

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 15853

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 3 de junio de 2022 con el N° NC2022/0007926, por TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED y KYOTO UNIVERSITY, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “BANCO CELULAR MAESTRO DE CÉLULAS T”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2020/043573 del 24 de noviembre de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 966 el 30 de junio de 2022, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024, se requirió a los solicitantes en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0007926 el 27 de septiembre de 2024 respondieron oportunamente el requerimiento formulado, adicionalmente bajo el N° NC2024/0013159 el 27 de septiembre de 2024 presentaron las reivindicaciones 1 a 29 que reemplazan las originalmente presentadas. Sin embargo, no se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que no se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486, toda vez que, la expresión “*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 10¹⁰ veces en un cultivo en expansión no menos de 5 veces*” no está comprendida en la descripción ni en las reivindicaciones originalmente presentadas, por lo cual se considera que existe una ampliación del objeto de la solicitud. Lo anterior, teniendo en cuenta que, la referencia “*no menos de 5 veces*” incluye valores que no están sustentados en la solicitud, ya que, la descripción divulga valores discretos. Asimismo, se evidencia que las células se expanden máximo 5 veces y no hay sustento para valores superiores (Párrs. [0200] y [0204]). En consecuencia, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2022/0007926 el 3 de junio de 2022.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones,*

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 36 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0007926 el 3 de junio de 2022, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un sistema para suministrar un producto de células T a bajo costo que satisfaga el estándar de buenas prácticas de fabricación (GMP).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un sistema para proporcionar un producto de células T, que comprende un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T.

No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)"

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1 a 12 no se considera como una invención, toda vez que, se reclama un "sistema" caracterizado porque comprende un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, sin que se defina ninguna característica técnica que diferencie las células T reclamadas de aquellas que se encuentran en la naturaleza. Adicionalmente, teniendo en cuenta que las reivindicaciones 4 a 12 se refieren a etapas de un método y no caracterizan el producto reclamado, estas tampoco se consideran una invención, dado que, no incluyen características que permitan distinguir las células reclamadas del material existente en la naturaleza.

El objeto de las reivindicaciones 20 a 23, 29, 33 y 35 tampoco se considera una invención, ya que, se refiere 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.

Excepción de Patentabilidad

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 36 no es patentable, toda vez que, reclama un método para proporcionar un producto de células T adecuado para un sujeto de prueba, que comprende la identificación de un antígeno específico de tumor en el sujeto y la selección de un producto que reconoce el antígeno, lo que implica un método de tratamiento.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. Específicamente, 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.

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.

Las reivindicaciones 13, 24, 25, 30 y 34 no son claras porque caracterizan los métodos porque comprenden “*un proceso*”, lo cual es confuso.

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. De igual manera, la expresión “*un tipo de gen HLA*” es ambigua y no permite definir el gen al que se refiere.

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

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.

Las reivindicaciones 24 y 25 no son claras porque no mencionan las condiciones en que se realizan las etapas de los métodos. Tampoco es 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 la terapia CAR-T”* y *“para la terapia TCR-T”* son referencias a métodos de tratamiento, que se consideran exceptuados de patentabilidad.

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.

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.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de noviembre de 2019, 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	Chang, C., <i>et al.</i> , <i>Blood</i>	“FT819: Translation of Off-the-Shelf TCR-Less Trac-1XX CART Cells in Support of First-of-Kind Phase I Clinical Trial”	13 de noviembre de 2019
D2	WO 2015/136001	“Method for generating T-cells compatible for allogenic transplantation”	17 de septiembre de 2015
D3	Del Prete, G., <i>et al.</i> , <i>J. Exp. Med.</i>	“CD30-mediated Signaling Promotes the Development of Human T Helper Type 2-like T Cells”	1 de diciembre de 1995

D1¹ divulga un producto de células CAR-T (FT819) producido a partir de una línea celular maestra pluripotente renovable. FT819 comprende un CAR 1XX CD19 integrado en el locus de la cadena constante α del receptor de células T (*TRAC*) para proporcionar especificidad de antígeno, eficacia mejorada y expresión del CAR regulada temporalmente impulsada por un promotor endógeno (TCR) (Pág. 1, líneas 5 a 12).

D2² divulga un método para preparar células T diseñadas para inmunoterapia, en el que se inhibe la expresión del gen de la beta-2-microglobulina (B2M) y/o del transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CIITA), usando endonucleasas de corte

¹ 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>

² <https://patents.google.com/patent/WO2015136001A1/en?q=WO2015136001>

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

poco frecuente o moléculas de ácido nucleico que inhiben la expresión de B2M y/o CIITA (Abstract).

D3³ divulga que la coestimulación con un anticuerpo monoclonal agonista anti-CD30 mejora la proliferación inducida por antígeno (Ag) y la secreción de citocinas por clones Th2 y Th0 humanos establecidos. Además, la coestimulación de células mononucleares de sangre periférica con el mismo anticuerpo monoclonal anti-CD30 dio lugar al desarrollo preferente de líneas y clones de células T específicas de Ag que mostraban un perfil de secreción de citocinas similar al de las Th2. Por el contrario, el bloqueo precoz de la interacción ligando de CD30-CD30 en cultivos a granel desplazó el desarrollo de células T específicas de Ag hacia el fenotipo opuesto (Th1). En conjunto, estos datos sugieren que la activación por CD30 de células Th activadas por células presentadoras de Ag, que expresan ligandos CD30, puede representar una señalización coestimuladora importante para el desarrollo de respuestas de tipo Th2 (Pág. 1655, Resumen).

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.

Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 13 (NC2022/0007926 del 3 de junio de 2022) se refiere a: *“Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende	Un método para producir un producto de células T (CAR T) (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
un proceso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T	Un proceso para construir un banco celular maestro de células T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 13 no es nueva.

Adicionalmente, 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 (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1

³ Del Prete, G., De Carli, M., D'Elíos, 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>

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

a 5). El documento señala que, utilizando un protocolo de diferenciación y expansión de células T, las células T derivadas de FT819 (FT819-iTs) se expandieron más de 100000 veces durante el proceso de fabricación clínica y que las células expresaban más del 95% de los marcadores de linfocitos T como CD45, CD7, CD3 intracelular y el CAR regulado por TRAC. También aumentó la expresión de CD8 αβ del 25% a más del 70%, y la expresión de CD2, CD5 y CD27 se incrementó aproximadamente entre 5 y 20 veces (Pág. 2, líneas 6 a 11).

Las reivindicaciones dependientes 14 y 16 a 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 13 (NC2022/0007926 del 3 de junio de 2022) se refiere a: “Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende	Un método para preparar una célula T diseñada que comprende: (Pág. 43, líneas 12 a 16, Pág. 73, Reiv. 1)
un proceso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T	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)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 13 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona 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). El documento menciona que la célula T que se va a modificar puede ser cualquier célula T, incluyendo células madre, tales como células madre pluripotentes inducidas (Pág. 16, líneas 30 y 31, Pág. 17, líneas 1 a 16).

Las reivindicaciones dependientes 14 a 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad.



Resolución N° 15853

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 24 (NC2022/0007926 del 3 de junio de 2022) se refiere a: *“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 procesos: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
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 procesos:	Un proceso para construir un banco celular maestro de células T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
(1) un proceso de diferenciación de una célula madre pluripotente inducida libre de un gen receptor de antígeno quimérico (CAR) en una célula T,	Un proceso de diferenciación de células T a partir de células madre pluripotentes inducidas (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 9)
(2) un proceso de almacenamiento de células T diferenciadas, y	Se generó un banco celular maestro (MCB) (Pág. 1, líneas 5 a 9)
(3) un proceso de caracterización de la célula T diferenciad	Se caracterizaron las células en la expresión de los marcadores de linfocitos T, tales como CD45, CD7, CD3 intracelular (Pág. 2, líneas 6 a 9)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 24 no es nueva.

Adicionalmente, 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 (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5). El documento señala que, utilizando un protocolo de diferenciación y expansión de células T, las células T derivadas de FT819 (FT819-iTs) se expandieron más de 100000 veces durante el proceso de fabricación clínica y que las células expresaban más del 95% de los marcadores de linfocitos T como CD45, CD7, CD3 intracelular y el CAR regulado por *TRAC*. También aumentó la expresión de CD8 $\alpha\beta$ del 25% a más del 70%, y la expresión de CD2, CD5 y CD27 se incrementó aproximadamente entre 5 y 20 veces (Pág. 2, líneas 6 a 11).

Las reivindicaciones dependientes 26 a 28 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 25 (NC2022/0007926 del 3 de junio de 2022) se refiere a: *“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 procesos: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para construir un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de	Un proceso para construir un banco celular maestro de células T



Resolución N° 15853

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

trabajo de células T, caracterizado porque comprende los siguientes procesos:	(Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
(1) un proceso de diferenciación de una célula madre pluripotente inducida libre de un gen receptor de células T (TCR) exógeno en una célula T	Un proceso de diferenciación de células T a partir de células madre pluripotentes inducidas (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 9)
(2) un proceso de almacenamiento de células T diferenciadas, y	Se generó un banco celular maestro (MCB) (Pág. 1, líneas 5 a 9)
(3) un proceso de caracterización de la célula T diferenciada	Se caracterizaron las células en la expresión de los marcadores de linfocitos T, tales como CD45, CD7, CD3 intracelular (Pág. 2, líneas 6 a 9)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 25 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 30 (NC2022/0007926 del 3 de junio de 2022) se refiere a: *“Un método para producir un producto de células T que exprese un CAR o un TCR exógeno, caracterizado porque comprende los siguientes procesos: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para producir un producto de células T que exprese un CAR o un TCR exógeno, caracterizado porque comprende los siguientes procesos:	Un proceso para producir un producto de células CAR-T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
(1) un proceso 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	Se generó un banco celular maestro (MCB) (Pág. 1, líneas 5 a 9)
(2) un proceso de introducción de un gen CAR o un gen TCR exógeno en la célula T preparada,	Se reprogramaron células T αβ 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 (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
(3) un proceso de cultivo de expansión de la célula T en la que se ha introducido el gen CAR o el gen TCR exógeno	Se llevó a cabo un protocolo de expansión de las células T derivadas de FT819 (Pág. 2, líneas 6 a 11)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 30 no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 31 y 34 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

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 dependiente 19 (NC2022/0007926 del 3 de junio de 2022) se refiere a: *“El método para producir un producto de células T de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque el proceso de cultivo de expansión*



Ref. Expediente N° NC2022/0007926

de la célula T comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende	Un método para producir un producto de células T (CAR T) (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)	Un método de expansión de células T (Pág. 1656, Sección CD30 <i>Costimulation Enhances Ag-induced Proliferation and Cytokine Production by Established CD4+CD30+ T Cell Clones</i>)
un proceso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T	Un proceso para construir un banco celular maestro de células T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)	No menciona
comprende además un proceso de cultivo de expansión de una célula T	Se llevó a cabo un protocolo de expansión de las células T derivadas de FT819 (Pág. 2, líneas 6 a 11)	Cultivo de expansión de células T (Pág. 1657, Sección CD30 <i>Triggering Favors the Preferential Expansion In Vitro of T Cells Producing Th2-Type Cytokines</i>)
el proceso de cultivo de expansión de la célula T comprende un proceso de estimulación de la célula con un agonista de CD30	No menciona	Los clones de células T se estimularon con el anticuerpo anti-CD30 “M44” (Pág. 1656, Sección CD30 <i>Costimulation Enhances Ag-induced Proliferation and Cytokine Production by Established CD4+CD30+ T Cell Clones</i> , Pág. 1657, Sección CD30 <i>Triggering Favors the Preferential Expansion In Vitro of T Cells Producing Th2-Type Cytokines</i>)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19, ya que 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 (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5). El documento señala que, utilizando un protocolo de diferenciación y expansión de células T, las células T derivadas de FT819 (FT819-iTs) se expandieron más de 100000 veces durante el proceso de fabricación clínica y que las células expresaban más del 95% de los marcadores de linfocitos T como CD45, CD7, CD3 intracelular y el CAR regulado por *TRAC*. También aumentó la expresión de CD8 $\alpha\beta$ del 25% a más del 70%, y la expresión de CD2, CD5 y CD27 se incrementó aproximadamente entre 5 y 20 veces (Pág. 2, líneas 6 a 11).



Ref. Expediente N° NC2022/0007926

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 19 y el método para producir un producto de células T divulgado en D1, consiste en que la célula T se estimula con un agonista de CD30.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un agonista de CD30 proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, un método para obtener un producto de célula T (CAR-T) que tiene especificidad de unión al antígeno, medida como liberación de citoquinas y actividad citotóxica *in vitro*, así como efecto de control de la carga tumoral y una tasa de supervivencia prolongada en un modelo tumoral *in vivo*, ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 2, líneas 12 a 21). Asimismo, la solicitud no demuestra ningún efecto asociado a la inclusión de un agonista de CD30 en el proceso de expansión de las células T.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir un producto de células T conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir un agonista de CD30 para mejorar la proliferación de linfocitos T, ya está divulgado en D3, que se refiere a la coestimulación de células T con un anticuerpo anti-CD30 ("M44"), el cual aumenta la proliferación celular inducida por antígeno y la producción de citoquinas en clones de células T. Este efecto se presentó en células Th0 y Th2 de una manera dependiente de la dosis del anticuerpo (Pág. 1656, Sección *CD30 Costimulation Enhances Ag-induced Proliferation and Cytokine Production by Established CD4+CD30+ T Cell Clones*).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un agonista de CD30 del D3 en el método para producir un producto de células T de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 32 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 19, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos de los solicitantes

Argumentos respecto a las modificaciones al capítulo reivindicatorio

En lo referente a los argumentos de los solicitantes con relación a las modificaciones presentadas a las reivindicaciones, donde manifiestan que:

"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

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

de trabajo de células T a aquellas que se proliferan 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.

(...)

- 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.

(...)

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.”

Se aclara que, contrario a lo señalado por los solicitantes, la expresión “*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*” no está sustentada en la descripción ni las reivindicaciones originalmente presentadas y se considera que constituye una ampliación del objeto de la solicitud. A pesar de que los solicitantes señalan el párrafo 207 como soporte de la modificación, este menciona específicamente que “*el cultivo de expansión (...) se repitió 4 veces (...) iWT1 α β TC se puede cultivar en expansión al menos no menos de 10^{10} veces*” (subrayado fuera de texto SIC), por lo cual, no hay sustento para la expresión “*no menos de 5 veces*”. Asimismo, dicha expresión incluye valores superiores a 5 que no están contemplados en la solicitud, ya que, la descripción se refiere a valores discretos y no a la amplitud de valores contemplados con la expresión “*no menos de 5 veces*”. Además, aunque la reivindicación menciona no menos de 5 veces, el capítulo descriptivo presenta ejemplos con valores inferiores a 5, como lo expone el mismo solicitante en el párrafo 207, donde se indica que son 4 veces.

En ese sentido, solamente se presenta sustento descriptivo para la proliferación de células T 10^{10} veces en cultivo en expansión 4 veces (Párr. [0207]), 10^{11} veces en cultivo en expansión 5 veces (Párr. [0200]), 10^{12} veces en cultivo en expansión 5 veces (Párr. [0204]) o 10^9 veces en cultivo en expansión 3 veces (Párr. [0232]), evidenciando que las células se expanden máximo 5 veces.

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

Por lo anterior, las modificaciones radicadas incumplen lo estipulado en el artículo 34 de la Decisión 486 y, por tanto, se tiene en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2022/0007926 el 3 de junio de 2022.

Argumentos respecto a la materia que no se considera una invención

Los solicitantes sostienen que:

“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:

(...)

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.”

En respuesta a lo anterior, se aclara en primer lugar que, las objeciones por materia no considerada una invención se hacen con base en el artículo 15 literal b) y no en el artículo 20, como erróneamente lo manifiestan los solicitantes.

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

En segundo lugar, se reitera que no se acepta la modificación radicada el 27 de septiembre de 2024 bajo el número NC2024/0013159 porque incumple lo establecido en el artículo 34. Por lo cual, se mantienen las objeciones para el pliego reivindicatorio presentado el 3 de junio de 2022 mediante radicado N° NC2022/0007926, trasladadas en el Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024.

Adicionalmente, cabe resaltar que el hecho de que las células T sean derivadas de células madre pluripotentes inducidas corresponde a un rasgo de su proceso de obtención que no les confiere ninguna característica técnica estructural que permita diferenciarlas de cualquier célula T producida de manera natural. La solicitud no identifica alguna diferencia en términos de expresión de marcadores, transcriptoma, organización de estructuras subcelulares, entre otras, que aparte de forma inequívoca las células T reivindicadas de aquellas existentes en la naturaleza; de modo que, en ausencia de tal caracterización estructural, no es posible dar por superada la objeción por artículo 15 literal b) de la Decisión 486.

Por otra parte, las reivindicaciones 4 a 12 pretenden caracterizar el producto de células T haciendo referencia a etapas de un proceso, lo cual tampoco imparte alguna característica a las células que las distinga de la materia existente en la naturaleza. Así las cosas, dichas reivindicaciones también son objetadas por artículo 15 literal b) de la Decisión 486.

Argumentos respecto a la materia exceptuada de patentabilidad

En cuanto a la objeción por artículo 20 d) de la Decisión 486, los solicitantes argumentan que:

“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:

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

“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.”

Al respecto, se aclara que, tal como lo establece el preámbulo de la reivindicación y como se menciona en la descripción (Párr. [0185]), la finalidad del método de la reivindicación 36 es proporcionar un producto de células T a un sujeto, lo que implica un método de tratamiento. Además, el argumento de los solicitantes según el cual, la identificación del antígeno se realiza sobre células tumorales extraídas y no sobre el sujeto, no es de recibo por parte de esta Oficina, puesto que, la reivindicación no menciona de forma específica que dicha identificación se lleva a cabo *in vitro* y su alcance comprende la intervención del cuerpo del sujeto. Por lo tanto, se mantiene la objeción por art. 20 d) de la Decisión 486.

Argumentos respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones

Frente a las objeciones por falta de claridad y concisión de las reivindicaciones, los solicitantes señalan que:

“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:

(...) me permito recordarle al Examinador sobre el numeral 4.6.13 del Manual Andino para el Examen de Patentes, 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. (...)

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

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: (...)

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.

Adicionalmente, las reivindicaciones 24, 25, 30 y 34 no son claras porque caracterizan los métodos porque comprenden “un proceso”, lo cual es confuso. (...)

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. (...)

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.

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

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

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

método descrito en las reivindicaciones 16 y 17. Por lo tanto, solicito amablemente que dicha objeción al respecto sea retirada.”

Frente a lo anterior, esta Oficina reitera que, en vista de que no se aceptan las modificaciones presentadas el 27 de septiembre de 2024 bajo el N° NC2024/0013159, el capítulo reivindicatorio objeto de análisis corresponde al radicado el 3 de junio de 2022 mediante el N° NC2022/0007926. Por tal razón, persisten las objeciones por falta de claridad y concisión referidas en el Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024.

En relación con la concisión del capítulo reivindicatorio, aunque el fragmento del Manual Andino citado por los solicitantes señala que puede haber dos o más reivindicaciones independientes de la misma categoría, esta Oficina considera que existe una duplicidad de materia que se encuentra definida por las mismas características y es posible presentar las modalidades particulares como reivindicaciones dependientes (a modo de ejemplo, las reivindicaciones 24 y 25 parecen corresponder a variaciones del método de la reivindicación 13).

Adicionalmente, respecto a la caracterización del método de la reivindicación 13, se aclara que no indica las etapas y condiciones técnicas mediante las cuales se construye el banco celular, incluyendo los medios y reactivos empleados, que se consideran esenciales para definir la invención. Esto también aplica para los métodos de las reivindicaciones 24, 25 y 30, puesto que, no definen tales condiciones técnicas.

En cuanto a los argumentos de los solicitantes relativos al reemplazo de términos confusos, imprecisos y la inclusión de otras características para definir elementos del CAR o el TCR exógeno, esta Oficina insiste en que no pueden darse por superadas dichas objeciones, ya que, no fueron aceptadas las modificaciones presentadas como respuesta al Oficio N° 8888.

Argumentos respecto a la novedad

Los solicitantes sostienen que:

“(…) 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 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.

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

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.

(...)

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 (...)

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.

(...)

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

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: (...)

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.

(...)

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: (...)

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.”

En respuesta a lo anterior, como primera medida, se reitera que no se aceptan las modificaciones presentadas el 27 de septiembre de 2024 bajo el N° NC2024/0013159 porque amplían materia. En segundo lugar, contrario a lo argumentado por los solicitantes, D1 divulga todas las características técnicas esenciales de los métodos reivindicados, ya que, describe un método para producir un producto de células T que comprende obtener una población de células T diferenciadas a partir de una célula madre pluripotente inducida, que fue modificada para introducir el CAR 1XX de unión a CD19 en el locus *TRAC* con el knockout del TCR. Adicionalmente, el método comprende expandir las células T, las cuales se expandieron más de 100000 veces durante el proceso de fabricación clínica. Asimismo, comprende una etapa de caracterización de las células respecto a su expresión de marcadores como CD45, CD7 y CD3 intracelular, así como el CAR 1XX CD19 (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5, Pág. 2, líneas 6 a 11).

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

Dicha población de células T expandidas se entiende como un banco celular, por lo cual, se considera no ha lugar el argumento de los solicitantes referente a que D1 no divulga un banco celular maestro de células T. De igual forma, la solicitud no presenta una caracterización del banco celular que permita distinguirlo de la población de células T divulgada en el estado de la técnica.

En adición a lo anterior, el documento D2 afecta la novedad de la reivindicación 13 porque describe un método que comprende: proporcionar una célula T, inhibir la expresión de la beta-2-microglobulina (B2M) y/o el transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CIITA) (que corresponden a genes del HLA); inactivar al menos un gen que codifica un componente del receptor de células T (TCR); introducir un ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) y expandir la célula; donde la célula T se deriva de células madre pluripotentes inducidas (Pág. 43, líneas 12 a 16, Pág. 73, Reivs. 1, 8 y 12, Pág. 75, Reiv. 21, Pág. 16, líneas 30 y 31, Pág. 17, líneas 1 a 16). Como resultado del método se obtiene una población de células T que expresa el CAR, lo que constituye un banco celular.

Por tanto, las anterioridades D1 y D2 continúan afectando la novedad de los métodos reclamados en las reivindicaciones 13, 14, 16 a 18, 24 a 28, 30, 31 y 34 (D1) y 13 a 18 (D2).

Argumentos respecto al nivel inventivo

Frente al nivel inventivo los solicitantes sostienen que:

“(…) 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

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

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 (sic) para proporcionar un producto de células T reivindicado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.”

Esta Oficina aclara que, teniendo en cuenta que no se aceptan las modificaciones presentadas el 27 de septiembre de 2024 bajo el N° NC2024/0013159, se mantiene la objeción por falta de nivel inventivo para las reivindicaciones 19 y 32, puesto que, D1 ya divulga un método para producir un producto de células T que implica diferenciar células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) en células T, donde dichas iPSCs contienen un CAR 1XX CD19. Además, el método comprende expandir las células T obtenidas y caracterizar la expresión de marcadores como CD45, CD7 y CD3 (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5, Pág. 2, líneas 6 a 11).

Se reitera que la diferencia entre la materia reclamada y el método de D1 es que la célula T se estimula con un agonista de CD30 en el cultivo de expansión. Sin embargo, la solicitud no demuestra un efecto técnico particular asociado a esta diferencia, puesto que, no evalúa el impacto del agonista de CD30 en la tasa de proliferación celular. Además, el método de D1 ya permite obtener una población de células T que expresa un CAR funcional y presenta actividad citotóxica *in vitro* y efecto antitumoral *in vivo* (Pág. 2, líneas 12 a 21).

Asimismo, el documento D3 describe la coestimulación de células T con un agonista de CD30 (anticuerpo anti-CD30 “M44”), el cual aumenta la proliferación celular inducida por el antígeno y la producción de citoquinas en las células T (Pág. 1656, Sección CD30 *Costimulation Enhances Ag-induced Proliferation and Cytokine Production by Established CD4+CD30+ T Cell Clones*). Igualmente, menciona que la activación por CD30 de células Th activadas por células presentadoras de antígeno que expresan ligandos CD30 puede representar una señalización coestimuladora importante para el desarrollo de respuestas de tipo Th2 (Pág. 1655, Resumen). Por lo que, una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir un agonista de CD30 como lo enseña D3, en el método para producir un producto de células T de D1, llegando de manera evidente al método reclamado. En consecuencia, la materia reivindicada carece de nivel inventivo.

Finalmente, los solicitantes manifiestan que:

“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”

Esta Oficina aclara que ya se ha realizado 1 examen de patentabilidad, y que esta Oficina no considera necesario realizar un segundo examen de patentabilidad, teniendo en cuenta

Resolución N° 15853

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

que no se presentó el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad ni una modificación sustancial del capítulo reivindicatorio, puesto que las modificaciones no fueron aceptadas por ampliación de materia; además de que es posible seguir empleando los documentos citados en el Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

Que de acuerdo con la modificación presentada por los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2024/0013159 el 27 de septiembre de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "MÉTODO PARA PRODUCIR UN BANCO DE CÉLULAS T DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

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

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED y KYOTO UNIVERSITY advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 27 de marzo de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.03.27
17:01:27 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.