

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3103 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009694

Señores  
**CODIAK BIOSCIENCES, INC.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA POLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS”

**NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2019/017731

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 12 de febrero de 2019.

**PRIORIDAD:** US 62/629,563 12 de febrero 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. Objeto de la invención**

El problema planteado consiste en la necesidad de mejoras en las composiciones y métodos inmunomoduladores que promueven la polarización de los macrófagos (es decir, la conversión al fenotipo M1).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una vesícula extracelular que comprende un componente inmunomodulador, en donde el componente inmunomodulador es un oligonucleótido antisentido monocatenario que inhibe KRAS, y en donde el oligonucleótido antisentido comprende la SEQ ID NO: 6.

### **2. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2020/0009694 el 27 de enero de 2023.

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, 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 12 del radicado N° NC2020/0009694 del 27 de enero de 2023.

### **3. Excepción de Patentabilidad**

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*“No serán patentables:*

*(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”*

Oficio N° 3103 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009694

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 11 y 12 no es patentable, toda vez que, reclaman un método de modulación de la expresión génica en un macrófago con una vesícula extracelular. Dicho método de acuerdo con el capítulo descriptivo se lleva a cabo en condiciones *in vivo* (Pág. 99, Ej. 4).

#### 4. De la solicitud de patente

##### 4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “VESÍCULA EXTRACELULAR QUE COMPRENDE UN OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO MONOCATENARIO QUE INHIBE KRAS COMO INMUNOMODULADOR PARA POLARIZAR MACRÓFAGOS”.

##### 4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara porque se refiere a una vesícula extracelular y menciona como característica técnica que la vesícula *“al entrar en contacto con un macrófago, repolarizan selectivamente el macrófago de un fenotipo M2 a uno M1”*, lo que es confuso, dado que, la reivindicación se relaciona con un producto más no con un procedimiento para repolarizar macrófagos o un resultado alcanzar al poner en contacto la vesícula con un macrófago. Se sugiere caracterizar la reivindicación solo por la secuencia del oligonucleótido antisentido, el cual corresponde al inmunomodulador que inhibe KRAS comprendido por la vesícula extracelular.

La reivindicación 9 no es clara porque se reclama la vesícula pero se refiere a características del macrófago M1, las cuales no son características técnicas esenciales del producto reclamado. Se sugiere definir la vesícula únicamente por las características técnicas esenciales estructurales y funcionales.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

#### 5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de febrero de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 3103 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009694

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipa el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                      | Fecha de publicación    |
|------|--------------|---------------------------------------------|-------------------------|
| D1   | WO2016201323 | “Use Exosomes for the Treatment of Disease” | 15 de diciembre de 2016 |
| D2   | WO2017053722 | “Modulators of KRAS Expression”             | 30 de marzo de 2017     |

D1<sup>1</sup> divulga nanopartículas basadas en lípidos (por ej., liposomas o exosomas) que tienen CD47 en su superficie y que comprenden un agente terapéutico (p. ej., una proteína terapéutica, un anticuerpo, un ARN inhibidor y/o un fármaco de molécula pequeña) (Resumen).

D2<sup>2</sup> divulga métodos, compuestos y composiciones para inhibir la expresión de KRAS, que pueden ser útiles para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con KRAS (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0009694 del 27 de enero de 2023) se refiere a: *“Una vesícula extracelular que comprende un componente inmunomodulador (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                  | D1                                                                                                            | D2                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Una vesícula extracelular que comprende                                                                                                                                     | Un exosoma que comprende (Pág. 2, Párr. [0005])                                                               | Un compuesto que inhibe la expresión de KRAS que comprende (Pág. 196, Reiv. 1) |
| Un componente inmunomodulador                                                                                                                                               | Un agente terapéutico que inhibe el gen KRAS (Pág. 3, Párr. [0012])                                           | un oligonucleótido modificado (Pág. 196, Reiv. 1)                              |
| En donde el componente inmunomodulador es un oligonucleótido antisentido monocatenario que inhibe KRAS, y en donde el oligonucleótido antisentido comprende la SEQ ID NO: 6 | En donde el agente terapéutico es un siARN dirigido a KRAS (Ej. 1, Pág. 62, Párr. [00174], Pág. 70, Reiv. 10) | En donde el oligonucleótido comprende la SEQ ID NO: 392 (Pág. 196, Reiv. 3)    |

<sup>1</sup>[https://www.lens.org/images/patent/WO/2016201323/A1/WO\\_2016\\_201323\\_A1.pdf](https://www.lens.org/images/patent/WO/2016201323/A1/WO_2016_201323_A1.pdf)

<sup>2</sup>[https://www.lens.org/images/patent/WO/2017053722/A1/WO\\_2017\\_053722\\_A1.pdf](https://www.lens.org/images/patent/WO/2017053722/A1/WO_2017_053722_A1.pdf)



Oficio N° 3103 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009694

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un exosoma que comprende un siARN dirigido a KRAS para el tratamiento del cáncer (Pág. 2, Párrs. [0005] y [0006]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el exosoma divulgado en D1, consiste en que la solicitud comprende un oligonucleótido antisentido que comprende la SEQ ID NO: 6.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, el documento D1 ya enseña un exosoma que comprende un siARN dirigido a KRAS que presenta actividad antitumoral, de manera concreta el documento D1 demuestra el incremento en la supervivencia, la reducción en la carga tumoral y la mejora en las características histopatológicas en ratones que fueron tratados con siRNA respecto a los ratones control (Ej. 1, Pág. 62, Párr. [00174], Figs. 3B-F, 7C). Asimismo, se refiere a una reducción en la progresión del cáncer de páncreas en ratones PKT (Figs. 3G, 7D).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el exosoma en D1 con el fin de obtener una vesícula alternativa?

Sin embargo, el documento D2 ya enseña metodologías para el diseño de oligonucleótidos que modulen la expresión del gen KRAS y relaciona pruebas técnicas asociadas a porcentajes de inhibición de oligonucleótidos antisentido dirigidos a KRAS en experimentos *in vitro* (Pág. 84, Ej. 3, Tabla 6). Asimismo, este documento divulga una secuencia con SEQ ID NO: 392 (Pág. 84, Tabla 6), la cual presenta un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 6 entre los nucleótidos 2 a 17 y demuestra un porcentaje de inhibición del 24% (Alineamiento 1).

```
WO_2019_157535_A1_6      GTAGCATGTAAATATAGCCC      20
WO_2017_053722_392      -TAGCATGTAAATATAG---      16
*****
```

**Alineamiento 1.** Se enseña el alineamiento entre la SEQ ID NO:6 de la solicitud (Query) y la SEQ ID NO: 392 del documento D2 (Sbjct). Se evidencia que entre las secuencias se presenta un 100% de identidad desde nucleótido 2 a 17 de documento D2.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las metodologías para el diseño de oligonucleótidos que modulen la expresión de KRAS y los oligonucleótidos del documento D2 en el documento de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 ya menciona metodologías para la producción y aislamiento de exosomas (Pág. 52, Párr. [00154]), estrategias de ARNi dirigidas contra KRAS (Pág. 54, Párr. [00160]), preparaciones de histología, histopatología e inmunohistoquímica (Pág. 57, Párr. [00168]) y ensayos para la caracterización del fenotipo de macrófagos en ratones tratados con exosomas que contenían siARN empleando citometría de flujo y anticuerpos dirigidos a marcadores de superficie celular (Pág. 57, Párr. [00167]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

## 7. Conclusión

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

Oficio N° 3103 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009694

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2016201323 | 1 a 10                     | Nivel Inventivo      |
| D2   | WO2017053722 | 1 a 10                     | Nivel Inventivo      |

## 8. Respuesta a los argumentos del solicitante

### Argumentos respecto a la modificación del capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que *“Así, la Reivindicación 1 ahora claramente establece que (i) el componente inmunomodulador es un oligonucleótido antisentido monocatenario que inhibe KRAS, y (ii) que el oligonucleótido antisentido comprende la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 6. De esta manera, y a la luz de las drásticas limitaciones realizadas, me permito resaltar que la materia reclamada corresponde a una razonable generalización de la materia reclamada, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada expresada en la reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para dificultar determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia de tal forma que los límites de la protección reclamada resultan claros y concisos para dicha persona medianamente versada en la materia”*.

Al respecto se aclara que, la reivindicación 1 modificada aun no supera la objeción por claridad, dado que, en la reivindicación de producto se hace referencia a características de una reivindicación de procedimiento o resultado alcanzar, al mencionar que la vesícula *“al entrar en contacto con un macrófago, repolarizan selectivamente el macrófago de un fenotipo M2 a uno M1”*. Por lo anterior, se reitera al solicitante que, las reivindicaciones independientes deben ser claras y autosuficientes con el fin de poder definir el alcance de la invención.

El solicitante argumenta que *“En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, y concisión establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva”*

Al respecto se aclara que, el capítulo reivindicatorio modificado aun no cumple con los requisitos de claridad y sustento establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, dado que la reivindicación 9 pretende reclamar una vesícula extracelular refiriéndose a características relacionadas con el macrófago M1, las cuales no son característica que definan el producto reclamado.

### Argumentos respecto a la Novedad

El solicitante argumenta que *“En respuesta llamo nuevamente la atención del Despacho a las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, particularmente a la Reivindicación 1, la cual se modifica para reclamar una vesícula extracelular que comprende un componente inmunomodulador que, al entrar en contacto con un macrófago, repolariza selectivamente el macrófago de un fenotipo M2 a uno M1, donde el componente inmunomodulador es un oligonucleótido antisentido monocatenario que inhibe KRAS, y en donde el oligonucleótido antisentido comprende la secuencia*



Oficio N° 3103 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009694

*establecida en SEQ ID NO: 6. Así, la Reivindicación 1 ahora establece claramente que (i) el componente inmunomodulador es un oligonucleótido antisentido monocatenario que inhibe KRAS, y (ii) que el oligonucleótido antisentido comprende la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 6”.*

Al respecto se le asiste razón al solicitante, dado que, de acuerdo con las modificaciones presentadas bajo el radicado N° NC2020/0009694 del 27 de enero de 2023, la solicitud cumple con el requisito de novedad. Sin embargo, realizando nuevamente una búsqueda de patentabilidad, se encuentra que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la solicitud (Artículo 18 de la Decisión 486), tal como se mencionó en el numeral 5.1.

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 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° 3103 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009694

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|--|
| Solicitud No.                                                                                                                                                                                                         |                                                                       | Examen de patentabilidad                        |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |
| NC2020/0009694                                                                                                                                                                                                        |                                                                       | 1°                                              |                                        | 2°                                                                                                                                                                                                  | X                                     | 3°                                     |              | Revoca                                        |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                                                                                                                           |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)      |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |
| PCT/US2019/017731                                                                                                                                                                                                     |                                                                       | 12 de febrero de 2019                           |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                                                                                                                            |                                                                       |                                                 |                                        | Prioridad                                                                                                                                                                                           |                                       |                                        | Presentación |                                               |  |
| 12/02/2018                                                                                                                                                                                                            |                                                                       |                                                 |                                        | X                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              |                                               |  |
| Solicitante                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |
| CODIAK BIOSCIENCES, INC.                                                                                                                                                                                              |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                                                                                                                   |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |
| Art. 14                                                                                                                                                                                                               | -                                                                     | Art. 15                                         | -                                      | Art. 20                                                                                                                                                                                             | 11 y 12                               | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |              | -                                             |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                                                                                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                                                 |                                        | 1 a 10                                                                                                                                                                                              |                                       |                                        |              |                                               |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                                                                                                                             |                                                                       |                                                 |                                        | Extracelular, vesicle, exosome, immunomodulating, macrophage, inhibitory, RNA, antisense, oligonucleotide, siRNA, shRNA, miRNA, lncRNA, SEQ ID NO: 6                                                |                                       |                                        |              |                                               |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        | CIP:                                                                                                                                                                                                | C12N 15/113, A61K 31/7088, A61P 35/00 |                                        |              |                                               |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                                                                                           |                                       |                                        |              | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |  |
| ISA                                                                                                                                                                                                                   | WO2016201323                                                          | 15/12/2016                                      | 1 a 10                                 | Resumen, Pág. 2, Párrs. [0005] y [0006]), Ej. 1, Pág. 62, Párr. [00174], Figs. 3B-F, 7C, Figs. 3G, 7D Pág. 71, Reivs. 17 y 20, Figs. 5A-D, Pág. 54, Párr. [00160], Pág. 57, Párr. [00167] y [00168] |                                       |                                        |              | Y                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | Su M. J. <i>et al</i>                                                 | 22/07/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | WO2017161010                                                          | 21/09/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | WO2014082083                                                          | 30/05/2014                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | Zhang Y. <i>et al</i>                                                 | 25/09/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | Sau S. <i>et al</i>                                                   | 31/01/2018                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | Aranda F. <i>et al</i>                                                | 01/02/2014                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | Storz P.                                                              | 22/05/2015                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
| Nakada Y. <i>et al</i>                                                                                                                                                                                                | 03/2001                                                               | -                                               | -                                      |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        | A            |                                               |  |
| Patbase                                                                                                                                                                                                               | US2016346334                                                          | 01/12/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | US2014363456                                                          | 11/12/2014                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
| STNext                                                                                                                                                                                                                | WO2010115202                                                          | 09/12/2010                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | WO2016177343                                                          | 10/11/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        |              | A                                             |  |
| EPO                                                                                                                                                                                                                   | WO2017053722                                                          | 30/03/2017                                      | 1 a 10                                 | Resumen, Pág. 84, Ej. 3, Tabla 6, SEQ ID NO: 392, Pág. 196, Reivs. 1, 3 y 39                                                                                                                        |                                       |                                        |              | Y                                             |  |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP) Su M. J. <i>et al.</i> , (2016). Pancreatic cancer cell exosome-mediated macrophage reprogramming and the role of microRNAs 155 and 125b2 Transfection using |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                        |              |                                               |  |



Oficio N° 3103 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009694

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Nanoparticle delivery systems. <i>Nature</i> 6. Recuperado desde: <a href="https://www.nature.com/articles/srep30110">https://www.nature.com/articles/srep30110</a></p> <p>Zhang Y. <i>et al.</i>, (2016). Adipocyte-derived microvesicles from obese mice induce M1 macrophage phenotype through secreted miR-155. <i>Journal of Molecular Cell Biology</i>. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671445/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671445/</a></p> <p>Sau S. <i>et al.</i>, (2018). Multifunctional nanoparticles for cancer immunotherapy: A groundbreaking approach for reprogramming malfunctioned tumor environment. <i>Journal of Controlled Release</i>. 274. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391232/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391232/</a></p> <p>Aranda F. <i>et al.</i> (2014). Trial Watch: immunostimulatory monoclonal antibodies in cancers therapy. <i>Oncoimmunology</i> 3 (1). Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24701370/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24701370/</a></p> <p>Storz P. (2015). The crosstalk between acinar cells with <i>Kras</i> mutations and M1-polarized macrophages leads to initiation of pancreatic precancerous lesions. <i>Oncoimmunology</i> 4 (6). Recuperado desde: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485724/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485724/</a></p> <p>Nadada Y. <i>et al.</i> (2001). Antisense oligonucleotides specific to mutated K-ras genes inhibit invasiveness of human pancreatic cancer cells lines. <i>Pancreatology</i> 1 (4). Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12120210/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12120210/</a></p> |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>“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.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Fecha del reporte de búsqueda: 18/10/2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

