

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

Señores

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED,
KYOTO UNIVERSITY**

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE LAS CÉLULAS T GAMMA DELTA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2019/027697

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de julio de 2019.

PRIORIDADES: JP 2018-133727 13 de julio de 2018.
JP 2019-117891 25 de junio de 2019.

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 metodologías para la producción de las células $\gamma\delta$ T a partir de células madre. Además, existe una necesidad de proporcionar células $\gamma\delta$ T diferenciadas a partir de células madre, y una población de dichas células.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida, en donde dicha célula se deriva a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta$ T.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 29 de enero de 2021 según el Radicado N° NC2021/0001064.

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.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 21 no es patentable, toda vez que, hace referencia a un método para la prevención o el tratamiento de tumores, el cual comprende la administración de la célula de acuerdo con lo que se

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

reclama en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, o de la población de las células de acuerdo con lo que se reclama en la reivindicación 15.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 17, 19 y 20 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman una célula $\gamma\delta T$ derivada a partir de una célula madre pluripotente inducida, en donde dicha célula se deriva a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta T$ para usarse en la prevención o el tratamiento de tumores o para usarse en la elaboración de un agente preventivo, un agente terapéutico para tumores o un medicamento.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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 no define un método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ a partir de una célula madre pluripotente inducida en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona versada en la materia la implementación del método. En este sentido, no se indican las siguientes etapas técnicas: (i) un paso para establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta T$, tal como un monocito; (ii) un paso para diferenciar la célula madre pluripotente inducida establecida en el paso (1) en células progenitoras hematopoyéticas; (iii) un paso de diferenciar las células progenitoras hematopoyéticas en las células T positivas para CD3 sin el uso de las células alimentadoras; y (iv) un paso para la introducción de un ácido nucleico que codifica el αTCR y un ácido nucleico que codifica el βTCR ; un ácido nucleico que codifica el γTCR y un ácido nucleico que codifica el δTCR , y/o un ácido nucleico que codifica el CAR, cada uno de los cuales reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor, en el interior de la célula que se obtiene en cualquiera de los pasos (i) y (ii). Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del proceso reclamado con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción, en razón a que, reclama un método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ a partir de una célula madre pluripotente inducida, en términos muy generales sin ninguna etapa ni condición técnica que le permita a la persona normalmente versada en la materia la implementación de dicha metodología. En este sentido, la reivindicación abarca un sinnúmero de posibilidades de procesos que no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad para producir una célula $\gamma\delta T$. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las metodologías para producir una célula $\gamma\delta T$ desarrolladas de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 8 no es clara porque no define una célula $\gamma\delta T$ en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando que esta comprende (i) un ácido nucleico que codifica el αTCR y un ácido nucleico que codifica el βTCR , (ii) un ácido nucleico que codifica el γTCR y un ácido nucleico que codifica el δTCR , y/o (iii) un ácido nucleico que codifica el CAR, cada uno de los cuales reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor. Aunado a lo anterior, es indispensable que se indiquen las secuencias de nucleótidos o aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las cadenas alfa, beta, gamma y delta del TCR o el CAR teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción y en el listado de secuencias. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del producto reclamado con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante incorporar en la reivindicación independiente dichas características técnicas esenciales.
- La reivindicación 8 no presenta sustento en la descripción, en razón a que, reclama una célula $\gamma\delta T$ en términos muy generales sin ningún tipo de característica técnica esencial estructural y funcional. En este sentido, la reivindicación abarca un sinnúmero de células $\gamma\delta T$ que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los productos obtenidos de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 9 no es clara porque define una célula $\gamma\delta T$ en términos de su proceso de fabricación, pero un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo o inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere definirlo por las características técnicas que distinguen el producto.
- Las reivindicaciones 8 y 15 no son claras porque definen una célula $\gamma\delta T$ o una población de células $\gamma\delta T$ en términos de los resultados que se pretenden alcanzar con relación a la procedencia de dichas células, en razón a que mencionan que la célula es *“derivada a partir de una célula madre pluripotente inducida, en donde la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta T$ ”* y, que en la población de células *“no menos del 90 por ciento de todas las células son células $\gamma\delta T$, en donde la célula $\gamma\delta T$ es una célula diferenciada a partir de una célula madre pluripotente inducida derivada a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta T$ ”*. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

pertinentes y definir una célula γδT o una población de células γδT en términos de sus características técnicas esenciales.

- La reivindicación 15, no es clara porque la expresión “no menos” es imprecisa y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere sustituirla por un término preciso o un rango concreto.

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

5.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 10 - Radicado N° NC2021/0001064 el 29 de enero de 2021), no presenta evidencia técnica concreta y explícita de las siguientes invenciones: (i) un método para la producción de “cualquier” célula γδT a partir de “cualquier” célula madre pluripotente inducida, en donde la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de una célula diferente de una célula αβT; y (ii) “cualquier” célula γδT derivada a partir de “cualquier” célula madre pluripotente inducida, en donde la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de una célula diferente de una célula αβT. En este punto, se le aclara al solicitante que el capítulo descriptivo únicamente evidencia un método para la producción de la célula que expresa γδTCR a partir de una población de células suspendidas diferenciadas a partir de las células iPS (cepa Ff-I01S04: derivada a partir de las células mononucleares de sangre periférica de un individuo sano) proporcionada por el Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University (Ejemplo 1); el cultivo en expansión y evaluación de la función de las células iγδT empleando el anti-CD3 (UCHT1) para producir células γδT (células iγδT) derivadas a partir de las células iPS (cepa Ff-I01s04) (Ejemplos 3 y 4), y la generación de las células CAR/IL-15γδT anti-CD19 derivadas de la célula iPS que demostraron su efectividad antitumoral *in vivo* en células Nalm6 trasplantadas a ratones NOD/Shi-scid, IL-2RyKO (NOG) (Ejemplos 9 y 10).

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de julio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Watanabe D. <i>et al.</i> , <i>Stem Cells Translational Medicine</i> .	“The Generation of Human γδT Cell-Derived Induced Pluripotent Stem Cells from Whole Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture”	21 de noviembre de 2017
D2	WO2016/073755	“Gene modified immune effector cells and engineered cells for expansion of immune effector cells”	12 de mayo de 2016

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

D1¹ divulga un método simple y eficiente para generar células madre pluripotentes inducidas iPSCs a partir de células Vγ9Vδ2T humanas sin el uso de anticuerpos o multímeros de péptido-HLA, en donde se confirmó que la línea iPSCs podría volver a diferenciarse en el linaje hematopoyético (Resumen).

D2² divulga polipéptidos del receptor de antígeno quimérico (CAR) (y células efectoras inmunitarias que expresan los CAR) que comprenden secuencias de dominio bisagra modificadas. También se proporcionan células presentadoras de antígeno (APCS) modificadas que expresan transgenes que codifican el antígeno diana y el antígeno leucocitario humano (HLA) (Resumen).

7. 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.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0001064 del 29 de enero de 2021) refiere a: *“Un método para la producción de una célula γδT a partir de una célula madre pluripotente inducida, en donde la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de una célula diferente de una célula αβT”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Método para la producción de una célula γδT a partir de una célula madre pluripotente inducida	Método para producir células γδT a partir de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Fig. 2).
la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de una célula diferente de una célula αβT	Se inducen células madre pluripotentes (iPSCs) que alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD (γδT-iPSCs) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona una metodología eficiente y conveniente para generar células madre pluripotentes (iPSCs) que alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD (γδT-iPSC) sin clasificación celular. En particular, la metodología comprende estimular cultivos de células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) utilizando interleucina-2 y zoledronato para activar las células γδT. Mediante citometría de flujo se determina si las células γδT se activaban de manera dominante. La tinción conjunta de CD3 y TCR Vγ9 revela que después de 13 días de cultivo, una gran

¹Watanabe D. *et al.*, 2017. The Generation of Human γδT Cell-Derived Induced Pluripotent Stem Cells from Whole Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture. *Stem Cells Translational Medicine*. Vol: 7, Nr: 1, Page(s): 34 – 44. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164800/>.
²<https://patents.google.com/patent/WO2016073755A2/en?q=WO2016%2f073755>.

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

parte, pero no todas, de las células cultivadas eran células $\gamma\delta$ T con expresión de TCR $V\gamma 9$ (Fig. 1B); los porcentajes en tres experimentos independientes fueron 81,6%, 79,8% y 96,8%. Estos datos indican que se activaron con éxito las células $\gamma\delta$ T en todo el cultivo de PBMC. A continuación, se determina si la transfección del gen mediada por el virus Sendai en un cultivo completo de PBMC estimulado con Zol/IL-2 da como resultado la expresión del transgén de una manera dominante en las células $\gamma\delta$ T. En particular, se infecta el cultivo completo de PBMC estimulado con Zol/IL-2 con el vector SeV que expresa el gen de la proteína azul fluorescente (BFP) el día 4 y se analizaron las células el día 6. Se observa la expresión de BFP bajo microscopía de fluorescencia (Fig. 1C). También se indica que, en un experimento representativo, las proporciones de células CD3+/TCR $V\gamma 9$ + (células $\gamma\delta$ T), células CD3+/TCR $V\gamma 9$ - (células alfa/betaT) y células CD3-/TCR $V\gamma 9$ - (células B y monocitos) fueron del 32%, 63% y 5%, respectivamente, y las proporciones de células positivas para BFP en las células CD3+/TCR $V\gamma 9$ +, células CD3+/TCR $V\gamma 9$ y células CD3-/TCR $V\gamma 9$ - fueron 78,8%, 0,6% y 10,5%, respectivamente (Fig. 1D). En conclusión, se demuestra con éxito que una combinación de vectores de virus Sendai y la estimulación de Zol/IL-2 permite la transducción de genes dominantes de células $\gamma\delta$ T en cultivos completos de PBMC sin clasificación celular (Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4, 6 y 9 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 8 (NC2021/0001064 del 29 de enero de 2021) refiere a: *“Una célula $\gamma\delta$ T derivada a partir de una célula madre pluripotente inducida, en donde la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta$ T”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una célula $\gamma\delta$ T derivada a partir de una célula madre pluripotente inducida	Células $\gamma\delta$ T derivadas de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Fig. 2).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 8 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona células $\gamma\delta$ T derivadas de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) las cuales fueron transfectadas con el vector del virus Sendai que resulta en la expresión dominante de genes exógenos en las células $\gamma\delta$ T (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Fig. 2).

Las reivindicaciones dependientes 10 a 12 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. 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 5 (NC2021/0001064 del 29 de enero de 2021) refiere a: *“El método de acuerdo con lo que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, el cual comprende un paso para la introducción de: (i) un ácido nucleico que codifica el α TCR y un ácido nucleico que codifica el β TCR, (ii) un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica el δ TCR, y/o*

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

(iii)un ácido nucleico que codifica el CAR, cada uno de los cuales reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor, en el interior de la célula que se obtiene en cualquiera de los pasos (1) y (2)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Reiv. 5 modalidad de Reiv. 1)	D1	D2
Método para la producción de una célula γδT a partir de una célula madre pluripotente inducida	Método para producir células γδT a partir de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Fig. 2).	No registra
la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de una célula diferente de una célula αβT	Se inducen células madre pluripotentes (iPSCs) que alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD (γδT-iPSCs) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).	No registra
introducción de: (i) un ácido nucleico que codifica el αTCR y un ácido nucleico que codifica el βTCR, (ii) un ácido nucleico que codifica el γTCR y un ácido nucleico que codifica el δTCR, y/o (iii)un ácido nucleico que codifica el CAR, cada uno de los cuales reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor.	No registra	Constructo CAR que se puede transducir a una célula efectora inmunitaria. Estas células efectoras expresan un receptor de células T quimérico (CAR) que se une a un epítipo del antígeno diana en complejo con el HLA expresado en las células presentadoras de antígeno (APC) (Pagina 11, Párr. [0038]).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que divulga una metodología eficiente y conveniente para generar células madre pluripotentes (iPSCs) que alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD (γδT-iPSC) sin clasificación celular. En particular, la metodología comprende estimular cultivos de células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) utilizando interleucina-2 y zoledronato para activar las células γδT. Mediante citometría de flujo se determina si las células γδT se activaban de manera dominante. La tinción conjunta de CD3 y TCR Vγ9 revela que después de 13 días de cultivo, una gran parte, pero no todas, de las células cultivadas eran células γδT con expresión de TCR Vγ9 (Fig. 1B); los porcentajes en tres experimentos independientes fueron 81,6%, 79,8% y 96,8%. Estos datos indican que se activaron con éxito las células γδT en todo el cultivo de PBMC. A continuación, se determina si la transfección del gen mediada por el virus Sendai en un cultivo completo de PBMC estimulado con Zol/IL-2 da como resultado la expresión del transgén de una manera dominante en las células γδT. En particular, se infecta el cultivo completo de PBMC estimulado con Zol/IL-2 con el vector SeV que expresa el gen de la proteína azul fluorescente (BFP) el día 4 y se analizaron las células el día 6. Se observa la expresión de BFP bajo microscopía de fluorescencia (Fig. 1C). También se indica que, en un experimento representativo, las proporciones de células CD3+/TCR Vγ9+ (células γδT), células CD3+/TCR Vγ9- (células alfa/betaT) y células CD3-/TCR Vγ9- (células B y monocitos) fueron del 32%, 63% y 5%. respectivamente, y las



Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

proporciones de células positivas para BFP en las células CD3+/TCR V γ 9+, células CD3+/TCR V γ 9 y células CD3-/TCR V γ 9- fueron 78,8%, 0,6% y 10,5%, respectivamente (Fig. 1D). En conclusión, se demuestra con éxito que una combinación de vectores de virus Sendai y la estimulación de Zol/IL-2 permite la transducción de genes dominantes de células $\gamma\delta$ T en cultivos completos de PBMC sin clasificación celular (Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 5 y el método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida divulgado en D1, consiste en que en la célula $\gamma\delta$ T producida por el método de la invención se introduce (i) un ácido nucleico que codifica el α TCR y un ácido nucleico que codifica el β TCR, (ii) un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica el δ TCR, y/o (iii) un ácido nucleico que codifica el CAR.

No hay evidencia de que el incluir específicamente dichas diferencias, genere algún tipo de efecto técnico, dado que la reivindicación no define un método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona versada en la materia la implementación del método. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, el incluir una célula T transfectada que comprenda un ácido nucleico que codifica el α TCR y un ácido nucleico que codifica el β TCR; un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica el δ TCR y/o un ácido nucleico que codifica el CAR para reconocer y enlazarse a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor, ya está divulgado en D2 que se refiere a un constructo CAR que se puede transducir a una célula efectora inmunitaria. Estas células efectoras expresan un receptor de células T quimérico (CAR) que se une a un epítipo del antígeno diana en complejo con el HLA expresado en las células presentadoras de antígeno (APC). El CAR puede comprender dominios variables de anticuerpos que se unen a un epítipo del antígeno objetivo en un complejo con el HLA expresado en las APC modificadas. En ciertos aspectos, las APC son células T o progenitores de células T. En aspectos específicos, las células T o los progenitores de células T se derivan de células madre pluripotentes inducidas, células madre embrionarias o células madre hematopoyéticas. Además, en algunos aspectos, las APC se pueden transfectar por medio de la electroporación de transgenes que codifican ADN para generar APC manipuladas. En otros aspectos, las APC se pueden transducir usando un vector viral empleando un ácido nucleico que codifica una citocina Cy unida a la membrana tal como la proteína de fusión IL-15-iL-15Ra (Páginas 11 y 12, Párr. [0038 - 0042]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para transducir una célula inmunitaria con un ácido nucleico que codifica un CAR que reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado a tumor del D2 en el método para producir células $\gamma\delta$ T a partir de un

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 7, 13 a 16 y 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 5, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Watanabe D. <i>et al.</i> , <i>Stem Cells Translational Medicine</i> .	1 a 4, 6, 8 a 12	Novedad
		5, 7, 13 a 16 y 18	Nivel inventivo
D2	WO2016/073755	5, 7, 13 a 16 y 18	Nivel inventivo

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° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0001064		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2019/027697		12 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 13/07/2018				Prioridad X			Presentación		
Solicitante									
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, KYOTO UNIVERSITY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	17, 19 y 20	Art. 15	-	Art. 20	21	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 16 y 18
Palabras clave utilizadas	γδ T cells, method for producing γδ T cells, obtained by inducing pluripotent stem cells, expressing chimeric antigen receptor (CAR).
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 5/0783, C12N 5/10

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2017/0008329	13/10/2015	-	-	A
	NC2018/0010808	09/10/2018	-	-	A
	NC2019/0006926	27/06/2019	-	-	A
	NC2020/0000357	14/01/2020	-	-	A
	NC2020/0010956	05/10/2020	-	-	A
ISA/JP	JP2010017134	28/01/2010	-	-	A
	WO2014165707	09/10/2014	-	-	A
	WO2017075389	04/05/2017	-	-	A
	Watanabe D. et al., <i>Stem Cells Translational Medicine</i> .	21/11/2017	1 a 4, 6, 8 a 12 5, 7, 13 a 16 y 18	(Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).	X
	Themeli M. et al., <i>Nature Biotechnology</i> .	11/08/2013	-	-	A
	WO2017075389	04/05/2017	-	-	A
EPO	US2010009447	14/01/2010	-	-	A
	Chang Chia-Wei et al., PLoS ONE.	14/05/2014	-	-	A
	WO2016073755	12/05/2016	5, 7, 13 a 16 y 18	(Páginas 11 y 12, Párr. [0038 - 0042]).	Y

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)

Watanabe D. et al., 2017. The Generation of Human γδT Cell-Derived Induced Pluripotent Stem Cells from Whole Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture. *Stem Cells Translational Medicine*. Vol: 7, Nr: 1, Page(s): 34 – 44.

Oficio N° 6466 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

	Themeli M. <i>et al.</i>, 2013. Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy. <i>Nature Biotechnology</i>. Vol: 31, Nr: 10, Page(s): 928 – 933. Chang Chia-Wei <i>et al.</i>, Broad T-Cell Receptor Repertoire in T-Lymphocytes Derived from Human Induced Pluripotent Stem CellsPLoS ONE. Vol: 9, Nr: 5, Page(s): e97335.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (01/04/2023)	

