

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 21170 de 28 de diciembre 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 30 de noviembre de 2023 bajo el número NC2023/0016516, 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 30 de noviembre de 2023 bajo el número NC2023/0016516.

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° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que, reclama un método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ a partir de una célula madre pluripotente inducida diferente de una célula $\alpha\beta T$ el cual, comprende dos etapas que no se definen mediante todos sus pasos y/o condiciones esenciales ya que, el paso (1) se refiere a *“establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta T$ ”* y el término “establecer” no corresponde a una etapa de un método sino que es un objetivo y, no refiere las condiciones requeridas en términos de medios de cultivo, componentes de cultivo y/o tiempos requeridos para la selección de dichas células; de la misma manera el paso (2) de diferenciar la célula madre en una célula progenitora hematopoyética no incluye los medios, ni las moléculas, tiempos de y/o condiciones de cultivo requeridas para tal fin, en tanto que, las subetapas (2-1) y (2-2) que se refieren a la introducción de un ácido nucleico que codifica un γTCR y un δTCR y/o el CAR no mencionan ninguna secuencia asociada, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier metodología que comprenda la introducción de cualquier ácido nucleico codificante de cualquier TCR o de cualquier CAR. Además, todos los métodos funcionales explorados comprenden no solo la introducción de una secuencia codificante de un γTCR y un δTCR , sino también la secuencia codificante del CAR, es decir dichas etapas no se evidencian como opcionales. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los métodos explorados esto se logra incluyendo todas las condiciones requeridas previamente que permiten la reproducción exitosa del proceso especialmente, refiriendo las secuencias de los TCRs y CAR codificados y eliminando el carácter opcional entre ambas subetapas.
- La reivindicación 1 no es clara porque, se refiere a un método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ el cual, comprende una etapa de introducir un ácido nucleico que codifica un CAR que, además de no definirse mediante ninguna característica técnica esencial estructural, pretende caracterizarse mediante la expresión: *“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)”* la cual es incoherente puesto que, señala que la molécula expresada se une a un antígeno en el interior de una célula de la cual se deriva o de una célula que la contiene, es decir una célula madre pluripotente diferente de una célula $\alpha\beta T$, una célula progenitora hematopoyética o una la célula T positiva para CD3 pero, todos los constructos CAR expresados se unen a antígenos de superficie y no a antígenos intracelulares y tienen como blanco células tumorales o células diferentes a las que se transfectan con el CAR. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias de manera que se de coherencia al proceso reclamado.
- La reivindicación 5 no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere a un paso adicional del método que corresponde a introducir un ácido nucleico que codifica cualquier proteína de fusión que contenga IL-15 e IL-15R α ; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier posibilidad estructural para dicha molécula. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas, esto se logra incluyendo las secuencias de aminoácidos de las proteínas de fusión contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 6 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una población de células que se caracteriza por comprender un ácido nucleico que codifica un γTCR y un δTCR con la secuencia SEQ ID NO: 6 o

Oficio N° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

un CAR con la SEQ ID NO: 3 pero, de acuerdo con el listado de secuencias suministrado dichas secuencias corresponden respectivamente a una proteína de fusión entre IL-12, IL-15 e IL-15Ra y a un dominio intracelular de CD30 y no a un TCR o a un CAR ya que la secuencia de aminoácidos de los TCR es la SEQ ID NO: 7 y las del CAR son las SEQ ID NO. 1 o 2; además, refiere como característica esencial opcional de la población de células comprender un ácido nucleico que codifica un CAR con las SEQ ID NO: 1, 2 o 3 pero, todas las poblaciones de células funcionales comprenden tanto los γ TCR's y δ TCR's como los CAR, es decir que, dicha característica esencial no es opcional. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las poblaciones celulares exploradas, esto se logra refiriendo las secuencias correctas que definen los productos génicos incluidos y eliminando el carácter opcional entre los ácidos nucleicos introducidos toda vez que ambos son características esenciales de dicha población de células.

- La reivindicación 8 no es clara, ni concisa porque se refiere a *“un agente de aniquilación para una población de células”* y, dicho preámbulo se refiere a un uso y no a un producto particular; además, el objeto reclamado se define mediante las mismas características técnicas esenciales del medicamento ya reclamado en la reivindicación 7. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a usos ya que dicha materia no es patentable y unificar las reivindicaciones que se refirieran a los mismos productos mediante las mismas características técnicas.

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.

Lo anterior porque, se reclama cualquier método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida diferente de una célula $\alpha\beta$ T que comprenda: establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta$ T y diferenciar la célula madre en una célula progenitora hematopoyética mediante la introducción de un ácido nucleico que codifica un γ TCR y un δ TCR y/o un CAR y, cualquier población de células que comprende células $\gamma\delta$ T caracterizadas por cualquier ácido nucleico codificante de un γ TCR y un δ TCR y/o de un CAR SEQ ID NO. 1, 2 o 3 pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para 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

Oficio N° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

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

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Watanabe D. <i>et al.</i> , <i>Stem Cells Translational Medicine</i> .	“The Generation of Human $\gamma\delta$ 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. 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 (NC2023/0016516 del 30 de noviembre de 2023) 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 (...)”. 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 método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T que comprende	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 se menciona
(1) un paso para establecer una célula madre pluripotente inducida	Se inducen células madre pluripotentes (iPSCs) que	No se menciona

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° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

a partir de una célula diferente de una célula αβT, y	alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD (γδT-iPSCs) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).	
(2-1) 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).	No se menciona
(2-2) un paso de diferenciar la célula progenitora hematopoyética establecida en el paso (2-1) en una célula T positiva para CD3, e	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).	No se menciona
Introducir un ácido nucleico que codifica un CAR, que reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor	No se menciona	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 1, 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

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° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

(Fig. 1D). En conclusión, se demuestra con éxito que una combinación de vectores de virus Sendai y la estimulación de Zol/IL-2 permite la transducción de genes dominantes de células $\gamma\delta$ T en cultivos completos de PBMC sin clasificación celular (Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).

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).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 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 un CAR.

No hay evidencia de que el incluir cualquier ácido nucleico codificante de un CAR, genere algún tipo de efecto técnico, dado que el método reclamado, no se caracteriza mediante todos sus pasos y/o condiciones esenciales ya que, las etapas de establecer la célula madre pluripotente y diferenciar la célula madre en progenitora hematopoyética no refieren las condiciones requeridas en términos de medios de cultivo, componentes de cultivo y/o tiempos requeridos para la selección de dichas células; en tanto que, las subetapas (2-1) y (2-2) que se refieren a la introducción de un ácido nucleico que codifica un γ TCR y un δ TCR y/o el CAR no mencionan ninguna secuencia característica para dichos receptores, esto impide asociar las pruebas técnicas de los métodos expuestos en la descripción que se refieren a procesos con condiciones específicas en los pasos de establecimiento y diferenciación de los tipos celulares que incluyen la introducción simultánea de un ácido nucleico que codifica los TCRs SEQ ID NO: 7 y de un ácido nucleico que codifica un CAR anti-CD19 SEQ ID NO: 1 o 2 (Ejemplos 9 y 10) con un proceso general como el reclamado.

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, una célula T transfectada que comprende un ácido nucleico que codifica un α TCR y un ácido nucleico que codifica un β TCR; un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica el δ TCR y/o un ácido nucleico que codifica un CAR para reconocer y enlazarse a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor, ya había sido 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]).

Oficio N° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

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 un método para producir células $\gamma\delta$ T a partir de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) como el de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, 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	Watanabe D. <i>et al.</i> , <i>Stem Cells Translational Medicine</i> .	1 a 8	Nivel inventivo
D2	WO2016/073755	1 a 8	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° NC2023/0016516 del 30 de noviembre de 2023) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que “(...) *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.

(...)

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”.

Es pertinente aclarar que, a pesar de las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio en respuesta al Oficio N° 14120, persisten las objeciones por falta de claridad, concisión y sustento para el actual capítulo reivindicatorio tal y como se expone en detalle en el numeral 4.1, ya que, la reivindicación 1 falla en incluir todas las condiciones necesarias para la reproducción del proceso en términos de los medios y componentes necesarios para llevar a cabo el establecimiento de las células madre pluripotentes y la diferenciación en células madre hematopoyéticas, así como no especifica las secuencias de los receptores γ TCR, δ TCR y CAR codificados por los ácidos nucleicos introducidos que se consideran esenciales.

Oficio N° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

Con relación a la reivindicación 6, a pesar de que el solicitante incluye secuencias de aminoácidos características de la población de células reclamada, dichas secuencias son referidas de manera errónea con respecto a lo divulgado en el listado de secuencias presentado el 29 de enero de 2021 ya que, la SEQ ID NO. 6 corresponde a una secuencia de una proteína de fusión y no a la secuencia de un TCR y la SEQ ID NO: 3 corresponde a la secuencia de un dominio intracelular CD30 y no a la secuencia de un CAR.

Por lo anteriormente expuesto, no es posible dar por superadas las objeciones por artículo 30 para la materia actualmente reivindicada.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con referencia a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que “(...) el método para obtener células T CD19CAR/IL-15 γ δ 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”

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° NC2023/0016516 del 30 de noviembre de 2023), es general y no se reivindica de forma suficientemente completa con relación a lo soportado en capítulo descriptivo, por lo que, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el método para la producción de una célula γ δT 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 γ δT. De acuerdo con lo anterior, esta Oficina encuentra que el capítulo descriptivo, presenta evidencia técnica para la producción de la célula que expresa γ δTCR 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 γ δT empleando el anti-CD3 (UCHT1) para producir células γ δT (células i γ δT) derivadas a partir de las células iPS (cepa Ff-I01s04) (Ejemplos 3 y 4), y la generación de las células CAR/IL-15 γ δT 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). En consecuencia, lo reivindicado no corresponde a una razonable generalización del proceso descrito en el capítulo descriptivo de manera que se demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que el método para la producción de una célula γ δT 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 al nivel inventivo del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2023/0016516 del 30 de noviembre de 2023) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que “(...) D1 (...) 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 γ δT (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

Oficio N° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

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 γδT.

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 γδT mencionado en la reivindicación 1 modificada.

(...)

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.

(...)

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 γδT. Además, con el método reivindicado, las células que expresan el receptor de antígeno quimérico (CAR) 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)”.

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° NC2023/0016516 del 30 de noviembre de 2023), no se incluyen todas las condiciones esenciales en los pasos de establecimiento de la célula madre pluripotente y diferenciación de la célula madre en progenitora

Oficio N° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

hematopoyética ya que, no se refieren las condiciones requeridas en términos de medios de cultivo, componentes de cultivo y/o tiempos requeridos para la selección de dichas células; además, las subetapas (2-1) y (2-2) que se refieren a la introducción de un ácido nucleico que codifica un γ TCR y un δ TCR y/o el CAR no mencionan ninguna secuencia característica para dichos receptores. Por tal razón, no es posible asociar los datos de la descripción relativos a procesos con condiciones específicas en los pasos de establecimiento y diferenciación de los tipos celulares y que incluyen la introducción simultánea de un ácido nucleico que codifica los TCRs SEQ ID NO: 7 y de un ácido nucleico que codifica un CAR anti-CD19 SEQ ID NO: 1 o 2 (Ejemplos 9 y 10) con un proceso general como el reclamado.

En consecuencia, no es posible atribuir los efectos técnicos indicados por el solicitante en detalle en los memoriales de respuesta a los Oficios N° 6466 y 14120 a un método general como el reclamado, teniendo en cuenta además que, el principal logro del 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. 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° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0001064		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/JP2019/027697		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 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 8
Palabras clave utilizadas	γδ T cells, method for producing γδ T cells, obtained by inducing pluripotent stem cells, expressing chimeric antigen receptor (CAR).
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 5/0783, C12N 5/10

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

Chang Chia-Wei et al., Broad T-Cell Receptor Repertoire in T-Lymphocytes Derived from Human Induced Pluripotent Stem CellsPLoS ONE. Vol: 9, Nr: 5, Page(s): e97335.



Oficio N° 21170 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

(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: (12/12/2023)	

