

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2022/0007926

Asunto: Solicitud de patente de invención para: "BANCO CELULAR MAESTRO DE CÉLULAS T"

Solicitantes: KYOTO UNIVERSITY
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Fecha de solicitud: 03 de junio de 2022

RESPUESTA A PRIMER 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 Nro. **8888**, notificado el 20 de Mayo de 2024, para el cual solicité una prórroga el día 5 de Agosto de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de limitar y diferenciar el alcance de la presente solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el actualmente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se modificó la Reivindicación 1 anteriormente presentada, para incluir las características técnicas de la reivindicación 2. Adicionalmente, se limitaron las células T que constituyen el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T a aquellas que se proliferar al menos no menos de 10^{10} veces en un cultivo en expansión no menos de 5 veces. Dicha modificación tiene soporte por lo menos en el capítulo Descriptivo, párrafo 207.
- Las reivindicaciones 1, 13, 22, 26, y 29 presentadas con este memorial corresponden a las antiguas reivindicaciones 1, 20, 29, 33 y 35, respectivamente, que fueron

modificadas para especificar que las células T de la presente invención se derivan de células madre pluripotentes inducidas. Esta modificación se realiza para aclarar que las células T en el *“banco celular maestro de células T/banco celular de trabajo de células T”* de esta solicitud son diferentes de las células T encontradas en la naturaleza. Dicha modificación encuentra soporte en el capítulo descriptivo, por lo menos, en los párrafos 4 y 9.

- La reivindicación 3 presentada con este memorial corresponde a la antigua reivindicación 4, que fue reformulada para referirse al preámbulo de la reivindicación 1, la cual define un sistema caracterizado porque comprende un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células.
- Se reemplazó la expresión *“proceso”* por *“paso”* para brindar mayor claridad en el capítulo reivindicatorio modificado. Esta palabra había sido mal traducida por un error involuntario.
- Se reemplazó la expresión *“al menos”* por *“uno o más”*, para brindar mayor claridad en el capítulo reivindicatorio.
- La reivindicación 6 presentada con este memorial corresponde a la antigua reivindicación 13, que fue modificada para especificar que el método reivindicado está caracterizado porque comprende:
un paso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T porque el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T comprende(n) una célula T derivada de una célula madre pluripotente inducida, y,
un paso caracterizado porque las células T que constituyen el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T se pueden proliferar en un cultivo en expansión al menos no menos de 10^{10} veces no menos de 5 veces.
Dicha modificación tiene soporte por lo menos en el capítulo Descriptivo, párrafo 207.
- Las reivindicaciones 17 y 18 presentadas con este memorial corresponden a las antiguas reivindicaciones 24 y 25, que fueron modificadas para reemplazar la expresión *“libre de”* por *“que carece de”*. Dicha modificación se realizó porque debido a un error involuntario en la traducción, no se transmitió el mensaje de manera precisa. Adicionalmente, se eliminaron de dichas reivindicaciones aquellas expresiones que pudiesen aludir a métodos de tratamiento como *“para la terapia TCR-T”*.

- La reivindicación 23 presentada con este memorial corresponde a la antigua reivindicación 30, que fue modificada para incluir la característica técnica que describe que el gen CAR o el gen TCR exógeno caracterizado porque el CAR contiene un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de transducción de señal intracelular, en el que el TCR consiste en un heterodímero de la cadena α y la cadena β , un heterodímero de la cadena γ y la cadena δ , o un homodímero de cada una de las cadenas α , β , γ y δ . Dicha modificación encuentra soporte en la Descripción, por lo menos, en los párrafos 74 y 78.
- La reivindicación 27 presentada con este memorial corresponde a la antigua reivindicación 34, que ha sido modificada para especificar que los dos o más tipos de productos de células T se producen mediante el método según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26. Dicha modificación encuentra soporte en la Descripción, por lo menos, en el párrafo 138.

Según todo lo anterior, las antiguas **Reivindicaciones 2, 7 a 12**, del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el **Capítulo Reivindicatorio Modificado está conformado por 29 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

El Examinador menciona que el título original de la invención “*BANCO CELULAR MAESTRO DE CÉLULAS T*” no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. En respuesta a tal observación, el Solicitante acata y acepta el título de la invención propuesto por ese Despacho:

“MÉTODO PARA PRODUCIR UN BANCO DE CÉLULAS T DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS”

Dicho título describe el objeto y campo industrial de la invención y es concordante con la materia reivindicada que se presenta junto con esta respuesta, de conformidad con las disposiciones del Artículo 27, literal d) de la Decisión Andina 486 de 2000.

III. EN CUANTO A MATERIA QUE NO SE CONSIDERA UNA INVENCION

- *El Examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 1 a 12 no pueden ser consideradas como una invención debido a que el “sistema” reclamado se caracteriza porque comprende un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T. Sin embargo, las células T reclamadas no pueden ser diferenciadas de aquellas que se encuentran en la naturaleza. Adicionalmente, las reivindicaciones 4 a 12 se refieren a etapas de un método y no caracterizan el producto reclamado, por lo tanto, tampoco se consideran una invención, dado que no incluyen características que permitan distinguir las células reclamadas del material existente en la naturaleza.*

En respuesta a lo anterior, y de acuerdo con las modificaciones descritas en el Numeral I del presente Memorial, el Solicitante ha limitado el alcance de la reivindicación 1, la cual ahora reclama lo siguiente:

“Un sistema para proporcionar un producto de células T, caracterizado porque comprende un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, caracterizado porque el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T comprende(n) una célula T derivada de una célula madre pluripotente inducida, caracterizado por que las células T que constituyen el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T se pueden proliferar al menos no menos de 10^{10} veces en un cultivo en expansión no menos de 5 veces”.

Dicha modificación se realizó para especificar que las células T en la presente invención son derivadas de células madre pluripotentes inducidas. Esto quiere decir que, las células T en el “banco celular maestro de células T/banco celular de trabajo de células T” de esta solicitud son diferentes de las células T naturales.

- *Adicionalmente, el Examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 20 a 23, 29, 33 y 35 tampoco se puede considerar como una invención, ya que se refieren a un banco*

celular, una colección de banco celular, un producto de células T o una colección de productos de células T, que se definen solamente porque comprenden células T o por su método de obtención. Por tanto, dichos productos no se pueden diferenciar de una célula T tal como está en la naturaleza.

Al respecto, y tal como se mencionó en el Numeral I del presente Memorial, se han modificado dichas reivindicaciones para especificar que las células T de la presente invención se derivan de células madre pluripotentes inducidas. Esta modificación se realiza para aclarar que las células T en el “banco celular maestro de células T/banco celular de trabajo de células T” de esta solicitud son diferentes de las células T encontradas en la naturaleza. Dicha modificación encuentra soporte en el capítulo descriptivo, por lo menos, en los párrafos 4 y 9.

En consecuencia, las células T descritas en estas reivindicaciones, son diferentes a las que se encuentran en la naturaleza y, por lo tanto, solicito amablemente que dicha objeción sea retirada.

De esta forma, manifiesto que el nuevo alcance de la invención se encuentra definido por materia completamente patentable, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 20 de la Decisión Andina 486.

IV. EN CUANTO A MATERIA EXCEPTUADA DE PATENTABILIDAD

El Examinador sostiene que la reivindicación 36 no es patentable porque describe un método para proporcionar un producto de células T adecuado para un sujeto de prueba. Este método incluye la identificación de un antígeno tumoral específico en el sujeto y la selección de un producto que lo reconozca, lo cual se considera un método de tratamiento y viola lo establecido en el literal d del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina.

Respecto a tal afirmación, difiero respetuosamente del Examinador debido a que el método reclamado en la reivindicación 36 no está dirigido al tratamiento del sujeto en sí, sino a la identificación del producto de células T adecuado para un sujeto particular.

Tal como se explica en el párrafo 143 de la Descripción:

“La etapa de identificación del antígeno también se puede realizar mediante un método conocido. Los ejemplos del método incluyen recolectar una muestra biológica tal como una sección de tejido tumoral, fluido corporal (por ejemplo, sangre, suero, plasma, etc.) que contiene células tumorales y similares de un sujeto de prueba, extraer ARNm de la muestra, sintetizar ADNc de ARNm (...).”

Esto sugiere que, el método reivindicado se realiza sobre células tumorales que han sido extraídas, mas no son métodos que se realicen sobre un sujeto como tal. Esto quiere decir de manera indirecta que los pasos descritos en el método son realizados in vitro, dado a que son efectuados sobre células que fueron ya extraídas del cuerpo, y que ahora son manipuladas exclusivamente en un ambiente de laboratorio. Por lo tanto, según lo mencionado la Guía para Examen de Solicitudes de Patente, 2.4.4, pagina 67:

“Los métodos de diagnóstico in vivo, aplicados a los seres humanos o a animales no son patentables, sin embargo, los métodos de diagnóstico in vitro, aun cuando requieran muestra biológica, podrán ser elegibles para estudio de patentabilidad”,

Dicho método sería completamente válido bajo las prácticas Colombianas para las solicitudes de patentes, y por lo tanto solicito amablemente sea aceptada para su estudio.

En consecuencia, manifiesto que la reivindicación 36 (reivindicación 29 presentada con este memorial) define materia completamente patentable, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 20 de la Decisión Andina 486.

V. EN CUANTO A LA CLARIDAD Y CONCISIÓN DE LA SOLICITUD

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con pleno soporte en la Descripción actualmente presentada. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

- *El Examinador considera que las reivindicaciones 13, 24, 25, 30 y 34 son reivindicaciones independientes que reclaman métodos para producir un producto de células T, para construir un banco celular maestro de células T o para construir una colección de productos de células T, definidos por las mismas características.*

En respuesta a tales consideraciones, me permito recordarle al Examinador sobre el numeral 4.6.13 del Manual Andino para el Examen de Patentes¹, el cual explica que, de acuerdo con el requisito de concisión del artículo 30 de la Decisión 486, *"El número de reivindicaciones necesarias se debe considerar teniendo en cuenta en cada caso la naturaleza de invención a proteger. (...) Puede haber dos o más reivindicaciones independientes de la misma categoría si la invención no se puede proteger de una forma más apropiada (concisa), por ejemplo, utilizando reivindicaciones dependientes. Hay que tener en cuenta que el alcance de la protección de dos reivindicaciones independientes de la misma categoría puede ser diferente, aunque parezcan similares"*.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones presentadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado según el Numeral I del presente Memorial definen el objeto de la invención de manera adecuada y cuyo alcance no podría ser reducido por su naturaleza.

- *El Examinador argumenta que la reivindicación 13 no es clara porque no define el método mediante sus etapas y condiciones técnicas. Solamente se refiere al banco celular obtenido, sin indicar de qué forma se produce.*

Respecto a tales opiniones, llamo a la atención del Examinador al Numeral I del presente Memorial, en donde se realiza la modificación a dicha reivindicación para definir apropiadamente el método de la siguiente manera:

"Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende un paso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, caracterizado porque el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T comprende(n) una célula T derivada de una célula madre pluripotente inducida, caracterizado porque las células T que constituyen el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T se pueden proliferar en un cultivo en expansión al menos no menos de 10^{10} veces no menos de 5 veces".

Dicha modificación tiene soporte por lo menos en el capítulo Descriptivo, párrafo 207. De esta manera, el método ahora se encuentra apropiadamente definido por sus características esenciales.

¹ Manual Andino para el Examen de Patentes, primera edición, agosto 2022, numeral 4.6.13, página 62.

- *Adicionalmente, las reivindicaciones 24, 25, 30 y 34 no son claras porque caracterizan los métodos porque comprenden “un proceso”, lo cual es confuso. Se sugiere definir los métodos por sus etapas y condiciones técnicas.*

Al respecto, llamo a la atención del Examinador al Numeral I del presente Memorial, en donde se realiza la aclaración de que las antiguas reivindicaciones 13, 24, 25, 30 y 34 (reivindicaciones 6, 17, 28, 23 y 27 presentadas con este memorial) contenían un error involuntario en la traducción, lo cual restaba claridad a la misma. Según dicho Numeral mencionado, se reemplazó la expresión “proceso” por “paso”, para brindar mayor claridad en el capítulo reivindicatorio modificado. De esta manera, los métodos reivindicados son ahora claramente definidos por sus etapas y condiciones técnicas.

- *Según el Examinador, las reivindicaciones 15 y 27 no son claras porque el término “al menos” es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un valor preciso o rango concreto. De igual manera, la expresión “un tipo de gen HLA” es ambigua y no permite definir el gen al que se refiere. Se sugiere especificar el gen o reemplazar por “un gen de HLA”.*

Al respecto, tal como se mencionó en el Numeral I del presente memorial, se reemplazó la expresión “al menos” por “uno o más”, para brindar mayor claridad en el capítulo reivindicatorio. Es decir, una persona versada en la materia entendería que se requiere al menos un gen HLA para reproducir la materia reclamada en la misma.

Adicionalmente, el solicitante ha seguido la recomendación del Examinador, y se ha reemplazado la expresión “un tipo de gen” por “un gen de HLA” en el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado con este memorial. Me permito afirmar que el capítulo Descriptivo cuenta con la suficiente información para que una persona versada en la materia pueda reconocer los tipos de genes HLA que pueden ser utilizados para replicar el objeto de la invención aquí reclamada, por ejemplo, en el párrafo 68.

- *El Examinador considera que la reivindicación 16 no es clara porque hace referencia a la “introducción de un ácido nucleico que comprende el gen exógeno”, pero en reivindicaciones precedentes no se menciona un gen exógeno.*

Respecto a dichas consideraciones, considero que una persona normalmente versada en la materia podría determinar qué gen podría ser introducido a la célula T preparada a partir del banco celular maestro de células T y/o banco celular de trabajo de células T. Adicionalmente, y junto con las enseñanzas proporcionadas en el capítulo de la Descripción, dicha reivindicación cuenta con la suficiente información que requiere una persona versada en la materia para reproducir el objeto de la invención aquí reclamada.

- *El Examinador opina que las reivindicaciones 24 y 25 no son claras porque no mencionan las condiciones en las que se llevan a cabo los pasos de los métodos. Tampoco está claro a qué se refieren las expresiones «libre de un gen receptor de antígeno quimérico (CAR)» y «libre de un gen receptor de células T (TCR)». Asimismo, las expresiones «para terapia CAR-T» y «para terapia TCR-T» son referencias a métodos de tratamiento, que se consideran exentos de patentabilidad.*

-

En primer lugar, tal como se mencionó en el Numeral I del presente Memorial, se reemplazó la expresión “proceso” por “paso”, para brindar mayor claridad en el capítulo reivindicatorio modificado. Esta palabra había sido mal traducida por un error involuntario. Por lo tanto, los pasos del método allí reclamado son claros y se encuentran adecuadamente definidos.

Por otro lado, se eliminaron de dichas reivindicaciones aquellas expresiones que pudiesen aludir a métodos de tratamiento como “para la terapia TCR-T”. Por lo tanto, solicito amablemente que se retire dicha objeción al respecto.

- *El Examinador considera que la reivindicación 30 no es clara porque no describe las condiciones técnicas del método y tampoco define estructural ni funcionalmente el gen CAR o el TCR exógeno que se introduce en la célula T.*

En respuesta a tales consideraciones, me remito al Numeral I del presente Memorial donde se reemplazó la expresión “proceso” por “paso”, para brindar mayor claridad en el capítulo reivindicatorio modificado. Esta palabra había sido mal traducida por un error involuntario. Por medio de esta modificación, ahora se transmiten de forma clara las condiciones técnicas del método reivindicado.

Por otro lado, se modificó en la misma reivindicación 30 (actual reivindicación 23) la característica técnica que describe que el gen CAR o el gen TCR exógeno está caracterizado porque el CAR contiene un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de transducción de señal intracelular, en el que el TCR consiste en un heterodímero de la cadena α y la cadena β , un heterodímero de la cadena γ y la cadena δ , o un homodímero de cada una de las cadenas α , β , γ y δ . De esta manera, se ha limitado la definición estructural del gen CAR o el TCR exógeno que se introduce en la célula T. Por lo tanto, solicito amablemente que dicha objeción al respecto sea retirada.

- Finalmente, el Examinador opina que la reivindicación 34 no es clara porque no define a qué corresponden los “dos o más” tipos de productos de células T a los que se refiere.

Respecto a tales consideraciones, me remito al Numeral I del presente Memorial donde se definió que los dos o más tipos de productos de células T se producen mediante el método según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26 (reivindicaciones 16 a 17 presentadas con este memorial). De esta manera, se ha limitado la definición de los tipos de células que se producen, a aquellas que se han producido con el método descrito en las reivindicaciones 16 y 17. Por lo tanto, solicito amablemente que dicha objeción al respecto sea retirada.

Por consiguiente, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
-----	-----------	--------	----------------------

D1 ²	Chang, C., et al. <i>Blood</i>	<i>“FT819: Translation of Off-the-Shelf TCR-Less Trac-1XX CART Cells in Support of First-of-Kind Phase I Clinical Trial”</i>	13 de Noviembre de 2019
D2 ³	WO 2015/136001	<i>“Method for generating T-cells compatible for allogenic transplantation”</i>	17 de Septiembre de 2015
D3 ⁴	Del Prete, G., et al. <i>J. Exp. Med.</i>	<i>“CD30-mediated Signaling Promotes the Development of Human T Helper Type 2-like T Cells”</i>	01 de Diciembre de 1995

VII. EN CUANTO A LA NOVEDAD

- El Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 13, 14 y 16 a 18 estudiadas carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1. Particularmente, el Examinador asegura que D1 menciona que se construyó un banco celular maestro para la producción de FT819, en el que se reprogramaron células T $\alpha\beta$ en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y posteriormente se modificaron para dirigir el CAR 1XX CD19 en el locus TRAC con el knockout del TCR.

Sobre tal afirmación, difiero respetuosamente dado que las enseñanzas del arte previo citado no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención, especialmente si se tienen en cuenta las modificaciones presentadas al Capítulo reivindicatorio tal como se muestran en el Numeral I de este Memorial.

Específicamente, la reivindicación 6 presentada con este memorial, que corresponde a la antigua reivindicación 13, fue modificada para especificar que el método reivindicado está caracterizado porque el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo

² Chang, C., Van Der Stegen, S., Mili, M., Clarke, R., Lai, Y., Witty, A., Lindenberg, P., Yang, B., Husain, M., Shaked, H., Groff, B., Stokely, L., Abujarour, R., Lee, T., Chu, H., Pribadi, M., ORourke, J., Gutierrez, A., Riviere, I., Sadelain, M., Valamehr, B. (2019). FT819: Translation of Off-the-Shelf TCR-Less Trac-1XX CAR-T Cells in Support of First-of-Kind Phase I Clinical Trial. *Blood*, 134 (Supplement_1): 4434. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-130584>

³ <https://patents.google.com/patent/WO2015136001A1/en?q=WO2015136001>

⁴ Del Prete, G., De Carli, M., D'Elia, M. M., Daniel, K. C., Almerigogna, F., Alderson, M., Smith, C. A., Thomas, E., & Romagnani, S. (1995). CD30-mediated signaling promotes the development of human T helper type 2-like T cells. *The Journal of experimental medicine*, 182(6), 1655–1661. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1084/jem.182.6.1655>

de células T comprende(n) una célula T derivada de una célula madre pluripotente inducida, y, un paso caracterizado porque las células T que constituyen el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T se pueden proliferar en un cultivo en expansión al menos no menos de 10^{10} veces no menos de 5 veces. Dicha modificación tiene soporte por lo menos en el capítulo Descriptivo, párrafo 207.

Esta definición del método reivindicado brinda novedad y nivel inventivo debido a que los pasos que definen el método reivindicado no se divulgan ni se sugieren en D1. Además, D1 es un banco celular maestro de células iPS, que es diferente del banco celular maestro de células T de la presente invención. Por lo tanto, D1 no provee suficientes enseñanzas para poder llegar al objeto aquí reclamado.

D1 no anticipa todas y cada una de las características técnicas de la invención, otorgándole novedad a la misma. En este sentido, la invención que comprende un método para producir un producto de células T de las Reivindicaciones modificadas presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

En este punto, considero relevante mencionar que las Reivindicaciones 7 a 11 presentadas con este memorial (antiguas reivindicaciones 14 a 18) también son novedosas, pues al ser dependientes – directa o indirectamente- de la Nueva Reivindicación 13 presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, revisten de novedad.

- *El Examinador considera que la reivindicación 13 (y sus respectivas reivindicaciones dependientes 14 a 18) no cumple(n) con el requisito de novedad debido a que revela todas y cada una de las características definidas en esta reivindicación.*

Respetuosamente, difiero de dicha opinión, especialmente teniendo en cuenta las modificaciones presentadas con este Memorial. Específicamente, D2 revela: un método para preparar una célula T diseñada que comprende: a) proporcionar una célula T, b) inhibir la expresión de la beta-2-microglobulina (B2M) y/o del transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CIITA) en la célula T, usando endonucleasas de corte poco

frecuente, c) inactivar al menos un gen que codifica un componente del receptor de células T (TCR), d) introducir un ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), e) expandir la célula T (Pág. 43, líneas 12 a 16, Pág. 73, Reivs. 1, 8 y 12, Pág. 75, Reiv. 21).

Sin embargo, la reivindicación 6 presentada con este memorial (antigua reivindicación 13) ahora define “Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende:

un paso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T caracterizado porque el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T comprende(n) una célula T derivada de una célula madre pluripotente inducida, y, un paso caracterizado porque las células T que constituyen el banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T se pueden proliferar en un cultivo en expansión al menos no menos de 10^{10} veces no menos de 5 veces.

Por lo tanto, no estoy de acuerdo con la afirmación del Examinador de que D2 revela las mismas enseñanzas que las definidas en la reivindicación objetada. Es importante señalar que D2 no menciona ni sugiere un banco de células, lo que lo diferencia aún más el objeto reclamado con esta solicitud de las enseñanzas del arte previo.

Así las cosas, las reivindicaciones 13 a 18 (reivindicaciones 6 a 11 presentadas con este memorial) presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

- *El Examinador considera que las reivindicaciones 24 y 25 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1. Particularmente, el Examinador asegura que las características técnicas estructurales de los métodos definidos en las Reivindicaciones 24 y 25 anteriormente presentadas, y sus dependientes, son anticipadas por el proceso para construir un banco celular maestro de células de D1.*

Sobre tal afirmación, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo citado no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención, máxime si se consideran las limitaciones

y aclaraciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio modificado que se presenta junto con esta respuesta.

Como se explicó en el Numeral I del presente memorial, las reivindicaciones 17 y 18 presentadas con este memorial (antiguas reivindicaciones 24 y 25, respectivamente) fueron modificadas para brindar mayor claridad. Específicamente, la reivindicación 17 define:

“Un método para construir un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

- (1) un paso de diferenciación de una célula madre pluripotente inducida que carece de un gen receptor de antígeno quimérico (CAR) en una célula T,*
- (2) un paso de almacenamiento de células T diferenciadas, y*
- (3) un paso de caracterización de la célula T diferenciada, que además comprende un paso de cultivar por expansión la célula T antes de construir el banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T.”*

Frente a tales restricciones técnicas, el arte previo D1 no revela un paso adicional de cultivar por expansión la célula T antes de construir el banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T.

En este sentido, los métodos para construir un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T de las Reivindicaciones 17 y 18 presentadas junto con este memorial presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

- Finalmente, el Examinador opina que *considera que las reivindicaciones 30 a 34 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1. Particularmente, el Examinador asegura que las características técnicas estructurales de los métodos definidos en las Reivindicaciones 30 a 34 anteriormente presentadas, y sus dependientes, son anticipadas por el proceso para construir un banco celular maestro de células de D1.*

Sobre tal afirmación, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo citado no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención, máxime si se consideran las limitaciones

y aclaraciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio modificado que se presenta junto con esta respuesta.

Como se explicó en el Numeral I del presente memorial, las antiguas reivindicaciones 30 a 34 (reivindicaciones 23 a 27 presentadas con este memorial, respectivamente) fueron modificadas para limitar el gen CAR o el gen TCR exógeno que se introducen en el método reivindicado por la siguiente definición:

“Un método para producir un producto de células T que exprese un CAR o un TCR exógeno, caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

(1) un paso de preparación de una célula T a partir del banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T de acuerdo con la reivindicación 22,

(2) un paso de introducción de un gen CAR o un gen TCR exógeno en la célula T preparada,
y

(3) un paso de cultivo de expansión de la célula T en la que se ha introducido el gen CAR o el gen TCR exógeno caracterizado porque el CAR contiene un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de transducción de señal intracelular, en el que el TCR consiste en un heterodímero de la cadena α y la cadena β , un heterodímero de la cadena γ y la cadena δ , o un homodímero de cada una de las cadenas α , β , γ y δ .”

Así las cosas, D1 no revela que la célula T en la que se ha introducido el gen CAR o el gen TCR exógeno caracterizado porque el CAR contiene un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de transducción de señal intracelular, en el que el TCR consiste en un heterodímero de la cadena α y la cadena β , un heterodímero de la cadena γ y la cadena δ , o un homodímero de cada una de las cadenas α , β , γ y δ .

En este sentido, los métodos para construir un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T de las Reivindicaciones 23 a 27 presentadas junto con este memorial presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

VIII. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, ese Despacho considera también que la materia reclamada en las antiguas Reivindicaciones 19 y 32 (reivindicaciones 12 y 25 presentadas con este memorial) carece de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D1, el cual divulga un método para construir un banco celular maestro para la producción de FT819, en el que se reprogramaron células T $\alpha\beta$ en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y posteriormente se modificaron para dirigir el CAR 1XX CD19 en el locus TRAC con el knockout del TCR, podría incluir un agonista de CD30 para mejorar la proliferación de linfocitos T, según las enseñanzas de D3, para así obtener de manera evidente las mismas características de la Reivindicación 12.

Sobre estas objeciones, también difiero respetuosamente toda vez que las enseñanzas del arte previo no permiten derivar de manera evidente todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención que concierne al método para producir un producto de células T de acuerdo con la reivindicación 12, tal como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

En primer lugar, la reivindicación 12 es dependiente de la reivindicación 6 (antigua reivindicación 13), la cual, tal como se mencionó en el Numeral VI, cuenta con carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento del arte previo. Como se demostró anteriormente, el arte previo no permite revelar las enseñanzas para poder llegar al método definido en la reivindicación 6 presentada junto con este memorial, confiriéndole carácter novedoso e inventivo.

De esta manera, según el Manual Andino para el Examen de Patentes, numeral 4.5.2, «Una reivindicación dependiente es patentable si la reivindicación independiente de la cual se deriva también lo es, aunque defina elementos ya conocidos del estado de la técnica. Por lo tanto, la patentabilidad se deriva de la reivindicación independiente».

Del mismo modo, la reivindicación 25 es dependiente de la reivindicación 30 (reivindicación 23 presentada con este memorial), la cual como se mencionó en el Numeral VI, cuenta con carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento del arte previo.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 29 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D3, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar a sistema para proporcionar un producto de células T reivindicado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

IX. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

X. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **29 reivindicaciones**;
2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908