

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0001064

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE LAS
CÉLULAS T GAMMA DELTA

Solicitante: KYOTO UNIVERSITY; TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Fecha de solicitud: 29 de enero de 2021

RESPUESTA AL SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **14120** notificado el 24 de agosto de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **8** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se ha trasladado la materia de la antigua reivindicación 4 a la actual reivindicación 1;
- se ha eliminado de la actual reivindicación 1 la expresión *“sin el uso de las células alimentadoras”*;
- se han incluido en la actual reivindicación 6 (antigua reivindicación 7) las secuencias que codifican los ácidos nucleicos γ TCR, δ TCR y CAR;
- se ha eliminado de la actual reivindicación 6 (antigua reivindicación 7) el término *“no menos de”*.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA CLARIDAD, CONCISIÓN Y SUSTENTO DE LAS REIVINDICACIONES

Quien examinó afirma que:

- La antigua reivindicación 1 no es clara porque no recita todos los pasos que caracterizan el método reivindicado. En la opinión de la persona examinadora, los pasos recitados en las reivindicaciones dependientes 2 a 4 deberían incluirse en la reivindicación 1.
- La antigua reivindicación 1 no tiene soporte en la descripción, porque no recita ningún paso o condición para implementar el método reivindicado por parte de la persona versada en la materia. La persona examinadora argumenta que esta reivindicación cubre realizaciones que no fueron evaluadas por la presente solicitud y sugiere restringir el objeto reivindicado a una generalización razonable de los métodos para producir una célula $\gamma\delta T$ respaldada en la descripción.
- La antigua reivindicación 1 no es clara ya que se refiere a “células alimentadoras” en el paso 2-2. Según la persona examinadora, esta referencia es inexacta y ambigua ya que impide establecer qué tipo de célula es una “célula alimentadora”. La persona examinadora sugiere que el Solicitante indique qué células son las “células alimentadoras” que el método reivindicado no utiliza.
- La antigua reivindicación 7 no es clara ya que no define las características de la población de células $\gamma\delta T$ reivindicada. La persona examinadora afirma que esta reivindicación debe incluir las siguientes características: (i) un ácido nucleico que codifica αTCR y un ácido nucleico que codifica βTCR , (ii) un ácido nucleico que codifica γTCR y un ácido nucleico que codifica δTCR , y/o (iii) un ácido nucleico que codifica γTCR y un ácido nucleico que codifica δTCR , y/o (iii) una ácido que codifica CAR, cada uno de los cuales reconoce y se une a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado a tumor. Además, el examinador afirma que esta reivindicación necesita definir las secuencias (por su correspondiente SEQ ID NO.) de las cadenas alfa, beta, gamma y delta de TCR o CAR.

Adicionalmente, en la opinión de la persona examinadora, la siguiente expresión en la reivindicación 7 es un resultado a alcanzar, que incluiría no sólo la solución propuesta por el Solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado: *“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 $\alpha\beta T$ ”*.

- La antigua reivindicación 7 no tiene soporte en la descripción porque no menciona ninguna característica estructural o funcional de la célula reivindicada, sino que se refiere a este objeto en términos generales que cubren realizaciones que no fueron evaluadas por la presente solicitud.
- La antigua reivindicación 7 no es clara porque define una célula por su proceso de obtención en lugar de por sus características distintivas. Según la persona examinadora, definir un producto por su método de obtención sólo se permite cuando un producto nuevo e inventivo no puede definirse por sus características técnicas. La persona examinadora sugiere definir el producto por las características técnicas que lo definen.
- La antigua reivindicación 7 no es clara porque cita el término “no menos de”, que es inexacto y no limita el alcance de la reclamación. El examinador sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

En respuesta a estas objeciones, llamo respetuosamente la atención de la persona examinadora al capítulo reivindicatorio modificado en donde la actual reivindicación 1 ha sido limitada por la inclusión de las características que definía la antigua reivindicación 4. Asimismo, deseo señalar que la actual reivindicación 7 también ha sido limitada como la actual reivindicación 1 y adicionalmente, en la actual reivindicación 7, los SEQ ID NO también fueron incorporados.

Respecto a la sugerencia de la persona examinadora de incluir las características que recitan las actuales reivindicaciones 2 y 3, deseo señalar que dadas las inclusiones de materia en la actual reivindicación 1 atrás mencionadas, la limitación del tipo de célula no es necesaria, pues la persona versada en la materia sabe que las células somáticas distintas de los monocitos derivan de células iPS, además, la persona versada en la materia tiene claro cuáles pueden usarse.

A este respecto, quisiera señalar que, de acuerdo con la Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente, en primer lugar, las reivindicaciones no necesitan referirse a elementos no esenciales de la invención, sino únicamente a aquellas características que distinguen el objeto reivindicado del estado de la técnica¹.

En segundo lugar, es permitido que las reivindicaciones reclamen una razonable generalización

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.4, párrafo 2.

de las modalidades específicas divulgadas en el Capítulo Descriptivo². Por lo tanto, al Solicitante le asiste el derecho de reclamar la protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, que, en la presente solicitud, es un método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ definido claramente en la actual reivindicación 1. Así, considero respetuosamente que esta objeción es superada.

Respecto a la expresión “células alimentadoras”, deseo señalar que fue eliminada. Así, considero que esta objeción es superada.

Con relación a la claridad y soporte de la antigua reivindicación 7 (actual reivindicación 6), deseo señalar que fueron incluidas características técnicas adicionales y el SEQ ID NO de la secuencia de aminoácidos que codifica la secuencia de ácido nucleico que recita esta reivindicación. De esta manera, se entiende que las objeciones a este respecto son superadas.

Adicionalmente, deseo señalar que el resultado a alcanzar “*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 $\alpha\beta T$* ” se mantiene en la actual reivindicación 6 porque esta reivindicación fue modificada para incluir características estructurales de la población de células reivindicada. Así, el resultado a alcanzar que esta reivindicación recita se encuentra acompañando características estructurales. Considero respetuosamente que esta objeción es superada porque los resultados a alcanzar en las reivindicaciones son permitidos por la normatividad colombiana en patentes vigente. La Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente expresa que “*el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención*”³.

Por último, dado que el término “no menos de” fue eliminado de la antigua reivindicación 7 (actual reivindicación 6), considero respetuosamente que esta objeción es superada.

III. EN CUANTO A LA SUFICIENCIA DEL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

El Examinador considera que la descripción no divulga el objeto de las antiguas reivindicaciones lo suficiente como para que la persona versada en la materia pueda llevarlo a cabo.

² Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.7, párrafo 3.

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.8, párrafo 2.

Deseo llamar respetuosamente la atención de la persona examinadora a que el método para obtener células T CD19CAR/IL-15 $\gamma\delta$ y los datos de actividad se describen en la presente descripción. Adicionalmente, considero respetuosamente que esta objeción es superada con la inclusión de la materia de la antigua reivindicación 4 en las actuales reivindicaciones 1 y 6, a saber, los pasos de introducir de introducir (i) un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica el δ TCR, y/o (ii) un ácido nucleico que codifica el CAR.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

La persona examinadora considera los siguientes documentos como relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

D1, correspondiente al documento Watanabe D. *et al.*, *Stem Cells Translational Medicine*, titulado “*The Generation of Human $\gamma\delta$ T CellDerived Induced Pluripotent Stem Cells from Whole Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture*”, que se refiere, de acuerdo con quien examinó, a 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).

D2, correspondiente al documento WO2016/073755, titulado “*Gene modified immune effector cells and engineered cells for expansion of immune effector cells*”, que se refiere, de acuerdo con quien examinó, a 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).

V. EN CUANTO A LA NOVEDAD

La persona examinadora considera que las antiguas reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 9 no son novedosas a la luz de D1. Deseo llamar respetuosamente la atención de la persona examinadora al capítulo reivindicatorio modificado. Se entiende que esta objeción es superada, porque la actual reivindicación 1 ahora recita las siguientes características que el arte previo no enseña: “los pasos de introducir (i) un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica

el δ TCR, 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)". De igual manera, la actual reivindicación 6 (antigua reivindicación 7) ahora recita la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, 2 o 3 que tampoco divulga el arte previo citado por la persona examinadora.

Deseo resaltar adicionalmente que la Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente de Invención establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.⁴ Así mismo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha declarado, en cuanto a la divulgación de una invención en el arte previo como afectación de la novedad de una invención, que "(...) Esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención"⁵. Por lo tanto, es evidente que las características técnicas esenciales de la presente invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por quien examinó la presente solicitud.

VI. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

La persona examinadora afirma que la presente invención, tal como se define en las antiguas reivindicaciones 4 a 6 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la persona examinadora al capítulo reivindicatorio modificado en el que la antigua reivindicación 1 ahora incluye las características de la antigua reivindicación 4 y se 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, en donde el método además

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

⁵ Ver proceso 06-IP-89 <http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc> y proceso 36-IP-2004 <http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>

comprende el paso de introducir

(i) un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica el δ TCR, 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)".

Con el ánimo de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la persona examinadora, considero a D1 como el arte previo más cercano a la presente invención, el cual enseña *"un sistema eficiente y conveniente para generar iPSC que albergan reordenamientos de las regiones genéticas TCRG y TCRD ($\gamma\delta$ T-iPSC) sin clasificación de células"* (resumen). Sin embargo, este documento no divulga ningún método que comprenda los pasos i y ii que la presente invención requiere.

Además, aunque D1 se refiere a la obtención de líneas iPSC a partir de células $\gamma\delta$ T (página 39, columna izquierda, párrafo 2), y al examen del reordenamiento en el locus de los genes TCRG y TCRD en estas líneas celulares (página 39, columna derecha, párrafo 1), este documento nada enseña sobre la necesidad de obtener un método que comprenda los pasos que la actual reivindicación 1 recita ni da una sugerencia para resolver este problema obteniendo con éxito cualquier método que comprenda la inserción de ácidos nucleicos.

Dado que D1 no sugiere un método que comprenda los pasos reivindicados, la persona versada en la materia permanecería "ciega" acerca de esta posibilidad a la luz de D1. En consecuencia, la probabilidad de realizar cualquier intento por conocer o interesarse en la obtención de un método que comprenda estas características sería cero con base en D1. Aún más, la persona versada en la materia no encontraría ninguna razón en D1 para complementar la enseñanza de este documento con el conocimiento proporcionado en D2, ya que D2 ni siquiera enseña algún método de producción de células $\gamma\delta$ T.

En particular, según D2 *"se proporcionan polipéptidos del receptor de antígeno quimérico (CAR) (y células efectoras inmunes que expresan los CAR) que comprenden secuencias de dominio bisagra modificadas. También se proporcionan células presentadoras de antígenos (APC) diseñadas que expresan transgenes que codifican el antígeno diana y el antígeno leucocitario humano (HLA)"* (resumen). Este documento desarrolla un método para seleccionar células T

modificadas con CAR con alta capacidad respiratoria libre mitocondrial que comprende detectar un nivel de expresión de un gen informador mitocondrial y seleccionar células T modificadas con CAR con un nivel de expresión elevado del gen informador mitocondrial, seleccionando así células T modificadas con CAR con un nivel de expresión elevado del gen informador mitocondrial, seleccionando así Células T modificadas con capacidad respiratoria adicional mitocondrial (reivindicación 31). Sin embargo, este documento (D2) ni siquiera propone ni resuelve el problema técnico de obtener un método para producir una célula $\gamma\delta$ T mencionado en la reivindicación 1 modificada.

En particular, según D2 *“se proporcionan polipéptidos del receptor de antígeno quimérico (CAR) (y células efectoras inmunes que expresan los CAR) que comprenden secuencias de dominio bisagra modificadas. También se proporcionan células presentadoras de antígenos (APC) diseñadas que expresan transgenes que codifican el antígeno diana y el antígeno leucocitario humano (HLA)”* (resumen). Este documento desarrolla un método para seleccionar células T modificadas con CAR con alta capacidad respiratoria libre mitocondrial que comprende detectar un nivel de expresión de un gen informador mitocondrial y seleccionar células T modificadas con CAR con un nivel de expresión elevado del gen informador (reporter) mitocondrial, seleccionando así células T modificadas con CAR con un nivel de expresión elevado del gen informador mitocondrial, seleccionando así células T modificadas con CAR con capacidad respiratoria mitocondrial adicional (reivindicación 31). Sin embargo, este documento (D2) ni siquiera propone ni resuelve el problema técnico de obtener un método para producir una célula $\gamma\delta$ T que la actual reivindicación 1 recita.

Por consiguiente, en lugar de guiar hacia la obtención de un método que comprende los pasos que recita la actual reivindicación 1, la persona versada en la materia no tendría una opción diferente según este documento sino obtener un método para seleccionar células T modificadas con CAR con alta capacidad respiratoria de reserva mitocondrial que sea diferente al método de la presente solicitud, porque D2 no proporciona ninguna divulgación que se refiera a la intención de obtener otro método 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 en las enseñanzas de D1 o D2 ninguna expectativa de obtener el método reivindicado de la presente solicitud.

Cabe resaltar que, como se destaca en las normas de examen locales, es decir, el Manual Andino de Patentes (APM), las invenciones deben considerarse inventivas cuando la materia reivindicada tiene una estructura inesperada (no predecible) del estado de la técnica. En

resumen, podríamos argumentar que ninguno de los documentos citados enseña o incluso sugiere cambiar simplemente los métodos en D1 y D2 esperando que el método resultante tenga los efectos divulgados del reivindicado.

Por lo tanto, como se destaca en las pautas de examen locales, es decir, el Manual Andino de Patentes (APM), las invenciones deben considerarse inventivas cuando la materia reivindicada tiene una estructura inesperada (no predecible) del estado de la técnica⁶. En resumen, deseo señalar que ninguno de los documentos citados enseña o incluso sugiere cambiar simplemente los métodos en D1 y D2 esperando que el método resultante tenga la estructura divulgada del método reivindicado en la presente solicitud.

Así pues, como fue mencionado anteriormente, la presente invención demuestra que es inventiva y tiene un efecto técnico inesperado a la luz del arte previo citado amablemente por la Examinadora. En este sentido, quisiera añadir que, de acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **posible de obtener**, pues esto haría que todas las invenciones fueran consideradas como obvias y el sistema de patentes no existiría. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad, sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en la técnica y lo enseñado en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto reivindicado de la presente solicitud, a la luz del arte previo, aún implicaría un esfuerzo inventivo para la persona versada en la materia.

Deseo también mencionar que la persona examinadora está claramente realizando una evaluación “retrospectiva” del estado de la técnica, ya que esta persona está tomando deliberadamente el CAR enseñado en D2 y colocándolo en el método divulgado en D1 para obtener artificialmente el método reivindicado, pero sin tener ninguna motivación real para realizar dicha modificación, ya que no hay datos de efectos del hipotético método resultante en D1 o D2.

Respecto a los resultados inesperados del método reivindicado, reitero en los ensayos que fueron presentados en el memorial de respuesta al primer examen de fondo en relación con la ausencia de células alimentadoras en la etapa de diferenciación en células $\gamma\delta$ T. Además, con el método reivindicado, las células que expresan el receptor de antígeno quimérico (CAR)

⁶ Manual andino de patentes. OMPI, Secretaría Comunidad Andina, 2004. ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1.

muestran *in vitro* e *in vivo* una alta actividad citotóxica específica del antígeno reconocido por CAR (página 1, último párrafo hasta página 2, primer párrafo).

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, pido amablemente un tercer examen de patentabilidad para lo que anexo el pago respectivo en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **8** reivindicaciones.
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.
3. Comprobante de pago por examen de fondo adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25837-0841-0004-1

KAM\KAM\ID-310254\WPC25837

No. M-2023-310254\KAM