

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14120 de 23 de agosto 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”

NÚMERO 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 17 de julio de 2023 bajo el número NC2023/0009504, 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 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.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 17 de julio de 2023 bajo el número NC2023/0009504.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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. (...)"

Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

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 una célula mononuclear diferente de una célula $\alpha\beta T$ (monocito); y (ii) un paso para la introducción de 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 una célula progenitora hematopoyética. 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.
- 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 mencionar las etapas y condiciones técnicas puntuales que le permitan 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 1 no es clara porque se menciona en la etapa 2-2 la referencia a las “células alimentadoras”, que es una expresión imprecisa y ambigua que no permite establecer a que tipo de células particulares se refiere. Se le sugiere al solicitante indicar cuales son las células alimentadoras específicas que no se utilizan el método para la producción de células $\gamma\delta T$ de la invención.
- La reivindicación 7 no es clara porque no define una población de células $\gamma\delta T$ 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. Por otro lado, se está definiendo la población de células $\gamma\delta T$ en términos de los resultados que se pretenden alcanzar, que dan cuenta de la proporción de dichas células, en razón a que se indica “en donde 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 consiguiente, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que

Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante incorporar en la reivindicación independiente dichas características técnicas esenciales.

- La reivindicación 7 no presenta sustento en la descripción, en razón a que, reclama una población de células $\gamma\delta T$ 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 7 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.
- La reivindicación 7 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.

4.2. 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 $\gamma\delta T$ a partir de “cualquier” célula madre pluripotente inducida, en donde la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de “cualquier” célula diferente de una célula $\alpha\beta T$; y (ii) “cualquier” población de células $\gamma\delta T$ derivada a partir de “cualquier” célula madre pluripotente inducida, en donde la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de “cualquier” célula diferente de una célula $\alpha\beta T$. En este punto, se le aclara al solicitante que el capítulo descriptivo únicamente evidencia un método para la producción de la célula que expresa $\gamma\delta TCR$ 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 $i\gamma\delta T$ empleando el anti-CD3 (UCHT1) para producir células $\gamma\delta T$ (células $i\gamma\delta T$) derivadas a partir de las células iPS (cepa Ff-I01s04) (Ejemplos 3 y 4), y la generación de las células CAR/IL-15 $\gamma\delta T$ anti-CD19 derivadas de la célula iPS que demostraron su efectividad antitumoral *in vivo* en células Nalm6 trasplantadas a ratones NOD/Shi-scid, IL-2R γ KO (NOG) (Ejemplos 9 y 10).

5. 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.

Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

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 $\gamma\delta$ T 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

D1¹ divulga un método simple y eficiente para generar células madre pluripotentes inducidas iPSCs a partir de células V γ 9V δ 2T 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).

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. 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 (NC2023/0009504 del 17 de julio de 2023) refiere a: *“Un método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T 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, en donde el método comprende los siguientes pasos: (1) un paso para establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta$ T, y (2-1) un paso para diferenciar la célula madre pluripotente inducida establecida en el paso (1) en una célula progenitora hematopoyética, y (2-2) un paso de diferenciar la célula progenitora hematopoyética establecida en el paso (2-1) en una célula T positiva para CD3 sin el uso de las células alimentadoras”*. 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 $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida	Método para producir células $\gamma\delta$ T a partir de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Fig. 2).

¹Watanabe D. *et al.*, 2017. The Generation of Human $\gamma\delta$ T 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° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

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).
un paso para diferenciar la célula madre pluripotente inducida establecida en el paso (1) en una célula progenitora hematopoyética, y	Diferenciación de células madre pluripotentes (iPSCs) en células progenitoras hematopoyéticas (Página 37, Col. Izq. Párr. 6).
un paso de diferenciar la célula progenitora hematopoyética establecida en una célula T positiva para CD3 sin el uso de las células alimentadoras.	Diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas en células CD3+/TCR Vγ9+ (células γδT) (Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2). Cultivo de células madre pluripotentes (iPSCs) sin el uso de las células alimentadoras tal y como lo describe Nakagawa M. <i>et al.</i> , 2015 ³). (Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).

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

Adicionalmente D1 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 proporciones de células positivas para BFP en las células CD3+/TCR Vγ9+, células CD3+/TCR Vγ9 y células CD3-/TCR Vγ9- 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 γδT 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).

Por otro lado, D1 menciona que las células madre pluripotentes (iPSCs) se cultivaron de acuerdo con el método descrito por Nakagawa M. *et al.*, 2015, en el cual se desarrollaron condiciones de cultivo libre de células alimentadoras (Ft) y libre de xeno (Xf) (Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).

³Nakagawa M. *et al.*, 2015³. A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. Sci Rep;4: 3594. Recuperado desde: <https://www.nature.com/articles/srep03594>.



Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 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 7 (NC2023/0009504 del 17 de julio de 2023) refiere a: *“Una población de células en donde 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 $\alpha\beta T$ y producida por el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Población de células $\gamma\delta T$, en donde la célula $\gamma\delta T$ es una célula diferenciada 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 7 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 8 y 9 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. 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 4 (NC2023/0009504 del 17 de julio de 2023) refiere a: *“El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual comprende un paso para la introducción de: (i) un ácido nucleico que codifica el γTCR y un ácido nucleico que codifica el δTCR , y/o (ii) 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), (2-1) y (2-2)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Reiv. 4 modalidad de Reiv. 1)	D1	D2
Método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ a partir de una célula madre pluripotente inducida	Método para producir células $\gamma\delta T$ 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 $\alpha\beta T$	Se inducen células madre pluripotentes (iPSCs) que alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD ($\gamma\delta T$ -iPSCs) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).	No registra
un paso para diferenciar la célula madre pluripotente inducida establecida en el paso (1) en una	Diferenciación de células madre pluripotentes (iPSCs) en células progenitoras hematopoyéticas	No registra



Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

célula progenitora hematopoyética, y	(Página 37, Col. Izq. Párr. 6).	
un paso de diferenciar la célula progenitora hematopoyética establecida en una célula T positiva para CD3 sin el uso de las células alimentadoras.	Diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas en células CD3+/TCR Vγ9+ (células γδT) (Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2). Cultivo de células madre pluripotentes (iPSCs) sin el uso de las células alimentadoras tal y como lo describe Nakagawa M. <i>et al.</i> , 2015 ⁴). (Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).	No registra
introducción de: (i) un ácido nucleico que codifica el γTCR y un ácido nucleico que codifica el δTCR, y/o (ii) 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 4, 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 proporciones de células positivas para BFP en las células CD3+/TCR Vγ9+, células CD3+/TCR Vγ9 y células CD3-/TCR Vγ9- 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 γδT 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).

Por otro lado, D1 menciona que las células madre pluripotentes (iPSCs) se cultivaron de

4Nakagawa M. *et al.*, 2015⁴. A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. Sci Rep;4: 3594. Recuperado desde: <https://www.nature.com/articles/srep03594>.
Página 7 de 14

Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

acuerdo con el método descrito por Nakagawa M. *et al.*, 2015, en el cual se desarrollaron condiciones de cultivo libre de células alimentadoras (Ft) y libre de xeno (Xf) (Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 4 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 un ácido nucleico que codifica el γTCR y un ácido nucleico que codifica el δTCR , y/o 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 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 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 cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 5 y 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 4, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Watanabe D. et al., Stem Cells Translational Medicine.	1 a 3, 7 a 9	Novedad
		4 a 6	Nivel inventivo
D2	WO2016/073755	4 a 6	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2023/0009504 del 17 de julio de 2023) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“Adicionalmente, la persona que examinó sugiere incluir en la actual reivindicación 1 las características técnicas de la invención que son recitadas en las antiguas reivindicaciones 3 a 5.*

Sin embargo, respetuosamente disiento de esta sugerencia debido a que la actual reivindicación 1 ya incluye las características técnicas esenciales que son necesarias para distinguir la presente invención de las divulgaciones del arte previo citado por la persona que examinó. En este sentido, quisiera señalar que, de acuerdo con la Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente, en primer lugar, las reivindicaciones no necesitan referirse a (...).

A este respecto, deseo llamar la atención de la persona que examina al capítulo reivindicatorio modificado, en donde la actual reivindicación 1 ahora recita los pasos 1 a (2-2).

De esta manera, la actual reivindicación 1 corresponde a una razonable generalización de la materia que se encuentra desarrollada en el capítulo descriptivo. Así, considero que esta objeción es superada”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el método para la producción de una célula γδT a partir de una célula madre pluripotente inducida no se encuentra definido 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, esta Oficina le reitera al solicitante que se deben incluir en la reivindicación independiente las siguientes consideraciones técnicas: (i) en la etapa (1) se debe indicar que la célula diferente de una; y (ii) se debe incluir la etapa relacionada con la introducción de 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 una célula progenitora hematopoyética. Considerando lo anterior, esta Oficina le recuerda al solicitante que según lo establecido Art. 30 D486, en una reivindicación independiente de proceso se debe determinar sin ambigüedad hasta donde llegan los derechos del titular de la patente y, en consecuencia, esta debe ser clara por sí misma sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante defina sin ambigüedad todas las características técnicas esenciales del método para la producción de una célula γδT a partir de una célula madre pluripotente inducida reclamado en la presente invención, lo anterior con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Por estas razones, esta Oficina



Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

reitera la falta de claridad y sustento para el producto reclamado en la reivindicación independiente, y en consecuencia la objeción por Art. 30 D486 se mantiene.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“Respecto a esta objeción, llamo respetuosamente la atención de quien examina al capítulo reivindicatorio modificado donde la actual reivindicación 1 ha sido limitada a una razonable generalización del objeto desarrollado en la presente solicitud.*

Así, quisiera reiterar que el objeto reivindicado está totalmente sustentado en el capítulo descriptivo como se explica detalladamente en el numeral IV del presente memorial. De manera que el Solicitante tiene derecho a reclamar la totalidad de concepto inventivo desarrollado, pues el método que se reivindica cuenta con el debido sustento, cumpliendo así con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

Además, es importante señalar que no es necesario limitar el capítulo reivindicatorio solo a los ejemplos probados en el capítulo descriptivo de acuerdo con la Guía colombiana de Examen de Solicitudes de Patente, pues esta establece que “en referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención”³. En otras palabras, los ejemplos no son obligatorios y se proporcionan solo con fines ilustrativos. Por lo tanto, limitar el alcance de la Solicitud solo a las realizaciones ejemplificadas comprendidas en la sección de ejemplos sería una limitación excesiva e injusta de la materia que al Solicitante le asiste el derecho legítimo de reivindicar”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2023/0009504 del 17 de julio de 2023), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el método para la producción de una célula γδT a partir de una célula madre pluripotente inducida en la reivindicación independiente de proceso, se 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 γδT. En este sentido, esta Oficina le reitera al solicitante que, como se evidencia en el capítulo descriptivo, el solicitante presenta evidencia técnica 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). En consecuencia, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que el método para la producción de una célula γδT a partir de una célula madre pluripotente inducida contemplado en la reivindicación independiente de proceso, se puede predecir y llevar a cabo por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la novedad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2023/0009504 del 17 de julio de 2023)

Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“Por otro lado, D1 enseña que las células iPS se producen a partir de células $\gamma\delta T$ y que las células iPS se inducen para diferenciarse en células progenitoras sanguíneas o se someten a un protocolo de inducción de diferenciación de células T. Sin embargo, D1 no enseña la presencia o ausencia de células alimentadoras en el paso de diferenciación en células $\gamma\delta T$. Más allá de esto, aunque D1 se refiera al desarrollo de “un sistema eficiente y conveniente para generar iPSC que albergan reordenamientos de las regiones de los genes TCRG y TCRD (cdT-iPSC) sin clasificación celular” (resumen), D1 no se refiere al paso (2), particularmente al paso (2-2), que se realiza sin el uso de las células alimentadoras.*

Por lo tanto, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no han sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por quien examinó. De manera que, la actual reivindicación 1 a la luz de D1 es nueva. Adicionalmente, las reivindicaciones 2 a 9 del Capítulo Reivindicatorio modificado tienen, al menos, esta misma diferencia técnica con las enseñanzas de D1, ya que son dependientes de la reivindicación 1. En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 9 son nuevas a la luz de D1”.

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por novedad se mantiene, dado que, contrarias a las afirmaciones del solicite, D1 si menciona un método para producir células $\gamma\delta T$ a partir de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en donde se inducen células madre pluripotentes (iPSCs) que alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD ($\gamma\delta T$ -iPSCs) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2). En particular, D1 indica que el cultivo de células madre pluripotentes (iPSCs) se realiza sin el uso de las células alimentadoras, tal y como lo describe Nakagawa M. *et al.*, 2015, en donde, se desarrolló un novedoso sistema de cultivo para HiPSCs libre de células alimentadoras (Ft) y libre de xeno (Xf) a partir de fibroblastos primarios humanos y células sanguíneas. Dichas células poseían capacidades de diferenciación (Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2023/0009504 del 17 de julio de 2023) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“En consecuencia, en lugar de guiar hacia la obtención de un método que comprenda los pasos que recita la actual reivindicación 4, la persona versada en la materia no tendría una opción diferente de acuerdo con este documento sino la de obtener un método de selección de células T modificadas con CAR con alta capacidad respiratoria de reserva mitocondrial, que resulta ser diferente del presente método de la presente solicitud, pues D2 no proporciona ninguna divulgación que se refiera a la intención de obtener algo que no sea un método de selección de células T modificadas con CAR con alta capacidad respiratoria de repuesto mitocondrial. Por lo tanto, la persona versada en la materia no encontraría ninguna expectativa en las enseñanzas de D1 o D2 de obtener el método reivindicado de la presente solicitud.*

Quisiera también hacer notar que el principal efecto técnico logrado por el método reivindicado es que las células que expresan el receptor de antígeno quimérico (CAR) pueden mostrar in vitro e in vivo una alta actividad citotóxica específica del antígeno reconocido por CAR (página 1, último párrafo hasta página 2, primer párrafo) (...).”

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que, tal y como se encuentra definida la actual reivindicación independiente 1 de proceso (Radicado bajo N° NC2023/0009504 del 17 de julio de 2023), es decir en términos de que el método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ a partir de una célula madre pluripotente inducida se caracteriza por *“(1) un paso para establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta T$ (...)”*, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, relacionados, como lo indica el solicitante en detalle en el presente memorial de

Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

respuesta, a que el principal efecto técnico logrado por el método reivindicado es que las células que expresan el receptor de antígeno quimérico (CAR) pueden mostrar *in vitro* e *in vivo* una alta actividad citotóxica específica del antígeno reconocido por CAR. Considerando lo anterior, es evidente que es el mismo solicitante el que le está dando la razón a esta Oficina, dado que afirma que la expresión de los ácidos nucleicos que codifican el γ TCR y el δ TCR, y/o que codifica el CAR son características técnicas esenciales del método reclamado, y por consiguiente deberían hacer parte de la reivindicación independiente de proceso y no ser mencionadas en reivindicaciones dependiente, como lo plantera actualmente el solicitante. Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras la reivindicación independiente de proceso 1 no defina el método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida a partir de sus características técnicas esenciales, no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

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° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0001064		1°		2°	X	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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 9
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. <i>et al.</i> , <i>Stem Cells Translational Medicine</i> .	21/11/2017	1 a 3, 7 a 9 4 a 6	(Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2). (Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).	X
	Themeli M. <i>et al.</i> , <i>Nature Biotechnology</i> .	11/08/2013	-	-	A
	WO2017075389	04/05/2017	-	-	A
	EPO	US2010009447	14/01/2010	-	-
EPO	Chang Chia-Wei <i>et al.</i> , PLoS ONE.	14/05/2014	-	-	A
	WO2016073755	12/05/2016	4 a 6	(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.

Themeli M. *et al.*, 2013. Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy. *Nature Biotechnology*. Vol: 31, Nr: 10, Page(s): 928 – 933.



Oficio N° 14120 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

	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: (02/08/2023)	

