

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

Señores
INSTIL BIO (UK) LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “RECEPTORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO QUIMÉRICO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/GB2019/051745

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de junio de 2019.

PRIORIDAD: GB 1810181.6 21 de junio de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 8 de noviembre de 2021 bajo el número NC2021/0015056, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de células T u otros linfocitos diseñados para expresar receptores de factores de crecimiento quiméricos como receptores de fusión de trombopoyetina.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una célula T o NK modificada, en la que la célula T o NK modificada comprende un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende: (i) un dominio extracelular (EC); (ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y (iii) un primer dominio intracelular (IC); y, (iv) un segundo dominio intracelular.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 8 de noviembre de 2021 bajo el número de radicado NC2021/0015056.

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.

Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “UNA CÉLULA T O NK MODIFICADA QUE COMPRENDE UN RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE QUIMÉRICO (CRGFR) DICHO CRGFR COMPRENDE: (I) UN DOMINIO EXTRACELULAR (EC); (II) UN DOMINIO TRANSMEMBRANA (TM) DE TROMBOPOYETINA; Y (III) UN PRIMER DOMINIO INTRACELULAR (IC); Y, (IV) UN SEGUNDO DOMINIO INTRACELULAR (IC)”.

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,

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. 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.

Las reivindicaciones 1 y 20 no son claras ni tienen sustento porque mencionan “Una célula T o NK modificada, en la que la célula T o NK modificada comprende un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende: (i) un dominio extracelular (EC); (ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y (iii) un primer dominio intracelular (IC); y, (iv) un segundo dominio intracelular” o “Un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR) que comprende: (...)”, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, además, el segundo dominio intracelular también sería (IC). Se sugiere caracterizar cada parte del CrGFR relacionando su función, es decir, a lo cual se une, mencionar el tipo de receptor, cada dominio relacionado con TpoR, a modo de ejemplo; dominio extracelular de TpoR, receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), donde el segundo dominio IC es CD40 o IL2ry formando TpoR.CD40 o TpoR.IL2ry su respectiva fusión en el extremo N o en el extremo C con el respectivo dominio y las SEQ ID NO de cada parte o del CrGFR completo según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 1 y 20 no son claras porque mencionan “(ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y (iii) un primer dominio intracelular (IC); y, (iv) un segundo dominio intracelular”. Se sugiere eliminar “y” relacionado entre el numeral ii) y el iii).

La reivindicación 2 no es clara porque menciona “en la que la unión de un ligando al CrGFR induce la proliferación de las células T o NK”, lo cual es considerado un resultado a alcanzar y no define el objeto de la invención. Se sugiere caracterizar la célula T modificada tanto funcionalmente como estructuralmente por las partes específicas que comprende.

El objeto de las reivindicaciones 6 y 8 no es claro ni tiene sustento porque menciona “un dominio EC truncado, ii) un dominio EC c-mpl truncado”, “un dominio IC truncado del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl)”, lo cual genera un sinnúmero de

Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

posibilidades aun no exploradas por el solicitante. Además, no se evidencia que el truncamiento sea el objeto de la invención. Se sugiere hacer las respectivas modificaciones según lo divulgado en la descripción.

El objeto de las reivindicaciones 1 a 31 no es claro, conciso ni tiene sustento porque menciona una célula T modificada que comprende receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende: (i) un dominio extracelular (EC); (ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y (iii) un primer dominio intracelular (IC); y, (iv) un segundo dominio intracelular o el CrGFR, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante. Se sugiere hacer una razonable generalización de lo desarrollado y probado por el solicitante.

Las reivindicaciones 2 a 5, 16 y 17 no son claras porque mencionan que *“la unión por trombopoyetina o un agonista del receptor de trombopoyetina humana induce la proliferación y/o supervivencia celular”, “se une a Eltrombopag”, “en la que el agonista del receptor de trombopoyetina se selecciona de Eltrombopag y Romiplostim”,* lo cual es considerado un resultado a alcanzar. Se sugiere caracterizar el CrGFR estructuralmente lo cual permite dicha unión.

Las reivindicaciones 10, 11, 13, 14, 25, 26, 28, 29 no son claras ni tienen sustento porque mencionan porcentajes de identidad lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Adicionalmente, se evidencia un sinnúmero de posibilidades que aún no han sido exploradas en la invención. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad.

La reivindicación 32 no es clara porque menciona *“Una secuencia de ácido nucleico que codifica el CrGFR como se define en cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30”,* por lo tanto, no es posible determinar el alcance de la materia reclamada, dado que, en las reivindicaciones de las cuales depende tampoco hay claridad de la materia que se pretende proteger, lo cual no permite distinguir la materia del estado de la técnica. Se sugiere reclamar las secuencias de ácido nucleico SEQ ID NO que codifican el CrGFR.

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

4.3. 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. Toda vez que, se reclama *“Una célula T o NK modificada, en la que la célula T o NK modificada comprende un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende: (i) un dominio extracelular (EC); (ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y (iii) un primer dominio intracelular (IC); y, (iv) un segundo dominio intracelular”,* lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, dado que, el CrGFR podría tener cualquier i) un dominio extracelular (EC); (ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y (iii) un primer dominio intracelular (IC); y, (iv) un segundo dominio intracelular, los cuales podrían no tener ningún efecto. Como el mismo solicitante lo enseña *“Sin embargo, los intentos de modificar el receptor no siempre fueron sencillos. Por ejemplo, las fusiones entre el dominio TpoR Ec y el dominio GeSF IC no se expresaron en la superficie celular. Además, las fusiones del receptor de prolactina no parecían ser completamente estables en la superficie. Además, sentimos que podríamos mejorar la capacidad de señalización de los receptores basados en TpoR en las células T al incluir componentes de señalización que activan a JAK3, una molécula de señalización involucrada en la señalización de IL-2 pero no en la señalización de TpoR*

Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

y, por lo tanto, es más probable que impulse la IL-2 como señales en células diseñadas. Por lo tanto, nos propusimos generar receptores de fusión en los que se fusionaran dominios adicionales directamente al extremo C del dominio TpoR IC. Primero generamos una fusión entre TpoR y el dominio de señalización IL2rβ. Los intentos anteriores de generar fusiones entre TpoR e IL2rβ mediante la eliminación completa del dominio intracelular de TpoR dieron como resultado receptores que no se expresaban suficientemente bien. Por lo tanto, adoptamos un enfoque alternativo en el que un dominio de señalización TpoRIL2rβ híbrido se creó mediante el cual la región de señalización IL2rβ se fusionó en el extremo N o extremo C con el dominio de señalización TpoR. A continuación, generamos receptores donde el dominio citoplásmico de TIAF1, TLR1, CD150, IL2rγ, CD40, LMP1 e ITAM1 de eD3ζ se fusionaron del extremo C con el dominio de señalización TpoR”, por lo tanto, es claro que la persona versada en la materia tendría una carga excesiva entre prueba y error para poder reproducir la invención si se reclama cualquier dominio extracelular (EC), cualquier dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina, cualquier primer dominio intracelular (IC), y cualquier segundo dominio intracelular. Adicionalmente, como el mismo solicitante lo menciona “El dominio TpoR IC puede estar truncado hasta en 79 aminoácidos en el extremo C-terminal. Se ha demostrado que los truncamientos por encima de esto anulan completamente la actividad de TpoR (Gurney et al. PNAS 1995)”, por lo tanto, no es posible reproducir la invención cuando se reclama cualquier dominio EC truncado.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

4.4. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención, se indica que estos deberán ser presentados con nitidez elaborados siguiendo las reglas del dibujo técnico con trazos de color negro, numerados individual y consecutivamente, y, además, en castellano cada eje y su respectiva referencia.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de junio 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	WO2017103596	“Cells expressing recombinant growth factor receptors”	22 de junio de 2017
D2	Nishimura, C.D, et al. Blood.	“c-MPL provides tumor-targeted T-cell receptor-transgenic T cells with costimulation and cytokine signals”	27 de octubre de 2017

Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

D1¹ divulga una célula T o NK modificada que comprende un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR) que comprende:(i) un dominio extracelular (EC);(ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y (iii) un primer dominio intracelular (IC) para terapia celular adoptiva (Reivs. 1 a 16).

D2² divulga células T transgénicas c-MPL dirigidas a tumores con coestimulación y señales de citoquinas (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 (NC2021/0015056 del 8 de noviembre de 2021) refiere a: *“Una célula T o NK modificada, en la que la célula T o NK modificada comprende un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR) (...)”*. 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 célula T o NK modificada, que comprende	Una célula T o NK modificada, que comprende (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	Células T modificadas (Págs. 2739 y 2740)
un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende:	un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende: (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	Receptor de células T (TCR) (Págs. 2739 y 2740)
(i) un dominio extracelular (EC)	un dominio extracelular (EC), c-MPL o un EC truncado (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	c-MPL (Págs. 2739 y 2740)
(ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina	un dominio transmembrana de trombopoyetina (TPO) (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	Transmembrana de trombopoyetina (TPO) (Págs. 2739 y 2740)
(iii) un primer dominio intracelular (IC) y	un primer dominio intracelular (IC); c-mpl, G-CSF o GM-CSF (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	Moléculas coestimuladoras (CD28), receptores de citoquina (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), receptor c-MPL. (Págs. 2739 y 2740)
(iv) un segundo dominio intracelular	No menciona	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una célula T o NK modificada que comprende un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), donde el CrGFR comprende: i) un dominio extracelular (EC) comprende el dominio EC de c-mpl (trombopoyetina) humana, o el dominio EC comprende uno o más de i) un dominio EC truncado, ii) un dominio EC c-mpl truncado, iii) un dominio que se une a un antígeno asociado al tumor, iv) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a un antígeno asociado al tumor; y v) un marcador de selección; ii) un dominio transmembrana (TM) de

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017103596>

²Nishimura, C.D, *et al.* (2017). c-MPL provides tumor-targeted T-cell receptor-transgenic T cells with costimulation and cytokine signals. *Blood*.130(25): 2739–2749. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746163/>



Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

trombopoyetina; y iii) un dominio intracelular (IC) del receptor del factor de crecimiento se selecciona de receptor de hormona de crecimiento humana, receptor de prolactina humana, receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), receptor de G-CSF, receptor de GM-CSF. En la que la unión del ligando a la CrGFR induce la proliferación de la célula T o NK modificada para terapia celular adoptiva o para el tratamiento de cáncer (Reivs. 1 a 16, 24 y 25).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la célula T o NK modificada divulgada en D1, consiste en que el CrGFR de la solicitud comprende un segundo dominio intracelular.

No hay evidencia de que el incluir específicamente otro dominio intracelular proporcione una célula T o NK con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el rGFR está diseñado de tal manera que la unión del ligando del receptor al rGFR da como resultado la activación del receptor y la señalización de crecimiento a la célula para inducir la proliferación y/o la supervivencia. El rGFR puede comprender el dominio TM que se muestra en SEQ ID No: 3 (también denominado aquí como TpoR o dominio TM c-mpl humano) o un derivado o variante del mismo que mantiene la señalización y la proliferación celular en respuesta a la unión del ligando (Pág. 5) empleado en la terapia celular adoptiva (ACT) ya había sido previsto en dicho documento (Reivs. 1 a 16, 24 y 25). Ahora bien, no es posible atribuir ningún efecto técnico a cualquier célula T modificada que comprenda un CrGFR que comprenda cualquier dominio extracelular (EC), cualquier dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina, cualquier primer dominio intracelular (IC), y cualquier segundo dominio intracelular. Además, no hay evidencia por medio de pruebas técnicas que el incluir un segundo dominio IC tenga algún efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la célula T modificada o NK conocida en D1 con el fin de proporcionar otra célula T modificada alternativa?

Sin embargo, el incluir un dominio para la señalización, ya está divulgado en D2 que se refiere a moléculas coestimuladoras (CD28), receptores de citoquina (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), receptor c-MPL para la coestimulación y la señalización, donde se modifica la célula T para expresar c-MPL y el receptor de trombopoyetina (TPO). La señalización de c-MPL activa vías compartidas con la señalización de receptores de citoquinas y coestimuladores. También, las células se expanden y proliferan en respuesta a la TPO y persisten más tiempo después de la transferencia adoptiva. La señalización también permite la destrucción secuencias de células tumorales, mejora la formación de la sinapsis inmunitaria (Págs. 2739 a 2748).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir dominios de señalización, como c-MPL, citoquinas o coestimuladores (CD28) del D2 en la célula T o NK modificada de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la célula T o célula NK modificada puede seleccionarse de un Linfocito Infiltrante de Tumor (TIL) una Célula Reguladora T (Treg) o una célula T primaria, además, puede comprender un receptor de célula T recombinante (TCR) y/o Receptor de Antígeno Quimérico (CAR). Asimismo, se divulga que dicha célula se une a Eltrombopag o Romiplostim. Por otra parte, se mencionan métodos de expansión *in vitro*, métodos para fabricar dicha célula T modificada y composiciones que comprenden la célula T modificada o célula NK modificada (Reivs. 1 a 32, Pág.1).

Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

Las reivindicaciones dependientes 2 a 19, 35 a 37 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la célula T modificada o célula NK modificada de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de 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 20 (NC2021/0015056 del 8 de noviembre de 2021) refiere a: “Un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR) (...)”. 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
Un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende:	Un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende: (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	Receptor de células T (TCR) (Págs. 2739 y 2740)
(i) un dominio extracelular (EC)	un dominio extracelular (EC), c-MPL o un EC truncado (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	c-MPL (Págs. 2739 y 2740)
(ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina	un dominio transmembrana de trombopoyetina (TPO) (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	Transmembrana de trombopoyetina (TPO) (Págs. 2739 y 2740)
(iii) un primer dominio intracelular (IC) y	un primer dominio intracelular (IC); c-mpl, G-CSF o GM-CSF (Reivs. 1 a 16, 24 y 25)	Moléculas coestimuladoras (CD28), receptores de citoquina (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), receptor c-MPL. (Págs. 2739 y 2740)
(iv) un segundo dominio intracelular	No menciona	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 20, ya que divulga un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), donde el CrGFR comprende: i) un dominio extracelular (EC) comprende el dominio EC de c-mpl (trombopoyetina) humana, o el dominio EC comprende uno o más de i) un dominio EC truncado, ii) un dominio EC c-mpl truncado, iii) un dominio que se une a un antígeno asociado al tumor, iv) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a un antígeno asociado al tumor; y v) un marcador de selección; ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y iii) un dominio intracelular (IC) del receptor del factor de crecimiento se selecciona de receptor de hormona de crecimiento humana, receptor de prolactina humana, receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), receptor de G-CSF, receptor de GM-CSF. En la que la unión del ligando a la CrGFR induce la proliferación de la célula T o NK modificada para terapia celular adoptiva o para el tratamiento de cáncer (Reivs. 1 a 16, 24 y 25).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 20 y el CrGFR divulgado en D1, consiste en que el CrGFR de la solicitud comprende un segundo dominio intracelular.

No hay evidencia de que el incluir específicamente otro dominio intracelular proporcione un CrGFR con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el rGFR está diseñado de tal manera que la unión del ligando del receptor al rGFR da como resultado la activación del receptor y la señalización de crecimiento a la célula para inducir la proliferación y/o la supervivencia. El rGFR puede comprender el dominio TM que se muestra en SEQ ID No: 3 (también denominado aquí como TpoR o dominio TM c-mpl humano) o un derivado o variante del mismo que mantiene la señalización y la proliferación celular en respuesta a la unión del ligando (Pág. 5) empleado en la terapia celular adoptiva (ACT) ya había sido previsto en dicho documento (Reivs. 1 a 16, 24 y 25). Ahora bien, no es posible atribuir ningún efecto técnico a



Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

cualquier CrGFR que comprenda cualquier dominio extracelular (EC), cualquier dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina, cualquier primer dominio intracelular (IC), y cualquier segundo dominio intracelular. Además, no hay evidencia por medio de pruebas técnicas que el incluir un segundo dominio IC tenga algún efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el CrGFR conocido en D1 con el fin de proporcionar otro CrGFR alternativo?

Sin embargo, el incluir un dominio para la señalización, ya está divulgado en D2 que se refiere a moléculas coestimuladoras (CD28), receptores de citoquina (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), receptor c-MPL para la coestimulación y la señalización, donde se modifica la célula T para expresar c-MPL y el receptor de trombopoyetina (TPO). La señalización de c-MPL activa vías compartidas con la señalización de receptores de citoquinas y coestimuladores. También, las células se expanden y proliferan en respuesta a la TPO y persisten más tiempo después de la transferencia adoptiva. La señalización también permite la destrucción secuencias de células tumorales, mejora la formación de la sinapsis inmunitaria (Págs. 2739 a 2748).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir dominios de señalización, como c-MPL, citoquinas o coestimuladores (CD28) del D2 en el CrGFR de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 20. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la célula T o célula NK modificada puede seleccionarse de de un Linfocito Infiltrante de Tumor (TIL) una Célula Reguladora T (Treg) o una célula T primaria, además, puede comprender un receptor de célula T recombinante (TCR) y/o Receptor de Antígeno Quimérico (CAR). Asimismo, se divulga que dicha célula se une a Eltrombopag o Romiplostim generando proliferación. Por otra parte, se mencionan métodos de expansión *in vitro* y composiciones que comprenden la célula T modificada o célula NK modificada (Reivs. 1 a 32, Pág.1).

Las reivindicaciones dependientes 21 a 37 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al CrGFR de la reivindicación 20, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017103596	1 a 37	Nivel inventivo
D2	Nishimura, C.D, <i>et al.</i> <i>Blood.</i>	1 a 37	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

Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

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° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016052		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/GB2019/051745		21 de junio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
21/06/2018				x					
Solicitante									
INSTIL BIO (UK) LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA

Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 37
Palabras clave utilizadas	CrGFR, rGFR, T or NK cell, ecombinant growth factor receptor, extracellular (EC) domain, thrombopoietin receptor transmembrane (TM) domain, growth factor receptor intracellular (IC) domain, human thrombopoietin receptor (c-mpl), G-CSF, GM-CSF, TPO, Eltrombopag, seq id no: 15 a 28.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/72, C12N 5/0783

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⁾
IP5/ISA/EPO	WO2014047572	13/02/2014	-	-	A
	WO2017103596	22/06/2017	1 a 37	Reivindicaciones 1 a 32	Y
	Kawahara M, <i>et al.</i>	01/11/2012	-	-	A
	Drachman J, <i>et al.</i>	28/06/2002	-	-	A
	Nishimura C.D, <i>et al.</i>	27/10/2017	1 a 37	Págs. 2739 a 2748	Y
Google academic	Babon, J, <i>et al.</i>	15/08/2014	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.
O
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.

Nishimura, C.D, *et al.* (2017). c-MPL provides tumor-targeted T-cell receptor-transgenic T cells with costimulation and cytokine signals. *Blood*.130(25): 2739–2749.Recuperado desde : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746163/>
Babon, J, *et al.* (2014). The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*; 462(1): 1–13. Recuperado desde: doi:10.1042/BJ20140712.
Drachman J, *et al.* (2002). Studies with chimeric Mpl/JAK2 receptors indicate that both JAK2 and the membrane-proximal domain of Mpl are required for cellular proliferation. *J Biol Chem*;277(26):23544-53. Recuperado desde: doi: 10.1074/jbc.M201120200

⁽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.

“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



Oficio N° 10352 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016052

“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.	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: (08/06/2023)	

