

P-16161

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0012099**

Solicitud de patente a nombre de **FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER**, domiciliada en Seattle, Washington, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **5449** notificado mediante notificación electrónica el 20 de abril de 2022, relacionado con el segundo concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el día 18 de julio de 2022, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veinte (20) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En particular, se realizan las siguientes modificaciones:

- 1.1** La reivindicación 1 ha sido modificada para mostrar más claramente que la reivindicación está dirigida a *"un método para modificar selectivamente una población celular seleccionada"* que incluye un primer paso de:

"Administrar un nanoportador sintético dirigido a células a una mezcla

heterogénea de células ex vivo que comprende la población de células de origen hematopoyético seleccionada, modificando selectivamente así la población de células de origen hematopoyético seleccionada”,

en donde la población de células seleccionada está en una mezcla heterogénea de células ex vivo (es decir, no se necesita el aislamiento de las células).

El soporte para dicha modificación se puede encontrar al menos en la antigua reivindicación 1, así como en la reivindicación 1 y los párrafos [0050] y [0164] de la publicación PCT, en donde se divulga que:

"[0050] Administración selectiva" significa que los ácidos nucleicos se administran y se expresan por una o más poblaciones de linfocitos seleccionadas. En modalidades particulares, la administración selectiva es exclusiva de una población de linfocitos seleccionada. En modalidades particulares, al menos el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % de los ácidos nucleicos administrados se administran y/o se expresan por una población de linfocitos seleccionada. En modalidades particulares, la administración selectiva garantiza que las células que no son linfocitos no expresen los ácidos nucleicos administrados. Por ejemplo, cuando el agente de direccionamiento es un gen receptor de linfocitos T (TCR), la selectividad se garantiza porque solo los linfocitos T tienen las cadenas zeta necesarias para la expresión de TCR. La administración selectiva también se puede basar en la falta de absorción de ácido nucleico en las células no seleccionadas o en la presencia de un promotor específico dentro de la secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, los ácidos nucleicos expresados de forma transitoria pueden incluir un promotor CD3-delta específico de linfocitos T. Otros promotores que pueden lograr la administración selectiva incluyen: el promotor del virus de células madre murino o el promotor de lck distal para linfocitos T o HSC; el promotor de CD45, el promotor de WASP o el promotor de IFN-beta para HSC; el promotor de B29 para los linfocitos B; o el promotor de CD14 o el promotor de CD11b para monocitos/macrófagos" (véase la página 41, líneas 21-23 de la descripción del 8 de noviembre de 2018)

"[00164] En modalidades particulares, no se necesita una recolección o aislamiento de linfocitos antes de exponer los linfocitos a los nanoportadores descritos en la presente porque los nanoportadores se dirigen selectivamente a tipos celulares seleccionados dentro de una población celular heterogénea." (véase la página 41, líneas 21-23 de la descripción del 8 de noviembre de 2018).

1.2 La nueva reivindicación 1 también describe los nanoportadores a través de una

reivindicación de producto definido por su proceso; y que el ácido poliglutámico (PGA) es un PGA "que comprende aproximadamente un PGA de 12-18 kDa".

El soporte para dichas modificaciones se puede encontrar al menos al menos en el párrafo [0240] de la publicación PCT, que menciona un PGA de 15 kDa, y en el párrafo [0277], que analiza la variación en valores numéricos, como el peso molecular, incluida una variación de alrededor de 20 % que da como resultado un rango de alrededor de 12-18 kDa, como se muestra a continuación:

"[0240] Conjugación de PGA-anticuerpo. Se disolvió ácido poli-glutámico 15 kD (de Alamanda Polymers) en agua para formar 20 mg/ml y se sonicó durante 10 min. Se agregó un volumen igual de 4 mg/ml de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (Thermo Fisher) en agua y se mezcló la solución durante 5 min a temperatura ambiente. Después se combinó el PGA activado resultante con anticuerpos en una proporción molar 4:1 en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) y se mezcló durante 6 h a temperatura ambiente. Para eliminar el PGA no unido, se intercambió la solución 3 veces contra PBS a través de una membrana de 50,000 NMWCO (Millipore). Se determinaron las concentraciones de anticuerpo utilizando un espectrofotómetro NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). Los anticuerpos utilizados para los experimentos de linfocitos T fueron anti-CD3 (clon OKT3), anti-CD4 (clon OKT4), anti-CD8 (clon OKT8) y anti-CD28 (clon 9.3, todos de BioXCell). Se utilizó el clon C1.18.4 como un anticuerpo de control. Para la transducción de HSC, se utilizaron IgG anti-ratón de cabra policlonales y anticuerpos CD105 anti-ratón de cabra policlonales (Fisher)." (véase la página 68, líneas 11-23 de la descripción del 8 de noviembre de 2018)

"[0277] A menos que se indique lo contrario, se debe comprender que todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, etc. usadas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se encuentran modificadas en todos 5 los casos por la expresión "alrededor de". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos presentados en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener en la presente invención. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se 10 debería interpretar al menos en vista de la cantidad de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo normales. Cuando se requiere una mayor claridad, la locución "alrededor de" tiene el significado que generalmente le atribuye el experto

en la técnica cuando se usa junto con un valor o intervalo numérico establecido, es decir, denota un tanto más o un tanto menos que el valor o intervalo establecido, hasta dentro de un intervalo de ± 20 % del valor establecido; ± 19 % del valor establecido; ± 18 % del valor establecido; ± 17 % del valor establecido; ± 16 % del valor establecido; ± 15 % del valor establecido; ± 14 % del valor establecido; ± 13 % del valor establecido; ± 12 % del valor establecido; ± 11 % del valor establecido; ± 10 % del valor establecido; ± 9 % del valor establecido; ± 8 % del valor establecido; ± 7 % del valor establecido; ± 6 % del valor establecido; ± 5 % del valor establecido; ± 4 % del valor establecido; ± 3 % del valor establecido; ± 2 % del valor establecido; o ± 1 % del valor establecido.” (véase la página 80, líneas 2-20 de la descripción del 8 de noviembre de 2018)

1.3 Las reivindicaciones 5 y 15 ha sido modificadas para indicar que *"el ácido nucleico codifica ... un receptor de antígeno quimérico humanizado codificado por la SEQ ID NO: 37"* con el propósito de reflejar la tecnología y los métodos asociados con el uso de ADN como sería conocido para a persona del focio normalmente versada en la materia técnica.

1.4 La reivindicación 11 ha sido modificada para eliminar la palabra repetida *"la"* y reemplazar el término inglés *"the"* por la traducción al español *"de"*.

1.5 La reivindicación 12 ha sido modificada para indicar que en dicho método el PGA añadido comprende un PGA de aproximadamente 12-18 kDa.

El soporte para dicha modificación se puede encontrar al menos en el párrafo [0240] de la publicación PCT, en donde se divulga 15 kDa PGA, y en el párrafo [0277], que analiza la variación en valores numéricos, como el peso molecular, incluida una variación de aproximadamente 20% lo que da como resultado un rango de alrededor de 12-18 kDa.

1.6 La nueva reivindicación 12 también especifica que el ligando de direccionamiento a células *"se une a la población celular seleccionada de origen hematopoyético"*, que es un lenguaje sustancialmente relacionado con el lenguaje de la actual reivindicación 1. Además, el soporte para dicha modificación se puede encontrar al menos en las reivindicaciones 1, 2, 13, 16 y 18 de la publicación PCT.

1.7 La nueva reivindicación 12 también especifica que el nanoportador sintético dirigido a células comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un portador

polimérico cargado positivamente.

Este lenguaje está sustancialmente relacionado con el lenguaje presente en la reivindicación 1. Además, también se puede encontrar apoyo al menos en las reivindicaciones 69 y 71 y en los párrafos [0028], [0029], [0065], [0066] y [0264] de la publicación del PCT.

"[0028] En modalidades particulares, los ácidos nucleicos están encapsulados dentro del portador (...)" (véase la página 7, línea 29 de la descripción del 8 de noviembre de 2018)

"[0029] En modalidades particulares, los nanoportadores descritos en la presente incluyen un recubrimiento que cubre los ácidos nucleicos encapsulados y reduce o impide la unión fuera del objetivo. (...)" (véase la página 8, líneas 4-6 de la descripción del 8 de noviembre de 2018)

"[0065] (...) Los ácidos nucleicos se pueden incluir en los poros de los portadores de diversas formas. Por ejemplo, los ácidos nucleicos se pueden encapsular en los nanoportadores porosos. (...)" (véase la página 16, líneas 14-16 de la descripción del 8 de noviembre de 2018)

"[0066] Recubrimientos. En modalidades particulares, los nanoportadores descritos en la presente incluyen un recubrimiento que cubre los ácidos nucleicos encapsulados y reduce o impide la unión fuera del objetivo. (...)" (véase la página 16, líneas 22-24 de la descripción del 8 de noviembre de 2018)

"[0264] Resultados. Diseño de nanoportadores de ARNm para la creación de coreografías de expresión de transgenes sólidos en linfocitos T." (véase la página 73, líneas 4-5 de la descripción del 8 de noviembre de 2018)

- 1.8** Se ha corregido la dependencia de las reivindicaciones 17 y 18 y la traducción del término *"selected cell-targeting ligand"* por *"ligando de direccionamiento a célula seleccionadas"*, de acuerdo con lo divulgado al menos en la página 7, líneas 18-19.

Se hace notar que estas modificaciones no implican ninguna ampliación y que están debidamente sustentadas en la descripción de la solicitud tal como fue presentada originalmente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de

ninguna manera de la protección que se le hubiera otorgado a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, no se adjunta recibo de pago por reivindicaciones adicionales a la undécima reivindicación, toda vez que el actual pliego reivindicatorio contiene el mismo número de cláusulas que el presentado anteriormente.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

Por otra parte, en caso de considerar necesaria la aplicación de un nuevo examen de patentabilidad, rogamos notificarnos al respecto a fin de proceder a realizar el pago correspondiente.

3. Claridad, concisión y sustento de las nuevas reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

En particular, se hace notar que las objeciones en cuanto a la claridad de las reivindicaciones 5, 11 y 15 quedan superadas mediante las modificaciones presentadas en esta oportunidad, por lo que se solicita respetuosamente retirar la objeción.

Con respecto a la objeción del examinador de que el conjunto de reivindicaciones no es conciso porque supuestamente la reivindicación 1 enumera un método para formar un nanoportador con sus componentes que se reivindica nuevamente en la reivindicación 12 y sus dependientes, se hace notar que la reivindicación 1 ha sido modificada, de tal forma que ahora se dirige a *"un método para modificar selectivamente una población de células seleccionada"* que incluye el paso de *"administrar un nanoportador sintético dirigido a células"*. La nueva reivindicación 1 también describe los nanoportadores por medio de una reivindicación de producto definido por su proceso de fabricación. Por el

contrario, la reivindicación 12 se refiere a *"un método para formar un nanoportador sintético dirigido a células"* y no comprende *"administrar"* ni *"modificar así una población de células seleccionada"*, como se especifica en la nueva reivindicación 1. En consecuencia, el solicitante considera que las nuevas reivindicaciones 1 y 12, así como sus respectivas reivindicaciones dependientes, son suficientemente diferentes y distintas para cumplir con el requisito de concisión.

Así, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, es posible manifestar que el alcance de la invención reivindicada es claro y conciso, a la vez que cuenta con el debido sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Nivel inventivo

En el Oficio de la providencia, el examinador objeta que las reivindicaciones 1-20 carecen de nivel inventivo con respecto a los documentos **D1 (WO2014153114)** y **D3 (CN102851304)**, considerándose **D1** como el estado del arte más cercano a la invención reivindicada, y con el soporte adicional de **Kurosaki¹**.

El solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del examinador y reitera al respecto que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para **una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiera resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"* (el subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación procedo a destacar las diferencias entre los métodos divulgados en los documentos **D1** y **D3**, mostrando cómo dichas diferencias resultan en un efecto técnico inesperado que no podría haberse derivado de manera obvia de las enseñanzas de dichos documentos, ya sea combinándolas entre sí

¹ Kurosaki T et al (2013-01-01). Secure splenic delivery of plasmid DNA and its application to DNA vaccine". Biological & pharmaceutical bulletin (of japan).36. 1800-1806.

o tomándolas de manera independiente o con el apoyo de **Kuroki et al.**, para demostrar así la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como establece el examinador en su Oficio, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método descrito en **D1** es que comprende la adición de ácido poliglutámico (PGA) como material de recubrimiento.

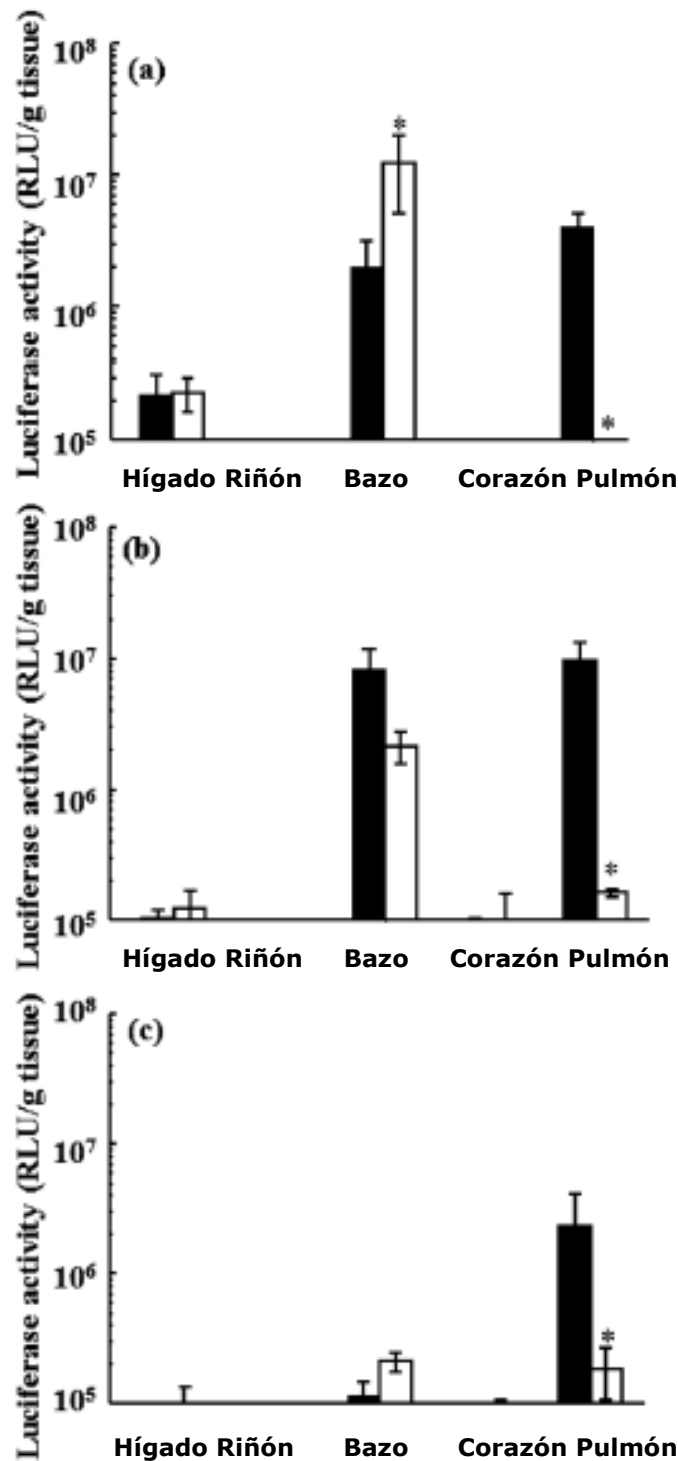
Sin embargo, el examinador manifiesta que no hay evidencia de que el incluir específicamente ácido poliglutámico (PGA) consiga un método con algún efecto técnico diferente al ya proporcionado por el método de **D1**, ya que el examinador considera que los nanoportadores conocidos permiten la absorción selectiva de la población celular seleccionada, lo que ya había sido previsto en dicho documento (págs. 3 y 4, párrafo [0012]).

El examinador luego respalda aún más la objeción al afirmar que:

*"Sin embargo, el incluir ácido poliglutámico (PGA) (ejemplos 12-15, [0057]- [0063]) con agentes bioactivos como DNA, para reducir la carga de la superficie del complejo PbAE/ADN que genera una fuerza electrostática fuerte, con el polímero que lo hace más estable, ya está divulgado en D3 que se refiere a un método de preparación de un ácido nucleico no viral ternario basado en el recubrimiento electrostático. Cabe agregar, que se conoce las ventajas que proporciona el PGA a complejos cubiertos por este ácido, para administrar genes en donde se evidencia una selectiva alta eficiencia transgénica en el **bazo** sin presentar toxicidad al hígado ni aglutinación, (pág. 1805, col. der, párr. 3²)" (véase Oficio No. 5449, párrafo que conecta las páginas 4 y 5, el subrayado es nuestro).*

La referencia de **Kuroki et al.** citada por el examinador en la Acción Oficial para respaldar la afirmación de que las "ventajas que proporciona el PGA a los complejos cubiertos por este ácido" de "selectiva alta eficiencia transgénica" en realidad hace una declaración más fuerte para una mayor eficiencia de transfección para los complejos no recubiertos por PGA. Esta mayor eficiencia para los complejos sin recubrimiento en **Kurosaki** se puede ver en las Figuras 2a-2c de **Kurosaki**, reproducidas a continuación:

² La Acción Oficial identifica la página 1805, columna derecha, párrafo 3 como soporte para esta declaración. Sin embargo, parece que la cita debe ser al Resumen o a la página 1801, columna derecha, párrafo 7, que continua a la página siguiente.



(Figuras 2a-2c de **Kurosaki**. Las barras oscuras (■) corresponden a complejos sin recubrimiento; las barras abiertas (□) corresponden a complejos con γ -PGA; La figura 2(a) muestra los datos tomados a las 6 horas después de la administración, 2(b) a las 12 horas después de la administración, 2(c) a las 24 horas después de la administración). Aquí, los resultados para los pulmones mostraron una **mayor**

eficiencia de transfección para el complejo sin recubrimiento (■) con tres de tres resultados estadísticamente significativos ($*p < 0.05$ vs. control), mientras que los resultados para bazo, en los que se basó la objeción de la acción oficial, muestran solo para uno de los tres resultados una mayor eficiencia de transfección para el complejo recubierto con γ -PGA (□). Además, los resultados no proporcionan orientación, enseñanza o incluso especulación con respecto a las células de origen hematopoyético.

Kurosaki luego identifica específicamente este deterioro de la eficiencia debido al recubrimiento de PGA, al enseñar que:

"Sin embargo, el complejo recubierto con γ -PGA mostró una eficiencia transgénica significativamente menor que el complejo no recubierto en el pulmón". (Kurosaki, página 1801, columna derecha, párrafo 7; le subrayado es nuestro).

En consecuencia, la enseñanza de **Kurosaki** cuando se toma como un todo es que **Kurosaki** no proporciona información relevante sobre las células hematopoyéticas o enseña que los complejos no recubiertos proporcionan una mayor eficiencia de transfección.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica no estaría motivada por **Kurosaki** para utilizar PGA como recubrimiento para el portador polimérico cargado positivamente para modificar selectivamente una población celular seleccionada de origen hematopoyético como en las reivindicaciones 1 y 12.

Con respecto al documento **D3**, el Solicitante señala que **D3** no proporciona ningún resultado de transfección para el complejo ternario recubierto con PGA. En cambio, **D3** solo divulga complejos ternarios con carboximetil poli-(L-histidina) (CM-PLH) (véanse los párrafos [0015]-[0023] de **D3**), y no con PGA, y solo proporciona resultados de eficiencia de transfección para CM-PLH complejo ternario con los resultados que se muestran en la Figura 6 de D3, reproducidos a continuación, y no para PGA:

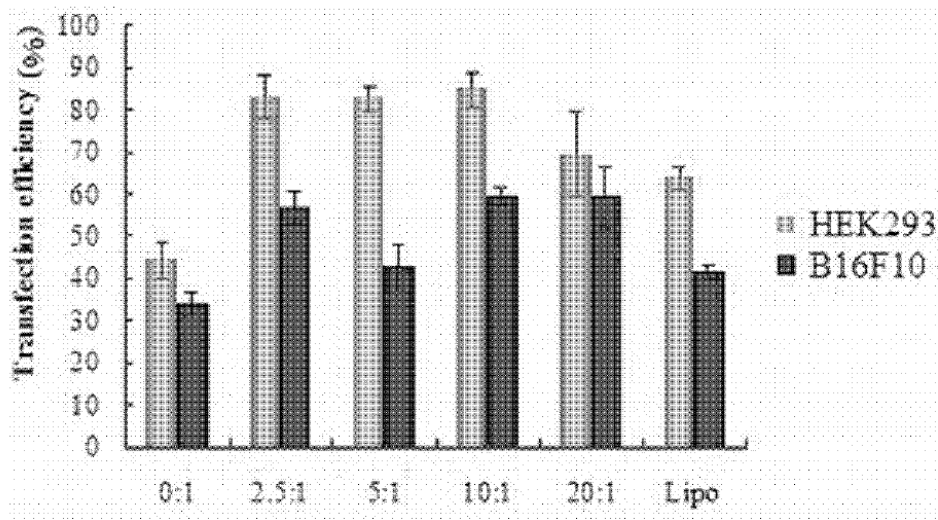


图 6

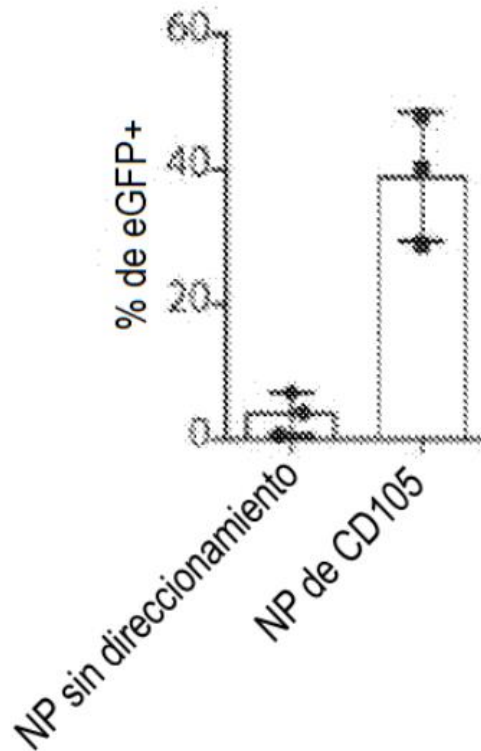
(Figura 6 de **D3**). Aquí, **D3** muestra los resultados de la transfección de células HEK293 y B16F10 (determinadas por separado en cultivo sin mezclar) con el complejo ternario CM-PLC.

Por el contrario, la presente Solicitud muestra una alta eficiencia de transfección de hasta el 85 % para las nanopartículas dirigidas a CD3 con revestimiento de PGA, como se divulga en el párrafo [0266] de la publicación PCT:

"Después de una única aplicación de NP (proporción de NP:linfocito T = $2 \times 10^4:1$) 85 % de estos linfocitos T primarios (figura 4B) se transfectaron de forma rutinaria con la expresión de transgenes" (pág. 74, líneas 9-11)

Además, la presente Solicitud muestra una alta selectividad para PGA con ligando en la Figura 10B, reproducida a continuación:

FIG. 10B



(Figura 10B de la presente solicitud).

y sobre la cual se comenta en el párrafo [0018] de la publicación PCT, lo siguiente:

"Figuras 10A-10D. Los nanoportadores de ARNm permiten la transfección específica de células madre hematopoyéticas humanas CD34+ con efectos mínimos sobre la expansión o el fenotipo. (Figura 10A) El direccionamiento de CD105 permite la transfección específica de las células CD34+ HSC obtenidas de PBSC movilizado. Estas células se dejaron sin tratar o se transfectaron con ARNm codificante de eGFP en NP recubiertos con PGA acoplado a un anticuerpo de control no específico (NP de Ab-eGFP de control) o anti-CD105 (NP de α -CD105). Se evaluó la eficacia de transfección mediante citometría de flujo 24 h después de la exposición a NP. (Figura 10B) Eficacia de transfección de NP en las muestras CD34+ de 3 donantes independientes. (Figura 10C) Expansión de HSC CD34+ in vitro después del agregado de NP de control o dirigidos a CD105. Se transfectaron las células como en la figura 10A, después se evaluaron las cantidades de células totales en los días 0, 4 y 8 después de la exposición de las partículas. (Figura 10D) Análisis de citometría de flujo de los marcadores HSC CD34, CD133 y CD49f en células no transfectadas (línea punteada) o células tratadas con ARNm anti-CD105 (línea

continua) después de 8 días en cultivo. Los resultados indican que el agregado de NP no altera la expresión superficial de los marcadores de células madre claves"

Además, el Solicitante hace notar que la presente Acción Oficial no aborda cómo un ligando dirigido a células seleccionadas en cualquiera de los documentos citados proporcionaría selectividad de transfección para los resultados de eficiencia de transfección de la Figura 6 de **D3**.

En consecuencia, la enseñanzas del documento de **Kurosacki**, citado en la presente Acción Oficial, en realidad se alejan de *"un recubrimiento cargado de manera neutra o negativa que comprende el PGA en la superficie externa del portador polimérico cargado positivamente"* como se requiere en las nuevas reivindicaciones 1 y 12, y **D3** no proporciona ninguna motivación para combinar **D3** con **D1** en las objeción de las presentes reivindicaciones. Por consiguiente, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica que intente resolver el problema de cómo lograr una alta eficiencia de transfección y una alta selectividad no estaría motivado para combinar **D3** con **D1**.

Además, contrario a lo objetado por el examinador, la presente solicitud de patente proporciona evidencia, como se demuestra arriba, de que el método reivindicado que comprende incluir específicamente un ligando dirigido a células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento cargado de manera neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento cargado de manera neutra o negativa resulta en un método con un efecto superior inesperado e inventivo de una eficiencia de transfección inesperadamente alta y una alta selectividad, y que no podría haberse derivado de manera obvia del estado de la técnica

En consecuencia, a la luz de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad y los argumentos aquí proporcionados, el Solicitante respetuosamente solicita que se retire la objeción en cuanto al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-20.

5. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) Las reivindicaciones de la presente solicitud definen la materia a proteger de manera clara y concisa, a la vez que se encuentran enteramente sustentadas por la descripción de la solicitud, cumpliendo así con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) la invención reivindicada es novedosa dado que no se encuentra en el estado de la técnica, cumpliendo así con el requisito del Artículo 16 de la Decisión 486; y
- iii) la invención reivindicada no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica por una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, cumpliendo así con el requisito del Artículo 18 de la Decisión 486;

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada *"UN MÉTODO PARA MODIFICAR SELECTIVAMENTE UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS DE ORIGEN HEMATOPOYÉTICO"* a nombre de FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

6.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye veinte (**20**) reivindicaciones.

6.2 Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un método para modificar selectivamente una población de células de origen hematopoyético seleccionada que comprende las etapas de:

administrar un nanoportador sintético dirigido a células a una mezcla heterogénea de células *ex vivo* que comprende la población de células de origen hematopoyético seleccionada, y modificar así selectivamente la población de células de origen hematopoyético seleccionada,

en el que el nanoportador sintético se forma mediante las etapas de:

- (i) agregar ácido poliglutámico (PGA), que comprende aproximadamente 12 a 18 kDa de PGA acoplado a un ligando de direccionamiento a células seleccionadas que se une selectivamente a la población de células de origen hematopoyético seleccionadas, a una solución que comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un portador polimérico cargado positivamente, y
- (ii) incubar la solución, en la que los nanoportadores sintéticos dirigidos a células se forman dentro de los 5 minutos posteriores al paso (i) de agregar y comprende

- (A) ácido nucleico encapsulado dentro del portador polimérico cargado positivamente;
- (B) un recubrimiento cargado de manera neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del portador polimérico cargado positivamente; y
- (C) el ligando de direccionamiento a las células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento cargado de manera neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento cargado de manera neutra o negativa; .

(a)

2. El método de la reivindicación 1, en donde el polímero cargado positivamente comprende poli(β -amino éster).

- 3.** El método de la reivindicación 1, en donde el PGA comprende alrededor de 15 kDa de PGA.
- 4.** El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla heterogénea de células *ex vivo* está en un medio libre de suero.
- 5.** El método de la reivindicación 1, en donde el ácido nucleico codifica una megaTAL de SEQ ID NO: 1 o un receptor de antígeno quimérico humanizado codificado por la SEQ ID NO: 37.
- 6.** El método de la reivindicación 1, en donde el ácido nucleico es ARNm sintético.
- 7.** El método de la reivindicación 6, en donde el ARNm sintético codifica un agente de edición de genes seleccionado de entre nucleasas efectoras similares al activador de la transcripción (TALENs); megaTALs; nucleasas de dedos de zinc y combinaciones de las mismas.
- 8.** El método de la reivindicación 6, en donde el ARNm sintético codifica una proteína alteradora del fenotipo seleccionada de entre FOXO1, LKB1, TCF7, EOMES, ID2, TERT, CCR2b, CCR4 y combinaciones de las mismas.
- 9.** El método de la reivindicación 1, en donde la población de células de origen hematopoyético seleccionadas se selecciona de entre linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales, monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, o células madre hematopoyéticas.
- 10.** El método de la reivindicación 1, en donde el ligando de direccionamiento a células seleccionadas comprende un dominio de unión a CD4, o un dominio de unión a CD8.
- 11.** El método de la reivindicación 1, en donde no se realizan procesos de selección

o purificación celular que aumenten el porcentaje de la población de células seleccionadas con respecto a otras células dentro de la mezcla heterogénea antes de la etapa de administración.

12. El método para formar un nanoportador sintético dirigido a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga que comprende:

(i) agregar ácido poliglutámico (PGA) que comprende aproximadamente 12 a 18 kDa, acoplado a un ligando de direccionamiento a células seleccionadas que une la población de células de origen hematopoyético seleccionadas a la solución que comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un portador polimérico cargado positivamente; e

(ii) incubar la solución durante unos 5 minutos; formando así un nanoportador sintético dirigido a células en el que el nanoportador sintético dirigido a células comprende:

- (A) ácido nucleico encapsulado dentro del portador polimérico cargado positivamente;
- (B) un recubrimiento cargado de manera neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del portador polimérico cargado positivamente; y
- (C) el ligando de direccionamiento a células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento cargado de manera neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento con carga neutra o negativa.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el polímero cargado positivamente comprende poli(β -amino éster).

14. El método de la reivindicación 12, en donde el PGA comprende aproximadamente 15 kDa de PGA.

15. El método de la reivindicación 12, en donde el ácido nucleico codifica una megaTAL de SEQ ID NO: 1 o un receptor de antígeno quimérico humanizado codificado

por la SEQ ID NO: 37.

16. El método de la reivindicación 12, en donde el ácido nucleico es ARNm sintético.

17. El método de la reivindicación 16, en donde el ARNm sintético codifica un agente de edición de genes seleccionado de entre nucleasas efectoras de tipo activador de transcripción (TALENs); megaTALs; nucleasas de dedos de zinc y combinaciones de las mismas.

18. El método de la reivindicación 16, en el que el ARNm sintético codifica una proteína alteradora del fenotipo seleccionada de entre FOXO1, LKB1, TCF7, EOMES, ID2, TERT, CCR2b, CCR4 y combinaciones de las mismas.

19. El método de la reivindicación 12, en donde el ligando de direccionamiento a células seleccionadas comprende un dominio de unión seleccionado de entre ligando del receptor de linfocitos, anticuerpo del receptor de linfocitos, aptámero del péptido del receptor de linfocitos, aptámero de ácido nucleico del receptor de linfocitos, receptor de linfocitos Spiegelmer.

20. El método de la reivindicación 12, en donde el ligando de direccionamiento a células seleccionadas incluye un dominio de unión seleccionado de entre un anticuerpo CD4 o un anticuerpo CD8.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0012099
Recibo: 22-63414
Fecha: 18/07/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 699209
CUS: 1560169088

Patente PCT
UN MÉTODO PARA MODIFICAR SELECTIVAMENTE UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS DE ORIGEN
HEMATOPOYÉTICO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000