

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2022/0011682

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODO PARA PRODUCIR LINFOCITOS
CITOLÍTICOS NATURALES A PARTIR DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES

Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Fecha de solicitud: 19 de agosto 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 No. 13106, notificado el 14 de agosto de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado anteriormente el 9 de febrero de 2023:

- se eliminaron las reivindicaciones 4, 6 y 38 a 41 anteriormente presentadas; y
- se modificaron las reivindicaciones 1, 5 y 7 a 37 anteriormente presentadas. El soporte para estas modificaciones se encuentra en la memoria descriptiva y las reivindicaciones presentadas originalmente, y en la Tabla A a continuación se incluyen ejemplos de dicho soporte.

Tabla A

Reivindicación anterior No.	Reivindicación nueva No.	Ejemplo de soporte
1	1	Modificada; el soporte se encuentra, por ejemplo, en las reivindicaciones 1 y 63 originales y en los párrafos [0028] y [0058] de la descripción originalmente presentada.
4	---	Eliminada.
5	4	Modificada para actualizar el número de reivindicación.
6	---	Eliminada.
7 a 14	5 a 12	Modificada para actualizar el número de reivindicación y la dependencia.
15	13	Modificada para mayor claridad y para actualizar el número de reivindicación y la dependencia.
16 a 22	14 a 20	Modificada para actualizar el número de reivindicación y la dependencia.
23 y 24	21 y 22	Modificada para mayor claridad y para actualizar el número de reivindicación y la dependencia.
25 a 37	23 a 35	Modificada para actualizar el número de reivindicación y la dependencia.
38 a 41	---	Eliminadas.

Cabe destacar que las anteriores modificaciones se ajustan completamente al 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 A QUE LA MATERIA RECLAMADA QUE SUPUESTAMENTE NO ES UNA INVENCION

El Examinador ha objetado las reivindicaciones 39 a 41 anteriormente presentadas por supuestamente reclamar “una población de células NK sin mencionar las características técnicas esenciales (...) dicha caracterización tan general no permite que esta sea diferente a una población celular tal y como está en la naturaleza”. Las reivindicaciones 40 y 41 anteriormente presentadas también fueron objetadas por supuestamente referirse a “resultados a alcanzar”.

Frente a lo anterior, me permito indicar que, únicamente para agilizar el trámite, el Solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 39 a 41 anteriormente presentadas. De esta manera, la objeción a este respecto se ve superada.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

El Examinador ha objetado las reivindicaciones 1 a 37 anteriormente presentadas por supuestamente incluir el uso de células madre embrionarias humanas en el método reclamado.

Respecto a lo anterior, me permito destacar que el Solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 para que se refiera exclusivamente a “células madre pluripotentes inducidas”. De esta manera, la reivindicación 1 modificada no abarca el uso de células madre embrionarias y, por lo tanto, el Solicitante solicita respetuosamente que la objeción en cuestión sea retirada.

IV. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

El Examinador ha mencionado que el título actual de la solicitud no refleja la materia divulgada en la descripción y las reivindicaciones. Por consiguiente, el Solicitante ha decidido modificarlo de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador, es decir, de la siguiente manera:

“MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE LINFOCITOS NATURAL KILLER CD56+/CD3- SIN UN PASO DE AISLAMIENTO CELULAR”

De esta manera, el nuevo título cumple a cabalidad los requisitos del inciso d) del Artículo 27 de la Decisión 486 y, por lo tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

El Examinador ha objetado la reivindicación 38 anteriormente presentada por supuestamente carecer de claridad y soporte.

Al respecto, me permito indicar que, únicamente para agilizar el trámite, el Solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 38 anteriormente presentada, superándose así la objeción en cuestión.

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. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SUFICIENCIA DE LA DESCRIPCIÓN

El Examinador ha objetado la descripción por considerarla poco clara e insuficiente, ya que supuestamente *“no hay evidencia para (i) un método para producir células NK derivadas que comprende cultivar cualquier célula madre pluripotente en cualquier medio de cultivo y bajo cualquier condición; y (ii) un método para producir derivados de células inmunitarias CD56+/CD3-derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que comprende cultivar iPSC en cualquier medio de inducción de HPC bajo cualquier condición, en donde el medio comprende cualquier combinación de los componentes mencionados en las reivindicaciones con cualquier composición”*.

Sin embargo, me permito resaltar que el Solicitante considera que el método de las reivindicaciones modificadas es claro y está totalmente respaldado por la descripción originalmente presentada, la cual proporciona suficiente especificidad y orientación para que un experto en la materia comprenda que el Solicitante posee la invención, y describe los pasos con suficiente detalle para ponerla en práctica. Por ejemplo, la reivindicación 1 modificada requiere, entre otras cosas, en el paso (B), cultivar la masa de células HP en medios de inducción de CD4/CD8 que comprenden *un inhibidor de p38 y SDF-1* para generar una población de células heterogéneas intermedia que comprende células CD4-/CD8-, células CD4-/CD8+, células CD4+/CD8- y células CD4+/CD8+ (masa de células DP), y en el paso (C), cultivar la masa de células DP en medios de inducción de NK que comprenden *al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-CD3, IL-2 e IL-7 para producir una población de células que comprende al menos un 50% de células NK CD56+/CD3-*, en donde el método no incluye un paso de aislamiento celular.

Por lo tanto, considero que la descripción de la presente solicitud cumple con todos los requisitos de claridad y suficiencia de acuerdo con los lineamientos del Artículo 28 de la Decisión 486.

VII. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D2 ¹	Li, Y., <i>et al. Cell stem cell.</i>	“Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Anti-tumor Activity”	2 de agosto de 2018
D2 ²	WO2017078807	“Methods and compositions for inducing hematopoietic cell differentiation”	11 de mayo de 2017

VIII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

8.1. Nivel inventivo de las reivindicaciones anteriormente presentadas

El Examinador ha objetado la reivindicación 38 anteriormente presentada por supuestamente carecer de nivel inventivo en vista de la combinación de los documentos D1 y D2.

No obstante, me permito reiterar que, únicamente para agilizar el trámite, el Solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 38 anteriormente presentada y, por lo tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

8.2. Nivel inventivo de las reivindicaciones modificadas adjuntas al presente memorial

Por otro lado, me permito manifestar que, unicamente para agilizar el trámite, el Solicitante ha decidido modificar la reivindicación independiente 1 para reclamar lo siguiente:

“Un método para producir células citolíticas naturales (NK) derivadas de células madre pluripotentes *inducidas* (iPSC, por sus siglas en inglés) que comprende:

- (A) proporcionar una población de células en masa que comprende células progenitoras hematopoyéticas (HPC) (masa de células HP) derivadas de células madre pluripotentes *inducidas*,
- (B) cultivar la masa de células HP en medios de inducción de CD4/CD8 que comprenden un inhibidor de p38 y SDF-1 para generar una población de células heterogéneas intermedia que comprende células CD4-/CD8-, células CD4-/CD8+, células CD4+/CD8- y células CD4+/CD8+ (masa de células DP), y
- (C) cultivar la masa de células DP en medios de inducción de NK que comprenden al

¹ Li, Y., et al. (2018). Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Anti-tumor Activity. Cell stem cell, 23(2), 181–192.e5. Recuperado desde: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6084450/pdf/nihms976001.pdf>
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/88/b4/e8/1b4d11d7520497/WO2017078807A1.pdf>

menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-CD3, IL-2 e IL-7 para producir una población de células que comprende al menos un 50% de células NK CD56+/CD3-,

en donde el método no incluye un paso de aislamiento celular”.

La reivindicación 1 modificada se refiere a métodos para producir células citolíticas naturales (NK) derivadas de células madre pluripotentes inducidas, que comprenden, entre otras cosas, un paso de cultivar las células en presencia de un inhibidor de p38 y SDF-1 para obtener células NK. Además, el método reivindicado por el Solicitante no incluye un paso de aislamiento celular. Véase el paso (C) de la reivindicación 1 modificada.

La presente solicitud proporciona métodos de cultivo celular para la producción altamente eficiente y robusta de células CD56+/CD3- (es decir, células NK o similares a NK) a partir de una población de células en masa que comprende células HP derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), sin necesidad de pasos intermedios de aislamiento celular (véanse los párrafos [0162], [0163], [0168] y [0172] de la descripción originalmente presentada).

Los métodos descritos en la solicitud utilizan el *inhibidor de p38 y SDF-1* en un medio de inducción de CD4/CD8 para la diferenciación de la masa de células HP en una población que comprende células CD4/CD8, con el fin de producir eficientemente células NK (véanse los Ejemplos 2 y 3 de la descripción originalmente presentada). Como es bien sabido en el campo de los protocolos de células madre, cada paso y reactivo es importante y decisivo para el resultado del método. Tal como se describe en los ejemplos, *el inhibidor de p38 y el SDF-1* son factores de crecimiento importantes en el método del Solicitante, necesarios para producir la masa de células DP, la cual posteriormente se cultiva en medios de inducción de NK, según lo requerido por las reivindicaciones del Solicitante.

Sin embargo, Ni D1 ni D2, por sí solos o en combinación, habrían llevado a una persona versada en la materia a llegar al método reivindicado por el Solicitante con alguna expectativa de éxito.

El documento D1 describe un método para la producción de cuerpos embrioides por centrifugación a partir de células iPS y la diferenciación de estos cuerpos embrioides a células NK. El método descrito en D1 no enseña la diferenciación sin aislamiento celular. D1 tampoco

proporciona información sobre el uso de SDF-1 en la diferenciación. Véase D1, página 16, segundo párrafo.

El documento D2 describe métodos para el cultivo de células hematopoyéticas, incluidas las células NK, mediante una plataforma de monocultivo que emplea diversos factores de crecimiento a través del linaje mesodérmico. Véase D2, párrafos [00023] y [00024]. D2 también describe que los subconjuntos maduros de células T CD4+ y CD8+ se derivan de células iPS humanas utilizando una estrategia de selección de CD45+ CD56-, mientras que los subconjuntos maduros de células NK CD56+CD16+CD8+ se derivan de células iPS humanas utilizando una estrategia de selección de CD45+. Véase D2, párrafos [00077] y [00078]. A diferencia del método reivindicado por el Solicitante, el método en D2 requiere aislamiento celular y no utiliza SDF-1.

Por consiguiente, considero que las reivindicaciones 1 a 35 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dichos documentos para llegar de manera obvia al método reclamado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

IX. PETICIÓN

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

9.2. 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

- 10.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones.
- 10.2. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias a solicitudes en trámite.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908