

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0001872

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “EXOSOMAS QUE
COMPRENDEN UN FRAGMENTO FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA
ANDAMIO PTGFRN FUSIONADO A UNA PROTEÍNA TERAPÉUTICA”**

Solicitante: CODIAK BIOSCIENCES, INC.

Nuestra Ref.: P2020/000037

RESPUESTA AL OFICIO No. 18521,
NOTIFICADO EL 29 DE NOVIEMBRE DE 2021
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad Solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 17 de diciembre de 2020. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 4, 11 a 13, 17, 26 a 28, 34 y 36;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 13, 15, 24, 27 y 29, las cuales encuentra soporte en los párrafos [0092], [0135], [0142] y [0145] del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 12, 14, 16 a 23, 25, 26 y 28 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 a 10, 14 a 16, 18 a 25, 29 a 33 y 35, respectivamente;

- se elimina el término “*aproximadamente*” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio;
- se eliminan las expresiones “*al menos*” y “*combinaciones de los mismos*” de las Reivindicaciones 1, 16 y 25;
- se limita la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 2 y 17;
- se limita la proteína andamio de la nueva Reivindicación 5 a la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal. Esta modificación encuentra soporte en el Ejemplo 13 y en los párrafos [0142] y [0145] del Capítulo Descriptivo;
- en la nueva Reivindicación 6, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 9, se incluyen las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8. Esta modificación encuentra soporte en el párrafo [0145] del Capítulo Descriptivo;
- en las nuevas Reivindicaciones 7 y 20, se reemplaza el término “*agente terapéutico*” por “*carga*”. Esta modificación encuentra soporte en el párrafo [0092] y en los Ejemplos 3, 4, 7, 12, 13, 16 y 17 del Capítulo Descriptivo;
- se limita la nueva Reivindicación 12 de acuerdo con lo señalado en el párrafo [0119] del Capítulo Descriptivo;
- se limitan las nuevas Reivindicaciones 14 y 26 de acuerdo con lo señalado en los párrafos [0039] y [0135] del Capítulo Descriptivo;
- se limita la nueva Reivindicación 18 de acuerdo con lo descrito en los Ejemplos 3, 4, 7, 12, 13, 16 y 17 del Capítulo Descriptivo;
- se ajustan las dependencias de las reivindicaciones de manera acorde.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho sugiere modificar el título de la solicitud, de manera tal que refleje mejor el objeto de la solicitud contenido en el Capítulo Descriptivo y en las reivindicaciones.

b- Atendiendo la solicitud del Despacho, me permito modificar el título de la presente solicitud como se muestra a continuación:

“EXOSOMAS QUE COMPRENDEN UN FRAGMENTO FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA ANDAMIO PTGFRN FUSIONADO A UNA PROTEÍNA TERAPÉUTICA”.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 3 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo, ya que reclaman una vesícula extracelular que comprende una proteína andamio seleccionada de entre 8 opciones de moléculas y menciona que: *“al menos una parte de la proteína andamio se expresa de una secuencia exógena”*, sin que se caractericen las opciones para la proteína andamio por sus secuencias completas de aminoácidos y se defina la secuencia exógena de nucleótidos a partir de la cual se expresa la proteína andamio. Adicionalmente, se refieren variantes de las proteínas andamio que no se caracterizan estructuralmente. La solicitud no ha explorado vesículas con todas las proteínas allí mencionadas y únicamente ha desarrollado vesículas que comprenden secuencias exógenas y variantes de las proteínas andamio con secuencias específicas. El Despacho sugiere restringir la reivindicación a una generalización razonable de las vesículas exploradas en la solicitud, caracterizando apropiadamente los componentes que corresponden a las secuencias de aminoácidos de las proteínas y a las secuencias exógenas que las codifican;
- la Reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque incluye las expresiones: *“al menos una parte”* y *“combinaciones de los mismos”* que no son limitativas e impiden establecer el tamaño del fragmento de proteína o contemplan moléculas que pueden no tener una funcionalidad asociada y combinaciones de dos o más proteínas andamio que no han sido exploradas en la solicitud;
- las Reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque se refieren a la vesícula de la Reivindicación 1, pero no refieren ninguna característica técnica relativa a la misma, en su lugar incluyen las expresiones: *“donde la proteína andamio está presente en la superficie de la vesícula extracelular a una densidad mayor que una proteína de vesícula extracelular convencional en una vesícula extracelular nativa”* o *“donde la proteína de vesícula extracelular*

convencional se selecciona del grupo que consiste en CD9, CD63, CD81, receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), proteínas de anclaje GPI, lactadherina, proteína 2 de membrana asociada a lisosoma (LAMP2), proteína 2B de membrana asociada a lisosoma (LAMP2B), y un fragmento de estos”, que se consideran resultados a alcanzar y no definen la vesícula, puesto que, contemplan cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin;

- la Reivindicación 3 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque, se refiere a “*un fragmento*” de una proteína de vesícula extracelular y, la referencia a fragmentos de una proteína es imprecisa porque pueden oscilar desde un aminoácido abarcando cualquier tipo de estructuras no funcionales, sin que, la solicitud haya explorado todas las posibles moléculas comprendidas en el alcance de la reivindicación;
- el objeto de las Reivindicaciones 4 a 9 y 17 no se considera una invención toda vez que corresponde a una vesícula extracelular que se caracteriza por comprender proteínas de andamio y/o por corresponder a un exosoma. Particularmente, la Reivindicación 9 menciona que la proteína de andamio es PTGFRN y tiene la SEQ ID NO: 33; sin embargo, dicha secuencia tiene un 100% de identidad y cobertura con los aminoácidos 460 a 653 de la secuencia de la proteína natural PTGFRN humana identificada en el GenBank bajo el número de acceso AAI39719.1. Por lo anterior, dicha vesícula y las proteínas que contempla pueden corresponder a material natural o que puede ser aislado de la naturaleza, por ejemplo, de cualquier célula humana que tenga la capacidad de generar vesículas y, por lo tanto, no corresponden a una invención;
- las Reivindicaciones 10 a 12, 25 a 27 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque se refieren a una vesícula o un método para su producción, en donde la vesícula comprende “*un agente terapéutico*” y, dicha expresión contiene términos referentes al tratamiento de un sujeto y hace referencia implícita a materia no patentable. Además, la solicitud no ha explorado vesículas que comprendan cualquier tipo de proteínas o compuestos “*terapéuticos*”;
- las Reivindicaciones 12, 13, 27 y 28 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo, porque se refieren una proteína o compuesto terapéutico incorporado en la vesícula, el cual puede seleccionarse de cualquier anticuerpo, enzima, ligando, receptor, péptido antimicrobiano, nucleótido, aminoácido, lípido, carbohidrato, molécula pequeña o combinaciones de dichos elementos;

sin embargo, la solicitud no ha explorado vesículas que comprendan todas estas biomoléculas;

- el objeto de la Reivindicación 19 no se considera una invención de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486 ya que, a pesar de que se refiere a una línea celular, no incluye ninguna característica técnica relativa a la misma, en su lugar incluye la expresión: *“para producir la vesícula extracelular de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17”* la cual, hace referencia a las Reivindicaciones 4 a 9 y 17 que tienen como objeto, una vesícula o un exosoma que comprenden proteínas naturales y, por lo tanto, la línea celular reclamada podría contemplar células productoras de vesículas o exosomas presentes de forma natural en un organismo y dicha materia no se considera una invención;
- las Reivindicaciones 20 y 33 no son claras porque se refieren a una célula que no se define mediante sus características técnicas, en su lugar refieren la expresión: *“tiene una expresión reducida de ADAM10”* que se considera un resultado a alcanzar y no define a dicho objeto puesto que contempla cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin, siendo que la solicitud únicamente ha explorado líneas celulares con modificaciones genéticas específicas;
- las Reivindicaciones 21 y 32 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo ya que, se refieren a una línea celular que puede comprender combinaciones de células CHO y de células madre mesenquimales (MSCs); sin embargo, dichas quimeras no han sido exploradas en la solicitud; además, no es claro cómo podrían ser funcionales dichas combinaciones celulares;
- las Reivindicaciones 22, 23 y 25 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo puesto que se refieren a un método para producir una vesícula extracelular o a un método para preparar una composición que comprende dichas vesículas, que no incluye todas las condiciones necesarias para su reproducción puesto que, no incluye las secuencias exógenas de nucleótidos con las que se transfecta la célula productora y que permiten la expresión de la proteína andamio;
- la Reivindicación 23 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque se refiere a *“un método para producir una composición que comprende vesículas extracelulares”*; sin embargo, su parte caracterizante no tiene correlación con el preámbulo ya que, el método no describe la obtención de una composición, sino que, se refiere a la obtención de dichas vesículas.

Además, la solicitud no ha explorado métodos para la obtención de composiciones que comprendan las vesículas;

- las Reivindicaciones 29 a 31 no son claras porque se refieren a un método para la preparación de una composición que comprende vesículas extracelulares, el cual no incluye todas las condiciones necesarias para su reproducción; y en su lugar mencionan las expresiones: *“se expresa en las vesículas extracelulares a una densidad de aproximadamente (...)”* o *“la densidad de la proteína andamio en las vesículas extracelulares es aproximadamente (...)”*, que además de contener términos no limitativos como *“aproximadamente”* corresponde a un resultado a alcanzar que no caracteriza el método o la vesícula, puesto que, contempla cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin;
- la Reivindicación 34 no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque se refiere a un método, pero su parte caracterizante hace alusión a un producto de tipo composición e incluye la expresión: *“comprende además vesículas producidas por células vivas por gemación directa de la membrana plasmática”* que no caracteriza, ni al método, ni a la composición y que, no ha sido explorada en la solicitud como una etapa para la obtención de una composición. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a elementos que no tengan relación técnica con el método y no hayan sido explorados en la solicitud;
- el objeto de las Reivindicaciones 35 y 36 no se considera una invención, ya que corresponde una vesícula extracelular o un exosoma que no se caracteriza estructuralmente, en su lugar señala que ha sido *“producida por el método de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 34”* y, la Reivindicación 34 menciona que, las vesículas se producen a partir de *“células vivas por gemación directa de la membrana plasmática”*. En consecuencia, las vesículas reclamadas corresponden a materia natural o que puede ser aislada de la naturaleza.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este memorial. Particularmente, se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 4, 11 a 13, 17, 26 a 28, 34 y 36, por lo cual considero completamente superada cualquier objeción frente a la mismas.

Adicionalmente, y siguiendo las recomendaciones del Despacho, se eliminó el término “*aproximadamente*” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio, así como las expresiones “*al menos*” y “*combinaciones de los mismos*” de las Reivindicaciones 1, 16 y 25; por lo que considero superadas las objeciones correspondientes.

ii) Con respecto a la supuesta falta de claridad y soporte de la Reivindicación 1, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho. No obstante, y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, la Reivindicación 1 fue limitada a un exosoma que comprende una proteína andamio, en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo, y en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo.

El Solicitante se permite señalar que de acuerdo con lo expuesto en el Capítulo Descriptivo, PTGFRN es una “*proteína de membrana de un solo pase de tipo I con un extremo N frente al entorno extracelular/extravesicular y un extremo C ubicado en el lumen de citoplasma/exosoma y contiene al menos dos repeticiones de inmunoglobulina V (IgV)*” (véase párrafo [0212] del Capítulo Descriptivo). La estructura general de PTGFRN es además ilustrada en la Figura 2. Adicionalmente, la solicitud proporciona la secuencia de aminoácidos de PTGFRN (*i.e.* SEQ ID NO: 1), así como las definiciones de los términos “*fragmento funcional*” y “*variante del mismo*” referidos en la Reivindicación 1 (véase párrafos [0097] y [0098] del Capítulo Descriptivo). En este mismo sentido, vale la pena resaltar que de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC), los términos de las reivindicaciones deben ser interpretados a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo, por lo tanto, teniendo en cuenta la amplia descripción del desarrollo en el Capítulo Descriptivo (incluidas las secciones señaladas anteriormente), considero que la Reivindicación 1 es completamente clara para la persona medianamente versada en la materia que puede entender claramente el alcance de la materia reclamada en la Reivindicación 1, y la cual además encuentra debido soporte en el Capítulo Descriptivo.

iii) En lo referido a las nuevas Reivindicaciones 2 a 4 y 6 (antiguas Reivindicaciones 5 a 7 y 9, respectivamente), me permito señalar que éstas ahora dependen de la Reivindicación 1, dirigida al exosoma mencionado en el punto anterior. Por lo tanto, las nuevas Reivindicaciones 2 a 4 y 6 no están dirigidas a materia no considerada invención,

sino a productos artificiales que han sido modificados en laboratorio y que consecuentemente no existen en la naturaleza, por lo cual son susceptibles de protección vía patente. Por lo tanto, considero superadas las objeciones correspondientes.

iv) Con respecto a la supuesta falta de claridad y soporte de las nuevas Reivindicaciones 7 y 20 (antiguas Reivindicaciones 10 y 25, respectivamente), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho. No obstante, y sólo con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, en dichas reivindicaciones se reemplazó el término “*agente terapéutico*” por “*carga*”, el cual encuentra debido soporte en el párrafo [0092] y en los Ejemplos 3, 4, 7, 12, 13, 16 y 17 del Capítulo Descriptivo. Por lo anterior, considero superadas las objeciones correspondientes.

v) Con respecto a la objeción frente a la nueva Reivindicación 12 (antigua Reivindicación 19), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho. Al respecto, vale la pena resaltar que, tal como se describe en los Ejemplos 3, 4, 7, 12, 13, 16 y 17 del Capítulo Descriptivo, la línea celular reclamada ha sido modificada para comprender una secuencia de nucleótidos exógena de la proteína andamio PTGFRN, lo que permite que los exosomas producidos comprendan la proteína andamio en una densidad mucho más alta. De este modo, considero que la persona medianamente versada en la materia podría entender claramente que las células que existen en la naturaleza no producen exosomas con las características de la presente invención. En otras palabras, la línea celular reclamada corresponde un producto artificial susceptible de protección por patente.

No obstante, y solamente para aclarar la diferencia antes descrita, la Reivindicación 12 fue modificada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, de manera tal que se especifica que la línea celular “*ha sido modificada para comprender una secuencia de nucleótidos exógena que codifica la proteína andamio*”. Así las cosas, considero superada la objeción correspondiente.

vi) Con respecto a la supuesta falta de claridad y soporte de las nuevas Reivindicaciones 14 y 26 (antiguas Reivindicaciones 20 y 33, respectivamente), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho. Sin embargo, y sólo con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, dichas reivindicaciones fueron limitadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y ahora hacen referencia a una línea celular/célula productora que “*ha sido modificada con una herramienta de edición de genes que está dirigida específicamente al locus ADAM10, de manera que la línea celular tiene una expresión reducida de ADAM10*”. Adicionalmente, se introdujeron las nuevas

Reivindicaciones 15 y 27, las cuales reclaman algunas de las herramientas de edición de genes que se pueden utilizar.

Con base en lo divulgado en el Ejemplo 3 y en el párrafo [0135] del Capítulo 3, la persona medianamente versada en la materia podría comprender de forma clara e inequívoca que las Reivindicaciones 14 y 26 reclaman específicamente las características técnicas necesarias para reducir la expresión de ADAM10 en las células. Por lo anterior, considero superadas las objeciones correspondientes.

vii) Con respecto a las objeciones frente a las nuevas Reivindicaciones 17, 18 y 20 (antiguas Reivindicaciones 22, 23 y 25, respectivamente), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho por los siguientes motivos:

- La nueva Reivindicación 17 depende de la nueva Reivindicación 12, la cual menciona específicamente que la línea celular *“ha sido modificada para comprender una secuencia de nucleótidos exógena que codifica la proteína andamio”*.
- En cuanto a la *“proteína andamio”*, la nueva Reivindicación 12 depende de la Reivindicación 1, que indica que la proteína andamio *“comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo”*. Adicionalmente, vale la pena resaltar que por lo menos los Ejemplos 3, 4, 7, 12, 13, 16 y 17 demuestran la producción de exosomas que comprenden dicha proteína andamio.
- Por su parte, la nueva Reivindicación 18 se encuentra dirigida a *“ un método para preparar una composición farmacéutica que comprende exosomas, el método que comprende **transfectar una célula productora con una secuencia de nucleótidos exógena que codifica una proteína andamio**, en donde la proteína andamio comprende un **regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo**, en donde los exosomas que expresa la proteína andamio son producidos, y en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína en un exosoma nativo; y **combinar los exosomas que son producidos con un excipiente para producir la composición farmacéutica**”* (énfasis añadido). Asimismo, la nueva Reivindicación 20 (que depende de las nuevas Reivindicaciones 18 o 19) indica que *“la proteína andamio es una proteína*

de fusión que comprende (i) PTGFRN o un fragmento funcional o una variante del mismo, y (ii) una carga”.

En vista de lo anterior, y de manera similar a la Reivindicación 17, las Reivindicaciones 18 y 20 reclaman todas las condiciones necesarias para la producción de composiciones farmacéuticas de los exosomas reclamados. Adicionalmente, vale la pena resaltar que este último divulga de forma clara e inequívoca las SEQ ID NO de las secuencias de nucleótidos exógenas (véanse párrafos [0098] y [0145] del Capítulo Descriptivo), así como los excipientes particulares que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas reclamadas (véase párrafo [0105] del Capítulo Descriptivo). En vista de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia podría entender de forma clara e inequívoca el alcance de las Reivindicaciones 17, 18 y 20, y que los métodos allí reclamados cuentan con el debido soporte en el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, considero superadas las objeciones correspondientes.

viii) Con respecto a la supuesta falta de claridad de las nuevas Reivindicaciones 21 a 23 (antiguas Reivindicaciones 29 a 31, respectivamente), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho. Al respecto, vale la pena resaltar que las Reivindicaciones 21 a 23 dependen de la nueva Reivindicación 18 y, por lo tanto, incorporan todas las características técnicas de dicha reivindicación. Como expliqué anteriormente, la nueva Reivindicación 18 reclama todas las etapas necesarias para obtener las propiedades mencionadas en las Reivindicaciones 21 a 23 (v.g. transfectar una célula productora con una secuencia de nucleótidos endógena que codifica la proteína andamio). Como lo demuestran los ejemplos del Capítulo Descriptivo (véanse, v.g., los Ejemplos 3, 4, 7, 12 13, 16 y 17), el uso de dichas secuencias de nucleótidos endógenas permite a los exosomas producidos comprender las proteínas andamio en una densidad más alta en comparación con aquellos producidos por una célula productora que no ha sido transfectada con la secuencia de nucleótidos endógena. Por todo lo anterior, la materia reclamada en las Reivindicaciones 21 a 23 es clara y en consecuencia considero superadas las objeciones correspondientes.

ix) En lo referido a la nueva Reivindicación 28 (antigua Reivindicación 35), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, toda vez que la materia allí reclamada no está dirigida a un exosoma que se encuentre en la naturaleza.

Particularmente, la nueva Reivindicación 28 depende de las nuevas Reivindicaciones 18 a 27, en donde el método reclamado comprende “*transfectar una célula productora con una*

secuencia de nucleótidos exógena que codifica una proteína andamio, en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo” (énfasis añadido). Tal como expliqué anteriormente, transfectar la línea celular productora con una secuencia de nucleótidos endógena permite a los exosomas producidos comprender las proteínas andamio en una densidad más alta en comparación con aquellos que existen en la naturaleza. Por lo anterior, considero superada la objeción correspondiente.

x) Así las cosas, y en vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada.

4. a- El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que reclama una vesícula extracelular, un exosoma o un método para su producción, en donde la vesícula o el exosoma comprende una secuencia exógena que expresa una parte de una proteína andamio seleccionada de: PTGFRN, BSG, IGSF3, IGSF8, IGSF2, ITGB1, ITGA4, SLC3A2 o de cualquier proteína con función de transportador de ATP; además, la vesícula puede comprender agentes terapéuticos como anticuerpos, enzimas, ligandos, receptores, péptidos, nucleótidos, aminoácidos, lípidos, carbohidratos, moléculas pequeñas o combinaciones de los mismos; sin embargo, la solicitud no ha explorado todas las posibles vesículas que expresen secuencias exógenas codificantes para cualquier parte de las proteínas reclamadas, ni que comprendan además, cualquier tipo de agente terapéutico.

Lo anterior porque, la descripción únicamente presenta evidencia técnica para vesículas extracelulares que comprenden constructos de expresión que codifican proteínas de fusión GFP-PTGFRN, mutantes de PTGFRN truncados con una etiqueta de FLAG o el dominio extracelular de PTGFRN, constructos para la transfección de células con Cas9 y cuatro ARN guía denominados CRISPR32174_SG, CRISPR726928_SG, CRISPR726931_SG, y CRISPR726933_SG dirigidos al locus de ADAM10 para inactivar dicho gen, constructos que codifican proteína de fusión IGFS8-GFP, constructos de expresión para la transfección de células con Cas9 y ARN guía (SEQ ID NO: 36 a 41) dirigidos al exón dos de la región transmembrana de PTGFRN, exosomas expresados en células HEK293SF diseñados que sobre expresan PTGFRN fusionado en su extremo amino terminal al factor FVIII carente de

dominio B (BDDFVIII), exosomas que contienen una proteína de fusión que comprende una sola cadena de fragmento de unión al antígeno que reconoce la lectina CLEC9A unida a PTGFRN de longitud completa, GFP y una etiqueta FLAG, exosomas expresados en células HEK293SF que expresan un sistema bipartito que comprende una molécula pequeña de rampamicina y una proteína andamio CD9 o PTGFRN fusionada a GFP, una etiqueta FLAG y FKBP.

b- En respuesta a esta objeción, únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, el Solicitante ha modificado el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el cual ahora está dirigido a un exosoma que comprende una proteína andamio, en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo, y en donde **la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo**. Asimismo, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama métodos para producir los exosomas de la invención y métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprendan dichos exosomas.

Como señaló el Examinador en el examen (Sección 4.3), la solicitud tal como se presentó originalmente describe los exosomas reclamados. Por lo tanto, al menos con base en los ejemplos y los métodos divulgados en el Capítulo Descriptivo (véanse, v.g. párrafos [0164] a [0198]), considero que la persona medianamente versada en la materia podría reproducir la materia reclamada con base en la información contenida en el Capítulo descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva. Por lo tanto, se puede afirmar que el Capítulo Descriptivo divulga la invención de manera suficientemente completa por lo que considero superada la objeción correspondiente.

5. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 1 a 3 carecen de novedad a la luz de WO2017/075708 (D1). Particularmente, el Despacho afirma que las características esenciales de la vesícula extracelular de la Reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, que divulga un exosoma modificado genéticamente para incorporar una proteína funcional y/o ácido nucleico que codifica una proteína CFTR funcional o su equivalente funcional. La proteína CFTR es un canal iónico de tipo transportador ABC dependiente de ATP.

Adicionalmente, el Despacho señala que D1 enseña que los exosomas están libres de partículas y tienen un diámetro menor a 20 nm o mayor a 120 nm; el exosoma está modificado adicionalmente para incorporar un blanco de fusión específico que comprende una secuencia objetivo pulmonar unida a un marcador de membrana del exosoma en donde el marcador se selecciona de CD9, CD63, CD81 o LAMP2; y que la proteína cargada en los exosomas es un agente para tratar la deficiencia de CFTR *in vitro*.

Por lo anterior, el Despacho indica que las Reivindicaciones dependientes 2 y 3 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

b- En respuesta a esta objeción, me permito reiterar que el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado drásticamente, y la nueva Reivindicación 1 está dirigida a un exosoma que comprende una proteína andamio, en donde **la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor** en comparación con la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo, y en donde **la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo**.

Por su parte, D1 divulga exosomas modificados genéticamente para incorporar una proteína funcional y/o ácido nucleico que codifica una **proteína CFTR funcional**.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que D1 no anticipa todas las características estructurales de los exosomas reclamados, ya que dicho arte previo ni siquiera hace referencia a la misma proteína.

Así las cosas, me permito dirigir la atención del Despacho sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención, incluyendo **todas** sus características esenciales¹. Además, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y

¹ Comunidad Andina de Naciones. 2004. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 9.4.

explotar la invención². En el presente caso, D1 no divulga de manera explícita e inequívoca todas las características técnicas esenciales de los exosomas reclamados, y por lo tanto dicho documento no afecta la novedad de la presente invención. Por todo lo anterior, considero que la novedad de la presente invención debe ser reconocida.

6. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 10 a 16, 18 y 20 a 34 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y WO2016/077639 (D2).

En particular, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 10, ya que divulga un exosoma modificado genéticamente para incorporar una proteína funcional y/o ácido nucleico que codifica una proteína CFTR funcional o su equivalente funcional. La proteína CFTR es un canal iónico de tipo transportador ABC dependiente de ATP.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 10 y el exosoma divulgado en D1 consiste en que la vesícula de la solicitud comprende un agente terapéutico. No obstante, no se evidencia un efecto técnico a dicha diferencia, dado que la solicitud no caracteriza dicha molécula por su estructura completa, por lo que, no es posible asociar las pruebas técnicas de la solicitud que están dirigidas a exosomas expresados en células HEK293SF que sobre expresan PTGFRN fusionado en su extremo amino terminal al factor FVIII carente de dominio B (BDDFVIII) y a exosomas expresados en células HEK293SF que expresan un sistema bipartito que comprende una molécula pequeña de rampamicina y una proteína andamio CD9 o PTGFRN fusionada a GFP, una etiqueta FLAG y FKBP, a la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver la Reivindicación 10 es: *¿Cómo modificar el exosoma conocido en D1 con el fin de obtener una vesícula extracelular alternativa?*

Sin embargo, un complejo de entrega de membrana que comprende una molécula de superficie seleccionada de: CD47, CD55, CD40, CD63, CD9, CD133 y CD59 y una carga que es un ARNm que codifica un polipéptido terapéutico con actividad enzimática ya había sido divulgado en D2, que enseña como los complejos de entrega pueden ser aislados de

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

sobrenadantes de células productoras y pueden comprender otras entidades funcionales como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos que facilitan la interacción y la entrega de la carga terapéutica a la célula blanco. Además, D2 divulga métodos para modificar los complejos nanomembranales para mejorar la entrega terapéutica a las células blanco de manera que exhiban modificaciones fenotípicas benéficas que incluyen: la alteración de la morfología, de la expresión de metabolitos clave, transcritos o proteínas, la modificación de los estados de señalización, la modificación de la proliferación, la alteración de la secreción y otras características deseables.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un agente terapéutico como el divulgado en D2 en un exosoma que comprende un transportador de ATP exógeno como el divulgado en D1 para llegar de forma obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 10.

Adicionalmente, D2 divulga una composición que comprende el complejo de entrega de membrana y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, un método para producir el complejo nanomembranal que comprende a) proveer una célula capaz de generar un complejo de entrega nanomembranal, b) obtener a partir de la célula productora el complejo, c) modificar el complejo de entrega con una carga y d) aislar el complejo de entrega y una línea celular a partir de la cual se produce el complejo nanomembranal.

Así, el Despacho concluye que las Reivindicaciones 11 a 16, 18 y 20 a 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la vesícula extracelular de la Reivindicación 10, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar en primer lugar que la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 10) ahora reclama un exosoma de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que comprende además una carga, y que incorpora todas las características reclamadas en la Reivindicación 1 en virtud de su relación de dependencia con esta última.

ii) Ahora bien, tal como señalé en el punto anterior, D1 divulga exosomas modificados genéticamente para incorporar una proteína funcional y/o ácido nucleico que codifica una proteína CFTR funcional. En este sentido, D1 no anticipa la materia reclamada en la nueva Reivindicación 7, ya que dicho documento no divulga un exosoma que cuya

proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo, mucho menos un exosoma que comprenda dicha proteína, y además comprenda una carga.

Asimismo, D1 no ofrece enseñanza o sugerencia alguna que hubiera guiado de forma inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a modificar estructuralmente el exosoma allí divulgado para obtener el exosoma de la presente invención, ni mucho menos a esperar los efectos técnicos derivados del mismo. Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho sobre el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo, el cual proporciona datos experimentales que demuestran que no todas las proteínas del exosoma pueden ser modificadas para ser sobreexpresadas en la superficie del mismo. En comparación con PTGFRN (tanto de longitud completa como truncada), la densidad de otras proteínas de exosoma evaluadas (*i.e.* CD81, pDisplay e IGSF8) fue mucho menor en los exosomas producidos con las células modificadas (transfectadas con proteínas de fusión que comprenden una proteína de andamiaje y GFP) (véase Figura 17). Así las cosas, tal como se demuestra en el Ejemplo 7 del Capítulo Descriptivo, la expresión aumentada de PTGFRN permite una purificación mejorada de exosomas modificados en comparación con exosomas nativos que no expresan PTGFRN.

Adicional a lo anterior, la presente solicitud también demuestra que PTGFRN (incluyendo un fragmento funcional o variante del mismo) pueden ser utilizadas para presentar efectivamente varias cargas (*v.g.* proteínas que varían en tamaño, y van desde varios aminoácidos (*v.g.* una etiqueta FLAG) a más de 150 kDa (BDDFVIII)) en los exosomas (véase, *v.g.* Ejemplo 12, párrafo [0231] del Capítulo Descriptivo). Además, en comparación con otras proteínas de exosomas, PTGFRN (tanto de longitud completa como truncada) son significativamente superiores para expresar las cargas tanto en la superficie exterior (véase, *v.g.* Ejemplo 13) como en el lumen (véase, *v.g.* Ejemplo 17) de los exosomas.

En el mejor de los casos, D1 proporciona un exosoma que comprende el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), lo cual **no** motivaría a la persona medianamente versada en la materia a sobreexpresar PTGFRN para obtener la materia reclamada en la Reivindicación 1, con alguna expectativa de éxito.

iii) De otro lado, D2 divulga composiciones que comprenden complejos de entrega nanomembranales y métodos para generar los complejos nanomembranales. Dicho documento no remedia las falencias de D1, ya que PTGFRN no

es siquiera mencionada en D2. Por lo tanto, la combinación de enseñanzas del arte previo citado por el Despacho no llevaría de forma obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener el exosoma reclamado por la presente invención con alguna expectativa de éxito.

iv) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, me permito dirigir la atención del Despacho nuevamente al MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, los oligonucleótidos antisentido modificados reclamados) tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁴ (énfasis añadido).

Contrario a lo que concluye el Despacho, la persona medianamente versada en la materia que partiera del arte previo citado por el Despacho (individualmente o en combinación) no llegaría de manera obvia e inequívoca a obtener los exosomas reclamados por la presente invención con todas sus características técnicas esenciales. Asimismo, ni D1 ni D2 le permitirían a dicha persona tener una expectativa razonable de que los exosomas reclamados exhibirían los efectos técnicos demostrados en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud. Por lo anterior, solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la materia reclamada sea reconocido.

7. En este punto, deseo destacar que la Oficina de Patentes de Estados Unidos otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud (US10,195,290 y US10,561,740). Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones

³ Comunidad Andina de Naciones. 2004. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 10.8.1.

⁴ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2. Página 130.

sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

8. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones voluntarias.