presentada)); el Ejemplo 5 demuestra además los efectos sinérgicos de que la IL-12 inmunomoduladora expresada por el virus y la ICD (siglas en inglés de "muerte celular inmunogénica") inducida por la TT3-LNP erradicaron eficazmente los tumores B16F10 e indujeron respuestas inmunes sistémicas que previnieron la recurrencia de dichos tumores. Estos hallazgos indican que la combinación de las TT3-LNP y los replicones descritos son especialmente adecuados, entre otras combinaciones de LNP y replicón, para inducir la muerte celular inmunogénica.

Por el contrario, las referencias citadas no proporcionan ninguna ruta obvia por la cual una persona versada en la materia, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, *necesariamente habría llegado* a la invención reivindicada. Como reconoce el Examinador, D2 no divulga ni sugiere las TT3-LNP ni su uso en ningún método. Si bien D3 describe el uso de las TT3-LNP para la *administración de ARNm*, D3 no divulga ni sugiere ninguna capacidad de las TT3-LNP ni de los replicones formulados con TT3 para desencadenar la muerte celular inmunogénica. El Examinador tampoco ha aportado ninguna enseñanza específica en las referencias citadas que llevarían a una persona versada en la materia a predecir, con alguna expectativa razonable de éxito, que los efectos técnicos demostrados por los inventores habrían sido obvios para un experto en la materia antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

En consecuencia, amablemente me permito recordar al Examinador que el Manual Andino establece lo siguiente:

*“(...) Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica más cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia (...) consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica, en su conjunto, hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no solo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar un esfuerzo inventivo”* (página 187, énfasis añadido).

No obstante, incluso si una persona versada en la materia hubiese estado motivada a combinar las referencias citadas, lo cual el Solicitante no admite, no habría manera de predecir los sorprendentes efectos técnicos identificados por los inventores. La conclusión del Examinador respecto a la obviedad de la materia reivindicada es simplemente una apreciación personal basada en un análisis retrospectivo de la misma, en lugar de ser el resultado de una evaluación realmente sustentada en las enseñanzas de los documentos citados.

Al respecto, vale la pena resaltar que el Manual Andino establece lo siguiente:

*“La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. El examinador de patentes debe ubicarse en la posición de la persona versada en la materia para definir si el objeto de la solicitud es obvio, para esa persona versada, o se deriva de manera evidente del estado de la técnica. El examinador no debe basarse en*

apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica" (página 185, énfasis añadido).

Sin embargo, la conclusión del Examinador sobre la obviedad de la invención no se prueba en modo alguno a partir de lo sugerido por el estado de la técnica citado, sino que es evidente que se basa en el uso de enseñanzas descontextualizadas de los documentos D2 y D3.

Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo del proceso para fabricar el virus oncolítico sintético de la presente solicitud, me permito indicar que el Manual Andino establece que "[s]i una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto" (página 189). Por lo tanto, dado que la reivindicación 17 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto es una reivindicación dependiente del nuevo e inventivo virus oncolítico sintético desarrollado por el Solicitante, el proceso para su fabricación también es nuevo e inventivo.

Por consiguiente, considero que las reivindicaciones 1 a 17 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D2 y D3, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dichos documentos para llegar de manera obvia al virus oncolítico sintético reclamado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

## VII. PETICIÓN

7.1. 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.

7.2. 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.

VIII. ANEXOS

- 8.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 17 reivindicaciones.
- 8.2. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias a solicitudes en trámite.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908