

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. 6989, NOTIFICADO EL 11 DE MAYO DE 2022
(SEGUNDO 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 en respuesta al primer examen de fondo el 07 de abril de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 5, 6, 13 a 15, 24, 26 y 27;
- se introduce la nueva Reivindicación 22, la cual encuentra soporte en los párrafos [0098] y [0145] del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 5 a 21 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7 a 12, 16 a 23, 25, 28 y 29, respectivamente;
- se elimina el término “variante” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio;

- se introduce la expresión “*no modificado*” para caracterizar el exosoma nativo referido en las Reivindicaciones 1 a 4, 13, 16 a 18 y 21;
- se limita la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 6. Asimismo, se introducen los términos “*aislado*” y “*modificado*” en el preámbulo de esta reivindicación para caracterizar el exosoma reclamado;
- en la nueva Reivindicación 10, se elimina la frase “*en donde la línea celular ha sido modificada para comprender una secuencia de nucleótidos exógena que codifica la proteína andamio*”;
- se limita la nueva Reivindicación 13 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 24;
- en la nueva Reivindicación 14, se especifica que el paso de aislar los exosomas modificados ocurre “*antes de la combinación*”;
- en la nueva Reivindicación 21, se introduce el término “*modificado*” para caracterizar el exosoma reclamado;
- se ajustan la numeración y 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- a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- el objeto de las Reivindicaciones 1 a 10 y 29 no se considera una invención, toda vez que tienen el exosoma reclamado 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, 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, 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;

- la Reivindicación 11 no es clara ni tiene soporte en el Capítulo Descriptivo porque no define estructuralmente la proteína presente en el exosoma de la composición reclamada, y por lo tanto 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;
- las Reivindicaciones 11, 18 y 20 no son claras ni tienen soporte en el Capítulo Descriptivo porque contienen el término “*variante*”, el cual comprende un número indeterminado de posibles opciones que no fueron exploradas en la solicitud;
- la Reivindicación 12 no es clara ni tiene soporte en el Capítulo Descriptivo porque reclama una línea celular que ha sido modificada, pero no se incluye la secuencia de nucleótidos exógena que la caracteriza;
- las Reivindicaciones 13 y 24 no son claras, porque no definen estructuralmente la secuencia de nucleótidos exógena del exosoma allí referido;
- las Reivindicaciones 14, 15, 26 y 27 no son claras ni tienen soporte en el Capítulo Descriptivo 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*;
- las Reivindicaciones 18 a 23 no son claras ni tienen soporte en el Capítulo Descriptivo, puesto que el método reclamado no incluye todas las condiciones necesarias para su reproducción. Asimismo, la solicitud no describe un método con las etapas señaladas que esté direccionado a la producción de una composición farmacéutica;
- el objeto de la Reivindicación 28 no se considera una invención dado que el exosoma reclamado 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*”. Esta expresión 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.

Adicionalmente, el Despacho indica 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, 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. En particular, el Capítulo Descriptivo 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.

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. En particular, y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se eliminaron las Reivindicaciones 5, 6, 13 a 15, 24, 26 y 27, por lo cual considero completamente superada cualquier objeción frente a las mismas.

Adicionalmente, y siguiendo las recomendaciones del Despacho, se eliminó el término “*variante*” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio; y se eliminaron las referencias a la “*secuencia de nucleótidos exógena*” en la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 12), por lo que considero superadas las objeciones correspondientes.

ii) Con respecto a las objeciones frente a 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, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se limitó la Reivindicación 1 a un exosoma **aislado modificado** que comprende una proteína andamio, en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado, en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional del mismo, y en donde el PTGFRN o fragmento funcional del mismo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la 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, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8.

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia puede entender de forma clara e inequívoca que la presente invención no pretende proteger un exosoma tal como se encuentra en la naturaleza; por el contrario, la Reivindicación 1 está dirigida a un producto **artificial**, esto es, un exosoma aislado modificado, en donde dicha modificación radica en el hecho de que el exosoma comprende una proteína andamio que está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado, en donde dicha proteína andamio está definida por sus características estructurales esenciales (*i.e.* las secuencias de aminoácidos del PTGFRN). Adicionalmente, y teniendo en cuenta las limitaciones realizadas, considero que la persona medianamente versada en la materia puede entender el alcance y los límites de la materia reclamada, así como distinguir la invención de otros exosomas previamente conocidos en el estado de la técnica.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, es importante recordar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar su amplitud, siempre y cuando cumpla con los requisitos de unidad de invención y no exista arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho, como sucede en el presente caso.

En este orden de ideas, es importante resaltar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena mencionar que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Reclamar únicamente las modalidades particulares de la invención que se ejemplifican en el Capítulo Descriptivo limitaría de forma injusta el derecho del Solicitante a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y facilitaría que un tercero modifique alguno de dichos elementos no esenciales, evitando así cometer una infracción y aprovechando indebidamente la información presentada en la presente solicitud, lo que desdibujaría completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. Por todo lo anterior, considero superadas las objeciones correspondientes.

iii) En cuanto a la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 18), me permito señalar en primer lugar que su alcance fue limitado, y ahora en dicha reivindicación se indica que el PTGFRN o fragmento funcional del mismo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la 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, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8. Con base en esta información y el conocimiento del código genético, la persona medianamente versada en la materia podría determinar de manera inequívoca las secuencias de nucleótidos exógenas comprendidas dentro del alcance de la Reivindicación 13, de manera tal que pueda reproducir la invención sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

En segundo lugar, con respecto a las objeciones frente a la claridad de esta reivindicación, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, toda vez que el método reclamado ya se encuentra definido por sus características estructurales esenciales (*i.e.* su secuencia de pasos específicos), las cuales le permiten a la persona medianamente versada en la materia diferenciarlo de otros métodos conocidos en el estado del arte. Al respecto, vale la pena reiterar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para **la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar su amplitud**. La inclusión de elementos no esenciales en las reivindicaciones, tales como las condiciones específicas de los pasos del

método reivindicado, limitaría de forma injusta el derecho del Solicitante a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y facilitaría que un tercero modifique alguno de dichos elementos no esenciales, evitando así cometer una infracción y aprovechando indebidamente la información presentada en la presente solicitud, lo que desdibujaría completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. Por lo anterior, solicito respetuosamente que el Despacho retire la objeción correspondiente.

iv) Con respecto a la nueva Reivindicación 20 (antigua Reivindicación 28), considero que el alcance de la materia allí reclamada es perfectamente claro para la persona medianamente versada en la materia, toda vez que el método mediante el cual se produce el exosoma reclamado se encuentra debidamente definido en la nueva Reivindicación 13, permitiendo así que la persona medianamente versada en la materia pueda identificar de manera inequívoca las características estructurales de dicho exosoma. En vista de lo anterior, solicito que el Despacho retire la objeción correspondiente.

v) En lo referido a la claridad de la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 29), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, en tanto que el exosoma modificado que allí se reclama se diferencia de los exosomas encontrados en la naturaleza porque: (i) contiene una proteína andamio que comprende la SEQ ID NO: 33; y (ii) dicha proteína está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado. En este orden de ideas, es claro que el alcance de la materia reclamada no abarca exosomas encontrados en la naturaleza, solo aquellos exosomas **modificados** que comprenden las características técnicas antes señaladas. Por lo anterior, solicito respetuosamente que el Despacho retire la objeción correspondiente.

vi) 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 y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que la persona medianamente en la materia puede entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la invención, así como reproducirla con base en la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

4. a- El Despacho afirma que la Reivindicación 11 no es novedosa a la luz del documento “*The Transferrin Receptor and the Tetraspanin Web Molecules CD9, CD81, and CD9P-1 Are Differentially Sorted Into Exosomes After TPA Treatment of K562 Cells*”¹.

En particular, el Despacho indica que las características esenciales de la composición farmacéutica reclamada son anticipadas por D3, que divulga 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 éster 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 éster de forbol (TPA) y centrifugación diferencial pueden obtenerse fracciones enriquecidas en exosomas con cantidades incrementadas de la proteína CD9P-1.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 11) depende de la Reivindicación 1, la cual se encuentra dirigida a un exosoma **aislado modificado** que comprende una proteína andamio, en donde la **proteína andamio está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado**, en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional del mismo, y en donde el PTGFRN o fragmento funcional del mismo comprende **la secuencia de aminoácidos establecida en la 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, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8**. En este sentido, la composición farmacéutica de la nueva Reivindicación 9 incorpora todas las características señaladas en la Reivindicación 1.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, me permito señalar que D3 no anticipa la composición farmacéutica definida en la Reivindicación 9, en tanto que dicho documento describe exosomas diferentes a los de la presente invención. En el mejor de los casos, D3 enseña que los exosomas producidos por células K592 tratadas con TPA expresan varias proteínas, una de las cuales es PTGFRN. No obstante, D3 no proporciona información alguna sobre la secuencia específica de dicha proteína, ni tampoco si PTGFRN está presente

¹ Abache, T., *et al.* 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.

en la superficie de los exosomas en una densidad mayor en comparación con exosomas encontrados en la naturaleza.

ii) En vista de las diferencias señaladas anteriormente, me permito dirigir la atención 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 esenciales². 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 invención³. En el presente caso, y de acuerdo a lo señalado en el punto anterior, la divulgación de D3 no le permitiría a la persona medianamente versada en la materia obtener el exosoma descrito en la Reivindicación 1, ni mucho menos la composición farmacéutica reclamada en la Reivindicación 9. Por lo anterior, considero que la presente invención es novedosa frente al arte previo citado.

5. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 12 y 18 carecen de nivel inventivo a la luz de WO2016/077639 (D2) y D3.

i) Con respecto a la Reivindicación 12, el Despacho indica que D2 es el arte previo más cercano a la invención allí definida, dado que 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 ARNm 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.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre 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 obstante, no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha secuencia exógena, ya que esta no se encuentra definida mediante su estructura. Por lo tanto, 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

² 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.

³ 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>).

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) ya se encuentran divulgadas en D3, que enseña como mediante el tratamiento con éster de forbol (TPA) y centrifugación diferencial pueden obtenerse fracciones enriquecidas en exosomas con cantidades incrementadas de la proteína CD9P-1. Adicionalmente, D3 menciona 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.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a enriquecer los exosomas con proteínas como PTGFRN de acuerdo a lo divulgado en D2 mediante la transformación con secuencias exógenas siguiendo los métodos referidos para la obtener la línea celular del mismo documento, llegando de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 12. Adicionalmente, las Reivindicaciones dependientes 13 a 17 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

ii) En cuanto a la Reivindicación 18, el Despacho indica que D2 es el arte previo más cercano a la invención allí definida, ya que 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.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre 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. Sin, embargo, no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, en tanto que 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 PTGFRN 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 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 éster 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 50-100 nm mediante *western blot* las proteínas tetraspaninas y CD9P-1 (también conocida como PTGFRN), ya había sido divulgado en D3. En particular, dicho documento menciona que el 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. Asimismo, D3 se refiere 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 éster de forbol (TPA).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a purificar exosomas enriquecidos con proteínas como PTGFRN de acuerdo a lo divulgado en D2, producidos mediante la transformación con secuencias exógenas siguiendo el método de D2, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 18. Por último, el Despacho indica que las Reivindicaciones dependientes 19 a 27 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar nuevamente que el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado drásticamente, y la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 12) está dirigida a una línea celular para producir un exosoma, en donde dicho exosoma corresponde a un exosoma **aislado modificado** que comprende una proteína andamio, en donde la **proteína andamio está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado**, en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor

de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional del mismo, y en donde el PTGFRN o fragmento funcional del mismo comprende **la secuencia de aminoácidos establecida en la 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, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8.**

Por su parte, la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 18) está dirigida a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende exosomas modificados, en donde el método 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 del mismo, en donde los exosomas modificados que expresan la proteína andamio son producidos, en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado, y en donde el PTGFRN o fragmento funcional del mismo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la 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, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8; y combinar los exosomas modificados que son producidos con un excipiente para producir la composición farmacéutica.

ii) En cuanto al arte previo, D2 está dirigido a composiciones que comprenden complejos de entrega nanomembranales y métodos para generar los complejos nanomembranales. Si bien D2 también divulga una línea celular que comprende un ácido nucleico exógeno para producir un complejo nanomembranoso enriquecido en la proteína CD47, dicho documento **no** hace referencia a una proteína PTGFRN, ni mucho menos a una proteína PTGFRN que comprenda la secuencia de aminoácidos establecida en la 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, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, que se describen en la presente invención. En este orden de ideas, D2 no le permitiría a la persona medianamente versada en la materia obtener un exosoma con todas las características técnicas reclamadas en la Reivindicación 1, ni mucho menos las líneas celulares para producir dicho exosoma o el método para su obtención.

Por su parte, D3 corresponde a un artículo de investigación en el que se 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. Aunque este documento enseña que los exosomas pueden expresar proteínas PTGFRN, D3 no divulga alguna secuencia específica de dichas proteínas, ni mucho menos las secuencias de aminoácidos de 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, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, que se describen en la presente invención. Por lo tanto, y de manera similar a D2, D3 no guiaría de manera obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener los exosomas de la presente invención, ni mucho menos las líneas celulares para producir dicho exosoma o incluso el método para su obtención.

Adicionalmente, e incluso si las enseñanzas de D2 y D3, individualmente o en combinación, hubieran guiado a la persona medianamente versada en la materia a obtener los exosomas reclamados con todas sus características técnicas (que no es el caso), **ninguno** de esos documentos le habría permitido a dicha persona tener una expectativa razonable de observar los efectos técnicos descritos en la presente solicitud. Por ejemplo, el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo proporciona evidencia experimental que demuestra que no todas las proteínas de exosomas pueden ser modificadas para que sean sobreexpresadas en la superficie del mismo. En comparación con la proteína PTGFRN (tanto de longitud completa como truncada), la densidad de otras proteínas de exosomas evaluadas (*i.e.* CD81, pDisplay e IGSF8) fue mucho menor en los exosomas producidos con las células modificadas (transfectadas con proteínas de fusión de proteínas andamio y GFP) (véase Figura 17 de la presente solicitud). Así las cosas, y como se demuestra en el Ejemplo 7, el aumento en la expresión de PTGFRN permite una purificación mejorada del exosoma modificado en comparación con exosomas nativos que no sobreexpresan PTGFRN.

Adicional a lo anterior, la presente solicitud también demuestra que la proteína PTGFRN (incluyendo el fragmento funcional de la misma) puede ser utilizada efectivamente para presentar diferentes cargas (*v.g.* proteínas “*que varían en tamaño de varios aminoácidos (por ejemplo, una etiqueta FLAG) a más de 150 kDa (BDDFVIII)*”) en los exosomas (véase, *v.g.* Ejemplo 12, párrafo [0231] del Capítulo Descriptivo). Asimismo, en comparación con muchas otras proteínas de exosomas, las proteínas PTGFRN (tanto de longitud completa como truncada) son superiores en la expresión de cargas tanto en la superficie exterior (véase, *v.g.* Ejemplo 13 del Capítulo Descriptivo) como en el lumen (véase, *v.g.* Ejemplo 17 del Capítulo Descriptivo) de los exosomas.

iii) 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 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**⁴. 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***”⁵ (énfasis añadido).

En el presente caso, ambas condiciones se cumplen, toda vez que 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 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 Reivindicación 1, así como de las Reivindicaciones 9 y 13 sea reconocido.

6. 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 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

7. 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 a las reivindicaciones.