

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

Señor
CODIAK BIOSCIENCES, INC.

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/048026.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de agosto de 2018.

PRIORIDADES: US 62/550,543 25 de agosto de 2017

US 62/656,956 12 de abril de 2018

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 07 de abril de 2022, bajo el número NC2020/0001872, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 29 del radicado N° NC2020/0001872 del 07 de abril de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar métodos eficaces para obtener subpoblaciones separadas de exosomas terapéuticos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos adecuados para generar, aislar y purificar subpoblaciones separadas de exosomas.

3. No es una invención (Art. 15 Decisión 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 1 a 10 y 29 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que, tienen como objeto un exosoma que comprende una proteína PTGFRN y, pretende definirse mediante la expresión: *“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”*, la cual, no incluye ninguna característica esencial estructural que permita diferenciar el objeto reclamado de cualquier vesícula de origen natural que comprenda la proteína PRGFRN. Además, las reivindicaciones 6 y 29 mencionan que, la proteína PTGFRN tiene la SEQ ID NO. 33 y, dicha secuencia, tiene un 100% de identidad y cobertura con los aminoácidos 460 a 653 de la secuencia de la proteína natural PTGFRN humana



Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

identificada en el GenBank bajo el número de acceso AAI39719.1¹ como se evidencia en el Alineamiento N° 1. Por lo anterior, el exosoma 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.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
SEQ_ID_NO_33	-----GPIFNASVHSDTPSVIRGDL	20
AAI39719.1_PTGFRN_H_sapiens	VSDAGLYRCMTAWSPVRGSLWREAATSLSNPIEDFQTSGPIFNASVHSDTPSVIRGDL	480

SEQ_ID_NO_33	IKLFCIITVEGAALDPDDMAFDVSWFAVHSFGLDKAPVLLSSLDKRGIVTTSRRDWKSDL	80
AAI39719.1_PTGFRN_H_sapiens	IKLFCIITVEGAALDPDDMAFDVSWFAVHSFGLDKAPVLLSSLDKRGIVTTSRRDWKSDL	540

SEQ_ID_NO_33	SLERSVLEFLLQVHGSEDQDFGNYYCSVTPWVKSPGTSWQKEAEIHSKPVFIVKMDVL	140
AAI39719.1_PTGFRN_H_sapiens	SLERSVLEFLLQVHGSEDQDFGNYYCSVTPWVKSPGTSWQKEAEIHSKPVFIVKMDVL	600

SEQ_ID_NO_33	NAFKYPLLIGVGLSTVIGLLSCLIGYCSSHWCCKKEVQETRERRRLMSMEMD	193
AAI39719.1_PTGFRN_H_sapiens	NAFKYPLLIGVGLSTVIGLLSCLIGYCSSHWCCKKEVQETRERRRLMSMEMD	653

Alineamiento N° 1: Entre la secuencia de la proteína PTGFRN SEQ ID NO: 33 de la solicitud y la secuencia natural de la proteína PTGFRN de *Homo sapiens* GenBank: AAI39719.1. Se evidencia un 100% de identidad y cobertura entre la totalidad de la SEQ ID NO: 33 y los residuos 460 a 653 de la proteína natural humana.

El objeto de la reivindicación 28 no se considera una invención de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486 ya que, reclama un exosoma que no se caracteriza estructuralmente, a través de las secuencias de las proteínas de fusión o proteínas truncadas que hacen parte de dicha molécula, en su lugar menciona la expresión: “*producido por el método de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 27*” la cual no es admisible para caracterizar un producto, cuando el mismo puede ser descrito estructuralmente. Así las cosas, no se identifican características técnicas que permitan diferenciar el exosoma reclamado de cualquier vesícula natural y, por lo tanto, la reivindicación contempla productos aislados de la naturaleza que no se consideran una invención.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0001872 el 07 de abril de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “EXOSOMAS QUE COMPRENDEN UN FRAGMENTO FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA ANDAMIO PTGFRN FUSIONADO A UNA PROTEÍNA TERAPÉUTICA”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

¹PTGFRN protein, partial [Homo sapiens] GenBank: AAI39719.1
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AAI39719.1?report=fasta>

Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

- La reivindicación 11 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una composición que comprende un exosoma que comprende una proteína andamio PTGFRN que pretende caracterizarse mediante la expresión: *“presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo”* la cual, no define estructuralmente la molécula y comprende cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a dicho fin, siendo que la solicitud no ha explorado composiciones que comprendan exosomas con cualquier proteína PTGFRN sino únicamente constructos de fusión y proteínas truncadas con secuencias específicas. Se sugiere al solicitante incluir las secuencias biológicas del constructo que codifica la proteína de fusión o la proteína truncada características de la proteína de andamio, el exosoma y la composición.
- Las reivindicaciones 11, 18 y 20 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren a *“variantes”* de una proteína PTGFRN que no ha sido caracterizada estructuralmente, dicha caracterización es imprecisa puesto que, impide establecer el tipo de modificaciones y la secuencia de las moléculas contempladas, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier variante de dicha proteína. Se sugiere al solicitante definir las variantes mediante sus secuencias completas o mediante las modificaciones y sus posiciones con respecto a secuencias de referencia.
- La reivindicación 12 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una línea celular que ha sido modificada, pero, no se incluye la secuencia de nucleótidos exógena que la caracteriza, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier alternativa estructural para dicha molécula. Se sugiere al solicitante incluir las características técnicas que definen la línea celular reclamada, esto es, las secuencias de nucleótidos exógenas.
- Las reivindicaciones 13 y 24 no son claras porque, se refieren a una línea celular o a un método para la producción de una composición que comprende un exosoma que contempla como característica esencial una secuencia de nucleótidos exógena sin definir estructuralmente dicha molécula, en su lugar, incluye las posibles secuencias de los polipéptidos codificados que corresponden a proteínas de origen natural y, por lo tanto, no permiten establecer las secuencias exógenas que las codifican. Se sugiere al solicitante referir las secuencias de nucleótidos que codifican dichas moléculas de manera que sea posible diferenciar la línea celular reclamada de cualquier otra célula de origen natural no patentable.
- Las reivindicaciones 14, 15, 26 y 27 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a líneas celulares modificadas o células modificadas que no son caracterizadas por sus números de depósito o por las secuencias de los ARN guía que permiten la edición del locus codificante para el gen ADAM 10, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier secuencia o cualquier tipo de edición génica en dicho locus. Se sugiere al solicitante incorporar las secuencias de los ARN guía que permiten llegar a dicho fin.
- Las reivindicaciones 18 a 23 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción, puesto que, se refieren a un método para preparar una composición que comprende el exosoma, 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



Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

proteína andamio: Además, ningún aparte de la divulgación describe un método con las etapas señaladas que este direccionado a la producción de una composición farmacéutica. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de los métodos explorados en la solicitud de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

4.3.Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción 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, se reclama una composición que comprende exosoma o un método para su producción, en donde el exosoma comprende una proteína andamio PTGFRN o un fragmento funcional o variante de estos; además, el exosoma puede comprender cualquier carga; sin embargo, la solicitud no ha explorado todas las posibles composiciones que comprendan exosomas con cualquier variante o fragmento funcional de la proteína PTGFRN, ni que comprendan además, cualquier tipo de carga, así como tampoco, presenta evidencia técnica para un método para la producción de una composición farmacéutica que comprenda las etapas y condiciones allí referidas.

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 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 (Págs. 60-75).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de agosto de 2017 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	WO2016077639	“Nanovesicular therapies”	19 de mayo de 2016
D3	Abache, T., et al., <i>Journal of cellular biochemistry,</i>	“The Transferrin Receptor and the Tetraspanin Web Molecules CD9, CD81, and CD9P-1 Are Differentially Sorted Into Exosomes After TPA Treatment of K562 Cells”	06 de febrero de 2007

Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

El documento D2² divulga composiciones que comprenden complejos de entrega nanomembranales y métodos para generar los complejos nanomembranales (Pág. 1, Resumen).

El documento D3³ divulga la subregulación de varios antígenos de superficie mediante el tratamiento de células K562 con éster de forbol TPA entre ellos el receptor de transferrina (TfR), la tetraspanina CD81, la proteína asociada a CD81 y CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) (Pág. 650, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 11 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende el exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 y un excipiente” (Radicado N° NC2020/0001872 del 07 de abril de 2022).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D3
Una composición farmacéutica que comprende el exosoma que comprende una proteína andamio PTGFRN y	Una fracción P5 que comprende un producto enriquecido en exosomas en la cual se encuentra la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) y (Pág. 657, Fig. 5)
un excipiente	Ester de forbol (TPA) (Pág. 657, Fig. 5)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 11 habían sido divulgadas previamente en el documento D3 que enseña una fracción P5 que comprende un producto de la lisis celular de células K562 enriquecido en exosomas en la cual se encuentra la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) y ester de forbol (TPA) (Pág. 657, Fig. 5), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D3 menciona que, mediante el tratamiento con ester de forbol (TPA) y centrifugación diferencial pueden obtenerse fracciones enriquecidas en exosomas con cantidades incrementadas de la proteína CD9P-1 (Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9).

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 12 consiste en: “Una línea celular para producir el exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde la línea celular ha sido modificada para comprender una secuencia de nucleótidos exógena que codifica la proteína andamio.” (Radicado N° NC2020/0001872 del 07 de abril de 2022).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
----------------------------	----	----

²<https://patents.google.com/patent/WO2016077639A2/en?q=WO2016077639>

³Abache, T., Le Naour, F., Planchon, S., Harper, F., Boucheix, C., & Rubinstein, E. (2007). The transferrin receptor and the tetraspanin web molecules CD9, CD81, and CD9P-1 are differentially sorted into exosomes after TPA treatment of K562 cells. *Journal of cellular biochemistry*, 102(3), 650–664. <https://doi.org/10.1002/jcb.21318>

Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

Una línea celular modificada para comprender una secuencia de nucleótidos exógena que codifica la proteína andamio PTGFRN para producir el exosoma	Una línea celular que comprende un ácido nucleico exógeno para producir un complejo nanomembranoso enriquecido en la proteína CD47 (Pág. 20, Párr. [0083])	Células K562 productoras de exosomas enriquecidos en tetraspaninas y CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) (Pág. 657, Fig. 5)
--	--	---

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12 porque divulga, una línea celular que comprende un ácido nucleico exógeno para producir un complejo nanomembranoso enriquecido en la proteína CD47, la cual, puede obtenerse mediante la carga del RNAm directamente en la célula productora o en el complejo nanomembranoso o, mediante la conjugación del CD47 sobre la superficie de la célula productora o del complejo nanomembranoso (Pág. 20, Párr. [0083]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 12 y la línea celular divulgada en D2 consiste en que la línea celular de la solicitud expresa una secuencia que codifica la proteína PTGFRN.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha secuencia exógena porque, no se encuentra definida mediante su estructura y, por ende, no es posible asociar las pruebas técnicas de la solicitud que están referidas a secuencias específicas que generan proteínas de fusión con PTGRFN o proteínas PTGFRN con dominios IgV truncados con cualquiera de las posibles secuencias exógenas que codifiquen cualquier proteína PTGFRN como las contempladas en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la línea celular conocida en D2 con el fin de obtener una línea celular alternativa?

Sin embargo, células K562 productoras de exosomas enriquecidos en tetraspaninas y en la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) (Pág. 657, Fig. 5), ya son conocidas en el documento D3 que enseña como, mediante el tratamiento con ester de forbol (TPA) y centrifugación diferencial pueden obtenerse fracciones enriquecidas en exosomas con cantidades incrementadas de la proteína CD9P-1 (Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9) y, resalta que, dicho tratamiento permite el enriquecimiento de dichas proteínas en los exosomas de manera independiente a lo que puede lograrse con un conjunto genético para la síntesis de nuevo (Pág. 657, Col. Der., líneas 17 a 20)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a enriquecer los exosomas con proteínas como PTGFRN de acuerdo a lo divulgado en el documento D2, mediante la transformación con secuencias exógenas siguiendo los métodos referidos para la obtener la línea celular del documento de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 13 a 17 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 18 consiste en: *“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*

Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo, en donde los exosomas que expresan 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” (Radicado N° NC2020/0001872 del 07 de abril de 2022).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende exosomas, que comprende	Un método para producir complejos nanomembranosos para administración a un sujeto que comprende: (Pág. 20, Párr. [0083])	Un método para purificar exosomas que comprende (Pág. 655, Col. Der., 13 a 33)
transfectar una célula productora con una secuencia de nucleótidos exógena que codifica una proteína andamio PTGFRN o un fragmento funcional o una variante del mismo	Expresar exógenamente en una línea celular productora de los complejos una proteína CD47 mediante un ácido nucleico exógeno que se suministra a la línea celular y (Pág. 20, Párr. [0083])	Realizar un tratamiento con de las células K562 con ester de forbol (TPA), purificar los exosomas a partir las células mediante centrifugación secuencial para obtener cinco fracciones, examinarlas por microscopia electrónica e identificar en la fracción P5 que contiene vesículas de 50-100nm mediante <i>western blot</i> las proteínas tetraspaninas y CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) (Pág. 655, Col. Der., 13 a 33, Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9)
y combinar los exosomas que son producidos con un excipiente para producir la composición farmacéutica	Combinar el complejo nanomembranoso con una carga de tipo agente terapéutico (Pág. 20, Párr. [0083])	

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 18 porque, divulga un método para producir complejos nanomembranosos para administración a un sujeto que comprende: expresar exógenamente en una línea celular productora de los complejos una proteína CD47 mediante un ácido nucleico exógeno que se suministra a la línea celular y combinar el complejo nanomembranoso con una carga de tipo agente terapéutico (Pág. 20, Párr. [0083]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 18 y la línea celular divulgada en D2 consiste en que el método comprende transfectar una línea celular productora con una secuencia exógena que codifica la proteína PTGFRN.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicho paso de transfección con una secuencia exógena porque, la solicitud no presenta evidencia técnica para ningún método para la producción de una composición farmacéutica que comprenda exosomas; Además, tampoco se mencionan las secuencias exógenas que codifican la proteína PTGFRN y, por lo tanto, no es posible asociar las pruebas técnicas de la solicitud que están referidas a secuencias específicas que generan proteínas de fusión a PTGRFN o proteínas PTGFRN con dominios IgV truncados con cualquiera de las posibles secuencias exógenas que codifiquen cualquier proteína PTGFRN como las contempladas en el alcance de la reivindicación.

Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

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

Sin embargo, un método para purificar exosomas que comprende: realizar un tratamiento de las células K562 con ester de forbol (TPA), purificar los exosomas a partir las células mediante centrifugación secuencial para obtener cinco fracciones, examinarlas por microscopia electrónica e identificar en la fracción P5 que contiene vesículas de 50-100nm mediante *western blot* las proteínas tetraspaninas y CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) (Pág. 655, Col. Der., 13 a 33, Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9), ya había sido divulgado en el documento D3, que resalta que, dicho tratamiento permite el enriquecimiento de dichas proteínas en los exosomas de manera independiente a lo que puede lograrse con un conjunto genético para la síntesis de nuevo (Pág. 657, Col. Der., líneas 17 a 20) y, se refiere además, a la fracción P5 que comprende un producto de la lisis celular de células K562 enriquecido en exosomas en la cual se encuentra la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) y ester de forbol (TPA) (Pág. 657, Fig. 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a purificar exosomas enriquecidos con proteínas como PTGFRN de acuerdo a lo divulgado en el documento D2, producidos mediante la transformación con secuencias exógenas siguiendo el método del documento de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 18. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 19 a 27 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2016077639	12 a 27	Nivel Inventivo
D3	Abache, T., et al., <i>Journal of cellular biochemistry</i> ,	11	Novedad
		12 a 27	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30

El solicitante afirma que: “(...) 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 transmembrana de un solo pase de tipo I con un extremo N frente al entorno extracelular/extravesicular y un extremo C ubicado en el

Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

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.”

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. (...)

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. (...)

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 (...)



Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, la modificación efectuada a la reivindicación 1 no permite superar las objeciones de claridad previamente referidas y, de hecho, hace más amplio e indefinido el producto reclamado ya que, no incluye ninguna característica técnica esencial estructural de tipo secuencia biológica exógena que permita diferenciarlo de un exosoma de origen natural que comprenda la proteína PTGFRN. Además, la mención de que: *“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”* no corresponde a una característica esencial de la vesícula que permita diferenciarla de los exosomas de origen natural porque, por ejemplo, dependiendo del proceso de purificación en líneas celulares de origen natural se pueden obtener exosomas nativos con mayor o menor concentración de una proteína. Así las cosas, la materia allí reclamada no solo no es clara, sino que, no se considera una invención puesto que, no es posible distinguir el exosoma reivindicado de cualquier vesícula de origen natural y, en consecuencia, no se considera materia susceptible de patentabilidad.

En conexión con lo anterior, las actuales reivindicaciones 2 a 10 que no incluyen ninguna característica técnica que permita diferenciar el exosoma de cualquier vesícula de origen natural, tampoco se consideran una invención porque, contemplan material natural o aquel que puede ser aislado de la naturaleza, que se considera no patentable de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 15 literal b).

Aunado a lo anterior, se mantienen las objeciones por falta de claridad y sustento para las actuales reivindicaciones 14 y 15 porque, se refieren a líneas celulares modificadas para las cuales no se refieren las secuencias de ARN guía que se dirigen a los locus señalados y, dichas características, se consideran esenciales para lograr la expresión reducida de ADAM10, dado que, la solicitud no ha explorado cualquier sistema de modificación que comprenda cualquier molécula. En este punto es importante resaltar que las reivindicaciones deben ser autosuficientes, lo que significa que las características esenciales deben estar presentes en las reivindicaciones y no deben ser susceptibles a interpretaciones o referencias al capítulo descriptivo por lo que, es necesario que dichas secuencias se encuentren presentes porque, son estas moléculas las que caracterizan apropiadamente las modalidades de líneas celulares allí reivindicadas.

Finalmente, en cuanto a la reivindicación 18 y sus dependientes, esta oficina no encuentra el sustento para el método reivindicado, el cual de hecho no está descrito explícitamente en ningún aparte de la descripción y podría incluso considerarse como una ampliación de la materia originalmente presentada. Además, dicho proceso tampoco incluye condiciones esenciales como las secuencias de nucleótidos con las que se lleva a cabo la transfección y, por lo tanto, contempla múltiples alternativas que no han sido exploradas en la solicitud.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 15.

El solicitante sostiene: *“(…) En lo referido a la nueva Reivindicación 28 (…) 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



Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

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”

Se aclara que, el exosoma reclamado en la reivindicación 28 es un producto y debe ser caracterizado por su estructura, esto es mediante las moléculas que lo componen, por lo que, a pesar de que se presente como un objeto dependiente la reivindicación 18, dicha referencia no se considera una relación de dependencia válida por dos razones principales: en primer lugar, la reivindicación 18 se refiere a un producto diferente del reclamado en la reivindicación 28 ya que, tiene como objeto: “*un método para producir una composición farmacéutica*” y no un exosoma. En segundo lugar, pertenece a una categoría inventiva diferente de tipo proceso lo cual impide que exista una real interdependencia puesto que, no es aceptable la caracterización de un producto por medio de su proceso de producción cuando el mismo puede ser definido estructuralmente. En el presente caso dicho producto puede ser definido por las secuencias exógenas de las moléculas que lo componen o que allí se expresan, sin embargo, dichas características no son incorporadas en la reivindicación, lo que impide que pueda hacerse una distinción entre las vesículas de origen natural producidas por células no modificadas y los exosomas reivindicados. De acuerdo a lo anterior, no es posible distinguir la materia reclamada de cualquier exosoma de origen natural o que pueda ser aislado y en consecuencia dicho producto no se considera una invención.

En el caso de la reivindicación 29, que es independiente y reclama un exosoma que comprende una proteína andamio PTGFRN que tiene la SEQ ID NO. 33, esta oficina identifica que 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 como se evidencia en el Alineamiento N° 1. Por lo anterior, dicha secuencia biológica no permite diferenciar el exosoma de cualquier vesícula de origen natural que comprenda una secuencia nativa para la proteína PTGFRN nativa o que pueda ser aislada de la naturaleza, por lo tanto, el exosoma así definido no corresponde a una invención.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 28

El solicitante asegura que: “(...) *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



Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

Descriptivo divulga la invención de manera suficientemente completa por lo que considero superada la objeción correspondiente.”

Se aclara que, la objeción por falta de suficiencia de las reivindicaciones bajo estudio se mantiene porque, contrario a lo afirmado por el solicitante no se encuentra evidencia técnica concreta y explícita para cualquier composición que comprenda exosomas caracterizados por comprender cualquier proteína PTGFRN, ni para cualquier línea celular que comprenda cualquier secuencia exógena que codifique dicha proteína o que comprenda cualquier tipo de modificación con cualquier herramienta de edición de genes o, para cualquier método para preparar una composición farmacéutica de exosomas que comprenda transfectar con cualquier secuencia de nucleótidos exógena. Dicha información es esencial para reproducir la invención y debe ser suministrada en las reivindicaciones con el fin de que puedan asociarse las pruebas técnicas de la descripción a la materia reivindicada.

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante señala que: “(...) 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 explotar la invención. 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.”

Se aclara que, teniendo en cuenta las modificaciones al capítulo reivindicatorio el documento D1 ya no se considera una anterioridad pertinente para afectar la novedad del objeto como se reivindica; sin embargo, se identifica un nuevo documento D3 que es pertinente para afectar la novedad de la reivindicación 10 como se describe en detalle en el numeral 6.1.

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



Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0001872				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/048026				24 de agosto de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
25/08/2017						X					
Solicitante											
CODIAK BIOSCIENCES, INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	1 a 10, 28 y 29	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)				-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda				11 a 27							
Palabras clave utilizadas				EXTRACELLULAR VESICLE, EXOSOMA, SCAFFOLD PROTEIN, FUSION PROTEIN, PTGFRN, BSG, IGSF3, IGSF8, IGSF2, ITGB1, ITGA4, SLC3A2, ATP TRANSPORTER, TRANSGEN, RECOMBINAT SEQUENCE, EXOGEN SEQUENCE, EXOGEN PROTEIN, EXOGEN GENE, EXOGEN POLINUCLEOTIDE.							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 9/127, A61K 38/00, C07K 1/22, C07K 1/36, C07K 19/00, C12N 15/62						
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	CO NC2020/0004232		06/04/2020		-		-			A	
	CO NC2020/0004233		06/04/2020		-		-				
	CO NC2020/0009091		23/07/2020		-		-				
	CO NC2020/0013046		19/10/2020		-		-				
ISA EPO	WO2017075708		11/05/2017							A	
	US2015301058		22/10/2015		-		-				
	US2013156801		20/06/2013		-		-				
	US2014179006		26/06/2014		-		-				
	US2005119215		22/06/2005		-		-				
	WO0193836		13/12/2001		-		-				
	Abache, T.		06/02/2007		11 12 a 27		(Pág. 655, Col. Der., 13 a 33, Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9), (Pág. 657, Fig. 5).			X Y	
USPTO	WO2016077639		19/05/2016		12 a 27		(Pág. 111, Reiv. 5), (Pág. 2. Párr. [0005]), (Pág. 111, Reiv. 11), (Pág. 112, Reiv. 20), (Pág. 114, Reiv. 23)			Y	
	US2015301058		22/10/2015		-		-			A	



Oficio N° 6989 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

	US2013156801	20/06/2013	-	-	
PatBase	WO20191369	24/09/2020	-	-	A
	WO18083692	11/05/2018	-	-	
	WO20191377	24/09/2020	-	-	
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Abache, T., Le Naour, F., Planchon, S., Harper, F., Boucheix, C., & Rubinstein, E. (2007). The transferrin receptor and the tetraspanin web molecules CD9, CD81, and CD9P-1 are differentially sorted into exosomes after TPA treatment of K562 cells. <i>Journal of cellular biochemistry</i>, 102(3), 650–664. https://doi.org/10.1002/jcb.21318			
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 28/04/2022					