

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

Señores
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2021/019917

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de febrero de 2021.

PRIORIDAD: US 62/983,511 28 de febrero de 2020.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 10 de noviembre de 2025 bajo el número NC2025/0015565, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un método de cultivo de células NK o NK iPS sin un paso de aislamiento para obtener células funcionales y que pueden modificarse genéticamente.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para producir células NK derivadas de células madre pluripotentes 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, (B) cultivar la masa de células HP en un medio de cultivo para producir células CD56+/CD3-, en donde el método no incluye un paso de aislamiento celular.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2025/0015565 presentado el 10 de noviembre de 2025.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

La reivindicación 1 no es clara ni concisa y carece de sustento porque menciona "Un método para producir células citolíticas naturales (NK) derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que comprende", pero dicho método no se define en términos de todas sus características técnicas esenciales, es decir, indicando una serie de etapas y condiciones particulares que le permitan a la persona versada en la materia su implantación. Además, no hay sustento para cualquier tipo de célula sino únicamente para células humanas. De tal forma que, el método se define en términos de los resultados que se pretenden alcanzar en cada etapa del proceso como cuando menciona "cultivar la masa de células HP en medios de inducción", "cultivar la masa de células DP", etc. Pero no menciona como se realiza cada etapa y sus características y condiciones técnicas esenciales. Dentro de dichas características es esencial las de los medios de inducción (composición y concentración de cada componente), puesto que, no habría sustento para un método que incluya cultivar las células en cualquier medio y bajo cualquier serie de condiciones de cultivo. Contrario a esto, se menciona "comprenden un inhibidor de p38 y SDF-1" pero no menciona cuáles son dichos inhibidores y en que concentración están, así mismo, menciona "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" pero esto da lugar a un sinnúmero de medios y por ende de medios que no son explorados por el solicitante, puesto que el medio tiene los compuestos con sus concentraciones determinadas específicamente. Así las cosas, las etapas del método, los medios de cultivo y las condiciones de acuerdo con lo divulgado en la descripción son:

- a) cultivar células iPS de la cepa Ffl-01s04 por un día en un medio de cultivo que comprende CHIR99021 10 μ M y Y-27632 50 μ M,
 - b) dispersar las células cultivadas en un medio de diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas (HPC) por un día, donde el medio comprende a BMP4 (50 ng/ml), VEGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml) y ácido ascórbico 2-fosfato (50 μ g/ml), insulina humana (10 μ g/ml), transferrina humana (5,5 μ g/ml), selenito de sodio (6,7 ng/ml), L-glutamina 20 (2 mM) y α -monotioglicerol (0,4 mM),
 - c) adicionar al siguiente día SB431542 (6 μ M) y dejar creciendo 2 días,
 - d) redispersar las células del paso c) en un medio que comprende VEGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml), SCF (50 ng/ml) y ácido ascórbico 2-fosfato (50 μ g/ml), y cultivar dichas células durante 3 días,
 - e) exponer las células crecidas del paso d) a un medio que comprende EGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml), SCF (50 ng/ml), ácido ascórbico 2-fosfato (50 μ g/ml), TPO (30 ng/ml) y Flt3L (10 ng/ml) durante 7 días.
- Donde este último medio se cambia cada 2 a 3 días durante el periodo de cultivo de 7 días,
- f) crecer las células del paso e) sin separarlas a 37°C en 5% de O₂ durante 7 días en un medio de cultivo suplementado con FBS al 15 %, L-glutamina 4 mM, 100 U/ml de

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 2-mercaptoetanol 55 µM, 50 µg/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, 10 µg/ml de insulina humana, 5,5 µg/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenito de sodio, 50 ng/ml de SCF, 50 ng/ml de IL-7, 50 ng/ml de Flt3L, 100 ng/ml de TPO, SB203580 15 µM, SDF-1α 30 nM,
g) transferir las células a placas nuevas y dejarlas 7 días,
h) transferir las células a placas nuevas y dejarlas 7 días,
i) recoger todas las células y sembrar dicha masa celular en 5% de CO₂ a 37°C por tres días en un medio suplementado con L-glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomicina, 50 µg/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, 10 µg/ml de insulina humana, 5,5 µg/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenito de sodio, 500 ng/ml de anticuerpo anti-CD3 20 (UCHT1), 10 ng/ml de IL-2 y 10 ng/ml de IL-7,
j) dispersar las células de la etapa anterior en un medio que comprende con FBS al 15%, L- glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomicina, 50 µg/ml de 2-fosfato de ácido ascórbico, 10 µg/ml de insulina humana, 5,5 µg/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenita de sodio, 10 ng/ml de IL-2 y 10 ng/ml de IL-7 y cultivar por 4 días, y
k) recoger las células y seleccionar células CD56+/CD3-.

Por tanto, se sugiere incluir dichas características y etapas del método en la reivindicación independiente de acuerdo con lo sustentado en la descripción y, teniendo en cuenta que las reivindicaciones deben ser autosuficientes y claras por sí mismas.

La reivindicación 1 no es clara porque menciona “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 “para producir una población de células que comprende al menos un 50% de células NK CD56+/CD3” se refieren únicamente a resultados a alcanzar que no definen al método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere eliminar dichos resultados a alcanzar. Además, la expresión “una población de células heterogéneas intermedia” no es clara, se sugiere eliminar dicha expresión.

Las reivindicaciones 3, 4, 20, 30, 31 y 33 a 35 no son claras porque se refieren únicamente a resultados a alcanzar que no definen al método, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones.

La reivindicación 5 no es clara y carece de sustento porque el medio de inducción de acuerdo con la descripción según la etapa del método comprende determinados componentes, pero no solo un componente como lo indica la reivindicación, además, no se evidencia medios que comprendan todas las concentraciones del rango mencionado para cada componente ni combinaciones de los mismo. Por tanto, tal cual esta reclamada la materia da lugar a un sinnúmero de medios y por ende de métodos que no son explorados por el solicitante. Además, se refiere a inhibidor de TGFβ sin indicar cuál es el mismo y en que concentración se proporciona. Como se indicó previamente, en la descripción se evidencia que el método comprende una etapa de cultivar células iPS de la cepa Ffl-01s04 donde el medio de cultivo que comprende CHIR99021 10 µM y Y-27632 50 µM, otra etapa de dispersar las células cultivadas en un medio de diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas (HPC), donde el medio comprende a BMP4 (50 ng/ml), VEGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml) y ácido ascórbico 2-fosfato (50 µg/ml), insulina humana (10 µg/ml), transferrina humana (5,5 µg/ml), selenito de sodio (6,7 ng/ml), L-glutamina 20 (2 mM) y α-monotioglicerol (0,4 mM), y adicionar al siguiente día SB431542 (6 µM); posteriormente, redispersar las células en un medio que comprende VEGF (50

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

ng/ml), bFGF (50 ng/ml), SCF (50 ng/ml) y ácido ascórbico 2-fosfato (50 µg/ml), y se evidencian más etapas que involucran los componentes mencionados en la reivindicación en concentraciones específicas. Por tanto, se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 6 a 11 mencionan características técnicas esenciales del método que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir dichas características en la reivindicación independiente de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 12 no es clara ni concisa y carece de sustento porque menciona “en donde el medio de inducción de CD4/CD8 comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, factor de células madre (SCF), IL-7, Flt3L, trombopoyetina (TPO), inhibidor de p38, SDF-1, y combinaciones de los mismos” pero no se evidencia en la descripción un medio de inducción comprenda uno solo o combinaciones de todos los componentes mencionados en cualquier concentración. Así mismo, no se menciona la concentración de dichos componentes ni se indica cuales son los inhibidores de p38 y SDF-1, de tal forma que esto da lugar a un sinnúmero de medios y, por ende, de métodos que no son explorados por el solicitante. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales del medio como sus componentes y las concentraciones respectivas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 13 no es clara, ni concisa y carece de sustento porque no se evidencia en la descripción un medio de inducción que comprenda todos los componentes en todas las concentraciones de los rangos mencionados. Por tanto, esto da lugar a un sinnúmero de medios y por ende de métodos que no son explorados por el solicitante. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales del medio como sus componentes y las concentraciones respectivas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 14 a 21 mencionan características técnicas esenciales del método que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir dichas características en la reivindicación independiente de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 22 no es clara, ni concisa y carece de sustento porque menciona “en donde el medio de inducción de NK comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-CD3, IL-2, IL7, y combinaciones de los mismos, en donde el medio de inducción de NK comprende: (a) IL-2 en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml; y (b) IL-7 en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml” pero no se evidencia en la descripción un medio de inducción comprenda uno solo o combinaciones de todos los componentes mencionados en cualquier concentración. Así mismo, no se menciona la concentración de dichos componentes ni se indica cuál es el anticuerpo anti-CD3, de tal forma que esto da lugar a un sinnúmero de medios y por ende de métodos que no son explorados por el solicitante. En la descripción se menciona que dicho medio esta suplementado con L-glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomina, 50 µg/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, 10 µg/ml de insulina humana, 5,5 µg/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenito de sodio, 500 ng/ml de anticuerpo anti-CD3 20 (UCHT1), 10 ng/ml de IL-2 y 10 ng/ml de IL-7, Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales del medio como sus componentes y las concentraciones respectivas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 23 y 24 mencionan características técnicas esenciales del método que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir dichas

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

características en la reivindicación independiente de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 25 carece de sustento porque no se evidencia en la descripción que en el método que cada uno de los pasos de cultivo se realiza con entre 3-6% de oxígeno, puesto que solo se indica que uno solo de los pasos cultiva células con oxígeno al 5%. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 26 carece de sustento porque menciona “en donde cada uno de los pasos de cultivo se realiza con 5% de oxígeno” pero no se evidencia en la descripción que todos los pasos de cultivo se realicen con oxígeno 5%, puesto que solo un paso incluye dicha condición. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 27 no es clara y carece de sustento porque menciona “en donde el cultivo de células madre pluripotentes en el medio de células en masa para obtener una masa de células HP dura entre 11 y 15 días” pero en la descripción se evidencia que esta etapa comprende varios pasos que duran diferente número de días y no cualquiera entre 11 y 15 días. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 28 no es clara y carece de sustento porque menciona “en donde el cultivo de células madre pluripotentes en el medio de células en masa para obtener masas de células HP dura 14 días” pero en la descripción se evidencia que esta etapa comprende varios pasos que duran diferente número de días. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 31 no es clara y no es coherente con la reivindicación independiente porque menciona “que comprende además un paso de aislamiento de células CD56+/CD3-“, sin embargo, el método de la reivindicación independiente 1 indica que no hay un paso de aislamiento. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no define de forma suficientemente completa al objeto reclamado que le permita a la persona capacitada en la técnica entender y reproducir la materia reclamada sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

De acuerdo con lo anterior, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que se reclama:

- Un método para producir células citolíticas naturales (NK) derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que comprende:

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

(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 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.

Donde el método cualquier medio de cultivo con cualquiera de los componentes o cualquier combinación de los mismos mencionados en las reivindicaciones y en cualquier concentración, y el cultivo celular se realiza bajo cualquier condición. De esta forma, la persona capacitada tendría una sobrecarga experimental tras ensayo y error para llegar al método reclamado.

- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde el medio de inducción de HPC comprende un compuesto seleccionado de proteína 4 morfogenética ósea (BMP4), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), ácido ascórbico, ligando Flt3 (Flt3L), trombopoyetina (TPO), inhibidor de TGFβ, y combinaciones de los mismos,
- en donde el medio de inducción de HPC comprende:
 - (a) BMP4 en una concentración de entre 5 ng/ml y 500 ng/ml;
 - (b) bFGF en una concentración de entre 5 ng/ml y 500 ng/ml;
 - (c) Flt3L en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml; y
 - (d) TPO en una concentración de entre 1 ng/ml y 200 ng/ml;en donde el medio de células en masa comprende:
 - (a) VEGF en una concentración de entre 5 ng/ml y 500 ng/ml; y
 - (b) ácido ascórbico en una concentración de entre 5 µg/ml y 500 µg/ml.
- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde el medio de inducción de CD4/CD8 comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, factor de células madre (SCF), IL-7, Flt3L, trombopoyetina (TPO), inhibidor de p38, SDF-1, y combinaciones de los mismos.
- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde el medio de inducción de NK comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-CD3, IL-2, IL7, y combinaciones de los mismos, en donde el medio de inducción de NK comprende:
 - (a) IL-2 en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml; y
 - (b) IL-7 en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml.
- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde el medio de inducción de NK comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-CD3, IL-2, IL7, y combinaciones de los mismos, en donde el medio de inducción de NK comprende:
 - (a) IL-2 en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml; y
 - (b) IL-7 en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml.
- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde cada uno de los pasos de cultivo se realiza con entre 3-6% de oxígeno.

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde cada uno de los pasos de cultivo se realiza con 5% de oxígeno.
- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde el cultivo de células madre pluripotentes en el medio de células en masa para obtener una masa de células HP dura entre 11 y 15 días.
- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde el cultivo de células madre pluripotentes en el medio de células en masa para obtener masas de células HP dura 14 días.
- Cualquier método del mencionado anteriormente que comprende además un paso de aislamiento de células CD56+/CD3-.
- Cualquier método del mencionado anteriormente en donde las células CD56+/CD3- se modifican genéticamente para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR), o complejo IL-15Rα/IL-15.

Por el contrario, la descripción evidencia un desarrollo concreto y explícito para un método que comprende:

- a) cultivar células iPS de la cepa FfI-01s04 por un día en un medio de cultivo que comprende CHIR99021 10 μ M y Y-27632 50 μ M,
 - b) dispersar las células cultivadas en un medio de diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas (HPC) por un día, donde el medio comprende a BMP4 (50 ng/ml), VEGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml) y ácido ascórbico 2-fosfato (50 μ g/ml), insulina humana (10 μ g/ml), transferrina humana (5,5 μ g/ml), selenito de sodio (6,7 ng/ml), L-glutamina 20 (2 mM) y α -monotioglicerol (0,4 mM),
 - c) adicionar al siguiente día SB431542 (6 μ M) y dejar creciendo 2 días,
 - d) redispersar las células del paso c) en un medio que comprende VEGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml), SCF (50 ng/ml) y ácido ascórbico 2-fosfato (50 μ g/ml), y cultivar dichas células durante 3 días,
 - e) exponer las células crecidas del paso d) a un medio que comprende EGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml), SCF (50 ng/ml), ácido ascórbico 2-fosfato (50 μ g/ml), TPO (30 ng/ml) y Flt3L (10 ng/ml) durante 7 días.
- Donde este último medio se cambia cada 2 a 3 días durante el periodo de cultivo de 7 días,
- f) crecer las células del paso e) sin separarlas a 37°C en 5% de O₂ durante 7 días en un medio de cultivo suplementado con FBS al 15 %, L-glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina, 2-mercaptoetanol 55 μ M, 50 μ g/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, 10 μ g/ml de insulina humana, 5,5 μ g/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenito de sodio, 50 ng/ml de SCF, 50 ng/ml de IL-7, 50 ng/ml de Flt3L, 100 ng/ml de TPO, SB203580 15 μ M, SDF-1 α 30 nM,
 - g) transferir las células a placas nuevas y dejarlas 7 días,
 - h) transferir las células a placas nuevas y dejarlas 7 días,
 - i) recoger todas las células y sembrar dicha masa celular en 5% de CO₂ a 37°C por tres días en un medio suplementado con L-glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomicina, 50 μ g/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, 10 μ g/ml de insulina humana, 5,5 μ g/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenito de sodio, 500 ng/ml de anticuerpo anti-CD3 20 (UCHT1), 10 ng/ml de IL-2 y 10 ng/ml de IL-7,
 - j) dispersar las células de la etapa anterior en un medio que comprende con FBS al 15%, L- glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomicina, 50 μ g/ml de 2-fosfato de ácido ascórbico, 10 μ g/ml de insulina humana, 5,5 μ g/ml de transferrina

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

humana, 6,7 ng/ml de selenita de sodio, 10 ng/ml de IL-2 y 10 ng/ml de IL-7 y cultivar por 4 días, y
k) recoger las células y seleccionar células CD56+/CD3- (ejemplos 1 a 3).

Adicionalmente, la descripción no es clara ni suficiente porque no hay evidencia para un método en el cual se usen células diferentes a células de humano.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de febrero de 2020, 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	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
D3	WO2020013315	“Method for producing γδ T cells”	16 de enero de 2020

D1¹ divulga un método para producir células naturales Killer a partir de células madre inducidas PSC y que pueden ser modificadas para expresar un receptor de antígenos quimérico el cual tiene actividad antitumoral (Resumen).

D3² divulga un método para producir células T γδ a partir de células madre pluripotentes inducidas, en donde las células madre pluripotentes inducidas se derivan de células distintas de las células αβT (resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2025/0015565 del 10 de noviembre de 2025) refiere a: “*Un método para producir células citolíticas naturales (NK) derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que comprende: (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹Li, 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://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2020013315>



Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método para producir células citotóxicas naturales (NK) derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que comprende:	Un método para producir células NK derivadas de células madre pluripotentes derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que comprende: (Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSCs). Donde las células obtenidas son CD56+/CD3- Fig. 5B).	Un método para obtener células linfoides a partir de células madre hematopoyéticas, donde el medio comprende (ejemplo 1).
(A) proporcionar una población de células en masa que comprende células progenitoras hematopoyéticas (HPC) (masa de células HP) derivadas de células madre pluripotentes inducidas,	Tomar células iPSC (Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSCs).	Proporcionar una población de células madre hematopoyética y cultivarlas (ejemplo 1)
(B) cultivar la masa de células HP en medios de inducción de CD4/CD8 que comprenden un inhibidor de p38 y SDF-1, y	cultivar células iPSC en un medio de cultivo de inducción que comprende 40 ng/ml de factor de células madre (SCF) humano, 20 ng/ml de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano y 20 ng/ml de proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4) humana recombinante. (Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSCs).	Cultivar dichas células anteriores cambiando el medio de cultivo el cual comprende SB203580 (15uM) y SDF-1 ejemplo 1).
(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	Transferir los cuerpos embrionarios (CE) de espín tras el día 11 de diferenciación hematopoyética en condiciones de cultivo de células NK utilizando 5 ng/mL de IL-3 (solo la primera semana), 10 ng/mL de IL-15, 20 ng/mL de IL-7, 20 ng/mL de SCF y 10 ng/mL de ligando flt3 durante 28-32 días (Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSCs).	Cultivar las células obtenidas en el paso anterior en un medio que comprende un anticuerpo anti-CD3 (OKT3) (500 ng/ml), IL-2 (100 U/ml) y un medio αMEM conteniendo IL-7 (10 ng/ml) (ejemplo 1).
en donde el método no incluye un paso de aislamiento celular.	en donde el método no incluye un paso de aislamiento celular (Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSCs).	Se usan poblaciones de células (ejemplo 1).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para producir células NK derivadas de células madre pluripotentes derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que comprende cultivar las células iPSC en un medio de cultivo de inducción que comprende 40 ng/ml de factor de células madre (SCF) humano, 20 ng/ml de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano y 20 ng/ml de proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4) humana recombinante. Tras el día 11 de diferenciación hematopoyética, los cuerpos embrionarios (CE) de espín se transfirieren en condiciones de cultivo de células NK utilizando 5 ng/mL de IL-3 (solo la primera semana), 10 ng/mL de IL-15, 20 ng/mL de IL-7, 20 ng/mL de SCF y 10 ng/mL de ligando flt3 durante 28-32 días (Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSCs). Donde las células obtenidas son CD56+/CD3- (Fig. 5B).



Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en que el medio de inducción de CD4/CD8 de la solicitud comprenden un inhibidor de p38 y SDF-1.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dichas diferencias, puesto que, la reivindicación independiente no define el método en términos de sus condiciones y características técnicas esenciales estructurales completas como es el caso los componentes de cada uno de los medios de las etapas y las concentraciones de los mismos, así como las condiciones de cultivo en cada una de las etapas. De tal forma que esto da lugar a un sinnúmero de métodos que no han sido desarrollados ni probados por el solicitante y a los cuales no se les puede extrapolar los efectos técnicos. Tampoco es posible atribuir efecto a cualquier tipo de células solo se evidencia el desarrollo en la descripción con células humanas. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

No obstante, cabe resaltar que D1 ya sugería un método para producir células NK derivadas de células madre pluripotentes las cuales están cultivadas en masa sin requerir aislamiento, donde las células NK pueden ser transformadas para expresar un receptor de antígenos quiméricos que es antitumoral (Resumen, Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSC).

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

Sin embargo, el incluir un inhibidor de p38 y SDF-1 en un medio de crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas ya está divulgado en D3 que se refiere un método para producir células que expresan $\gamma\delta$ TCR obtenidas desde iPSCs de la cepa Ff-I01s04: derivada de células mononucleares de sangre periférica humana sana como una población celular que contiene células progenitoras hematopoyéticas y las cuales se diferencian y se usan como una población celular flotante de 3×10^5 células/pocillo en una placa de 6 pocillos tratada con adhesión ultrabaja (día 0) y medio EB (10 μ g / ml de insulina humana en StemPro34, 5,5 μ g / ml). 10 ng/ml de BMP4, 50 ng/ml añadidos a la transttransferasa humana, 5 ng/ml de selenato de sodio, 2 mM de L-glutamina, 45 mM de α -monotioglicerol y 50 μ g/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, bFGF 15 ng/ml de VEGF y 2 μ M de SB431542 se añadieron, y las células se cultivaron en condiciones de bajo oxígeno (5% O₂) durante 5 días (Día 5). Posteriormente, se añadieron 50 ng/ml de SCF, 30 ng/ml de TPO y 10 ng/ml de FLT-3L, y las células se cultivaron adicionalmente durante 5 a 9 días (~ Día 14) para obtener una población de células flotantes. Durante el período de cultivo, el medio se cambió cada 2 o 3 días. La población celular se clasificó mediante FACS Aria. Y la fracción celular obtenida se diferenció en células linfoides cultivando la población de células progenitoras hematopoyéticas a una concentración de 2000 células/pocillo en una placa de 48 pocillos recubierta con quimera recombinante h-DLL4/Fc (SinoBiological) y retronectina (Takara Bio). Las células se cultivaron al 5 % de CO₂ y a 37 °C. El medio se cambió cada 2 o 3 días durante el cultivo. El medio contenía 15% FBS, 2 mM L-glutamina, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomicina, 55 μ M de 2-mercaptoetanol, 50 μ g/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, 10 μ g/ml de insulina humana, 5,5 μ g/ml de transferasa humana, 5 ng/ml de selenato de sodio, 50 ng/ml de SCF, 50 ng/ml de IL-7, 50 ng/ml de FLT-3L, 100 ng/ml de TPO, 15 μ M de SB203580, 30 Se utilizó un medio α MEM suplementado con ng/ml de SDF-1 α . Se realizaron subcultivos en placas de 48 pocillos con recubrimientos similares los días 7 y 14 desde el inicio del cultivo. Todas las células se recolectaron el día 21 (día 35) del inicio del cultivo y se confirmó la

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

presencia de fracciones CD45 (+) y CD3 (+) mediante un citómetro de flujo (BD FACSAria TM (ejemplos 1 a 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el inhibidor de p38 y SDF-1 en un medio de crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas como lo enseña D3 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D3 menciona que las células T γδ derivadas de células iPS (cepa Ff-I01s04) presentaron actividad citotóxica contra la línea celular tumoral NCI-H226 (Fig. 3). Así mismo, D3 divulga que dichas células pueden ser modificadas genéticamente para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR) anti-CD19, o complejo IL-15Rα/IL-15 (ejemplos 5 a 7).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 35 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Li, Y., <i>et al. Cell stem cell.</i>	1 a 35	Nivel inventivo
D3	WO2020013315	1 a 35	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por materia que no es una invención

El solicitante afirma que “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”.

Frente a dicho argumento se informa que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2025/0015565 el 10 de noviembre de 2025 no presenta materia que no corresponde a una invención, por tanto, las objeciones al respecto han sido superadas.

Argumentos frente a las objeciones por materia que es excepción de patentabilidad

El solicitante menciona que “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”.

En respuesta a dicho argumento se debe mencionar que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2025/0015565 el 10 de noviembre de 2025 no comprende materia relacionada con el uso de células madre embrionaria. De tal forma, que las objeciones han sido subsanadas.



Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

Argumentos frente a las objeciones al título de la solicitud

El solicitante indica que *“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”.

De acuerdo con dicho argumento y teniendo en cuenta la materia reivindicada en el capítulo modificado, radicado NC2025/0015565 del 10 de noviembre de 2025, se acepta el título proporcionado por el solicitante en su respuesta.

Argumentos frente a las objeciones por la falta de claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta claridad de las reivindicaciones aún continúa siendo pertinente para el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2025/0015565 el 10 de noviembre de 2025 como se presenta en el numeral 4.1 de este Oficio. De esta forma, debe mencionarse que dicho capítulo modificado no cumple lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486, particularmente porque carece de claridad, concisión y falta de sustento en la descripción. Esto se debe a que la reivindicación independiente 1 no define de manera clara, concisa y según lo divulgado en la descripción, de tal forma que no se define el método reclamado puesto que, indicando una serie de etapas y condiciones particulares que le permitan a la persona versada en la materia su implementación. Así las cosas, la reivindicación independiente debería mostrar clara e inequívocamente todas las etapas del método con sus condiciones y con el medio de cultivo o inducción. Siendo que cada medio de cultivo tiene una composición específica con concentraciones específicas.

El capítulo reivindicatorio también comprende resultados a alcanzar, no define el inhibidor de p38 con su concentración específica, ni tampoco se define a los demás componentes en cada caso, mencionando un sinnúmero de componentes y de concentraciones. Lo cual da lugar a un sinnúmero de medios y por ende de métodos que no son explorados por el solicitante y por tanto, resultan especulativos.

Argumentos frente a las objeciones a la descripción

El solicitante manifiesta que *“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*

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

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”.

Contrario a lo afirmado por el solicitante, en el numeral 4.2 del presente Oficio se evidencia que el capítulo descriptivo de la solicitud no cumple con lo estipulado el artículo 28 de la Decisión 486. Esto porque la descripción no define de forma suficientemente completa al objeto reclamado que le permita a la persona capacitada en la técnica entender y reproducir la materia reclamada sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

Por tanto, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que la materia reivindicada no tiene suficiencia en la descripción y esta no brinda las herramientas para su desarrollo. Así, no habría suficiencia para:

- Un método para producir células citolíticas naturales (NK) derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) 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 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.

Donde el método cualquier medio de cultivo con cualquiera de los componentes o cualquier combinación de estos mencionados en las reivindicaciones y en cualquier concentración, y el cultivo celular se realiza bajo cualquier condición. Tampoco para cualquier tipo de células, ya que solo se podría usar con células humanas. De esta forma, la persona capacitada tendría una sobrecarga experimental tras ensayo y error para llegar al método reclamado. Tampoco hay suficiencia para el mismo método en donde las células CD56+/CD3- se modifican genéticamente para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR), o complejo IL-15R α /IL-15.

Se debe tener presente que la descripción únicamente muestra el desarrollo concreto y explícito para un método que comprende:

a) cultivar células iPS de la cepa FfI-01s04 por un día en un medio de cultivo que comprende CHIR99021 10 μ M y Y-27632 50 μ M,

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

- b) dispersar las células cultivadas en un medio de diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas (HPC) por un día, donde el medio comprende a BMP4 (50 ng/ml), VEGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml) y ácido ascórbico 2-fosfato (50 µg/ml), insulina humana (10 µg/ml), transferrina humana (5,5 µg/ml), selenito de sodio (6,7 ng/ml), L-glutamina 20 (2 mM) y α -monotioglicerol (0,4 mM),
- c) adicionar al siguiente día SB431542 (6 µM) y dejar creciendo 2 días,
- d) redispersar las células del paso c) en un medio que comprende VEGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml), SCF (50 ng/ml) y ácido ascórbico 2-fosfato (50 µg/ml), y cultivar dichas células durante 3 días,
- e) exponer las células crecidas del paso d) a un medio que comprende EGF (50 ng/ml), bFGF (50 ng/ml), SCF (50 ng/ml), ácido ascórbico 2-fosfato (50 µg/ml), TPO (30 ng/ml) y Flt3L (10 ng/ml) durante 7 días.
Donde este último medio se cambia cada 2 a 3 días durante el periodo de cultivo de 7 días,
- f) crecer las células del paso e) sin separarlas a 37°C en 5% de O₂ durante 7 días en un medio de cultivo suplementado con FBS al 15 %, L-glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, 2-mercaptoetanol 55 µM, 50 µg/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, 10 µg/ml de insulina humana, 5,5 µg/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenito de sodio, 50 ng/ml de SCF, 50 ng/ml de IL-7, 50 ng/ml de Flt3L, 100 ng/ml de TPO, SB203580 15 µM, SDF-1 α 30 nM,
- g) transferir las células a placas nuevas y dejarlas 7 días,
- h) transferir las células a placas nuevas y dejarlas 7 días,
- i) recoger todas las células y sembrar dicha masa celular en 5% de CO₂ a 37°C por tres días en un medio suplementado con L-glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomina, 50 µg/ml de ácido ascórbico 2-fosfato, 10 µg/ml de insulina humana, 5,5 µg/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenito de sodio, 500 ng/ml de anticuerpo anti-CD3 20 (UCHT1), 10 ng/ml de IL-2 y 10 ng/ml de IL-7,
- j) dispersar las células de la etapa anterior en un medio que comprende con FBS al 15%, L- glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomina, 50 µg/ml de 2-fosfato de ácido ascórbico, 10 µg/ml de insulina humana, 5,5 µg/ml de transferrina humana, 6,7 ng/ml de selenita de sodio, 10 ng/ml de IL-2 y 10 ng/ml de IL-7 y cultivar por 4 días, y
- k) recoger las células y seleccionar células CD56+/CD3- (ejemplos 1 a 3).

Argumentos frente a las objeciones por la falta de nivel inventivo de la solicitud

El solicitante argumenta *“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.

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: (...)

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).

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

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”.

En respuesta a dichos argumentos se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2025/0015565 el 10 de noviembre de 2025 carece de nivel inventivo como se muestra en el numeral 6.1 del presente Oficio. Para dicho capítulo se han trasladado los documentos D1 y D3, por lo cual los argumentos frente a D2 no son pertinentes.

Debe resaltarse que la reivindicación independiente no define el método reclamado por todas las características técnicas esenciales como es el caso los componentes de cada uno de los medios de las etapas y las concentraciones de los mismos, y las condiciones de cultivo en cada una de las etapas. Por tanto, tal y como está reclamada la materia da lugar a un sinnúmero de métodos que no han sido desarrollados ni probados por el solicitante y a los cuales no se les puede extrapolar los efectos técnicos. Tampoco es posible atribuir efecto a cualquier tipo de célula que solo se evidencia para células humanas. Por ejemplo, el solicitante indica que el inhibidor de p38 y el SDF-1 son esenciales para el método, pero en la descripción se indica que existe un sinnúmero de

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

inhibidores p38, por lo cual esta es la clara evidencia de que este elemento no está definido en las reivindicaciones. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Ahora bien, el documento más cercano a la materia reivindicada es D1 que divulga un método para producir células NK derivadas de células madre pluripotentes derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) que comprende cultivar las células iPSC en un medio de cultivo de inducción que comprende 40 ng/ml de factor de células madre (SCF) humano, 20 ng/ml de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano y 20 ng/ml de proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4) humana recombinante. Tras el día 11 de diferenciación hematopoyética, los cuerpos embrionarios (CE) de espín se transfirieron en condiciones de cultivo de células NK utilizando 5 ng/mL de IL-3 (solo la primera semana), 10 ng/mL de IL-15, 20 ng/mL de IL-7, 20 ng/mL de SCF y 10 ng/mL de ligando flt3 durante 28-32 días (Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSCs). Donde las células obtenidas son CD56+/CD3- (Fig. 5B).

De esta forma, la diferencia entre el método divulgado en D1 y el de la solicitud consiste en que el medio de inducción de CD4/CD8 de la solicitud comprenden un inhibidor de p38 y SDF-1. Lo cual como ya se indicó previamente no otorga algún defecto técnico al método reivindicado. De igual forma, D1 ya sugería un método para producir células NK derivadas de células madre pluripotentes las cuales están cultivadas en masa sin requerir aislamiento, donde las células NK pueden ser transformadas para expresar un receptor de antígenos quiméricos que es antitumoral (Resumen, Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSC).

Por tanto, de acuerdo con lo expuesto a lo largo de este Oficio, la solicitud presenta un método alternativo, pero esto ya es divulgado en D3 que se refiere un método para producir células que expresan $\gamma\delta$ TCR obtenidas desde iPSCs donde el método comprende medios de cultivo de células hematopoyéticas y medios de inducción de la misma que comprenden el inhibidor de p38 S203580 y el componente SDF-1 (ejemplos 1 a 6).

Así las cosas, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el inhibidor de p38 y SDF-1 en un medio de crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas como lo enseña D3 en el método de D1, para así llegar al objeto del método reclamado en la reivindicación 1.

Adicionalmente, D3 menciona que las células T $\gamma\delta$ derivadas de células iPS (cepa Ff-I01s04) presentaron actividad citotóxica contra la línea celular tumoral NCI-H226 (Fig. 3). Así mismo, D3 divulga que dichas células pueden ser modificadas genéticamente para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR) anti-CD19, o complejo IL-15R α /IL-15 (ejemplos 5 a 7).

De esta forma, mientras el método reclamado no se encuentre definido por todas sus características y condiciones técnicas esenciales para cada una de las etapas, no será posible reconocer un efecto técnico.

Finalmente, debido a que el capítulo reivindicatorio carece de claridad, concisión y sustento, y no tiene nivel inventivo, y de que la descripción carece de claridad y suficiencia. Esta Oficina ha decidido proyectar un nuevo artículo 45 que se presenta en este Oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de

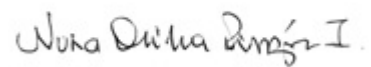
Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Nubia Milena Pinzon Ibañez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 23255 de 29 de diciembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0011682		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2021/019917		26/02/2021							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
28/02/2020				X					
Solicitante									
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20ª	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

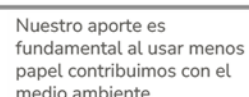
CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 35
Palabras clave utilizadas	Method, natural killer cells, induction, CD56+/CD3- cells, hematopoietic cells, cell mass, iPSCs stem cells, culture medium, cell differentiation medium, bone morphogenetic protein 4 (BMP4), p 38 inhibitor, SDF-1, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), ascorbic acid, Flt3 ligand (Flt3L), thrombopoietin (TPO), TGFβ inhibitor, CD4/CD8 induction medium, SB203580.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 5/0789, A61P 31/00, A61P 35/00, A61P 37/00, C07K 14/725, C12N 5/0783

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	WO/2020/187340	24/09/2020	-	-	T
ISA/ EPO/ PUBMED	Li, Y., <i>et al.</i>	02/08/2018	1 a 35	Resumen, Pág. 16, sección - NK cell derivation from CAR-expressing iPSCs), fig. 5B	Y
	Zeng, J., <i>et al.</i>	01/01/2017	-	-	A
	Bernareggi, D., <i>et al.</i>	01/03/2019	-	-	A
	Eguizabal, C., <i>et al.</i>	15/09/2014	-	-	A
ISA/ EPO/ PATBASE	WO2017078807	11/05/2017	-	-	A
PATBASE	WO19213610	07/11/2019	-	-	A
	US2013287751	31/10/2013	-	-	A
	WO19182392	26/09/2019	-	-	A
	US2019345449	14/11/2019	-	-	A
	US2018015123	18/01/2018	-	-	A
	WO20086889	30/04/2020	-	-	A
	US2015056224	26/02/2015	-	-	A
	WO11068896	06/09/2011	-	-	A
	WO18213828	22/11/2018	-	-	A
WO12009422	19/01/2011	-	-	A	



Ref. Expediente N° NC2022/0011682

	WO20070070	09/04/2020	-	-	T
	WO20056158	19/03/2020	-	-	T
	US2019153389	23/05/2019	-	-	A
	US2012148553	14/06/2020	-	-	A
	US2019119642	25/04/2019	-	-	A
	US2018187156	05/07/2018	-	-	A
STN	WO2019152663	08/08/2019	-	-	A
	CN109294985	01/02/2019	-	-	A
	JP2017158590	14/09/2017	-	-	A
	CN111454909	28/07/2020	-	-	A
	US20140023626	23/01/2014	-	-	A
	US20180223257	09/08/2018	-	-	A
	WO2019229109	05/12/2019	-	-	A
	WO2016109661	07/07/2016	-	-	A
ORBIT	US9062287	23/06/2015	-	-	A
	KR102167548	19/10/2020	-	-	A
	KR101035556	23/06/2015	-	-	A
GOOGLE PATENTS/ SIPI	NC2021/0001064 WO/2020/013315	16/01/2020	1 a 35	Ejemplos 1 a 7	Y
GOOGLE	Vojdani, A., <i>et al.</i>	1993	-	-	A
	Huijskens, M. J., <i>et al.</i>	2015	-	-	A
	Luevano, M., <i>et al.</i>	07/2012	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .		Li, Y., <i>et al.</i> (2018). Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Anti-tumor Activity. <i>Cell stem cell</i> , 23(2), 181–192.e5.			
		Zeng, J., <i>et al.</i> (2017). Generation of "Off-the-Shelf" Natural Killer Cells from Peripheral Blood Cell-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. <i>Stem cell reports</i> , 9(6), 1796–1812.			
		Bernareggi, D., <i>et al.</i> (2019). Development of innate immune cells from human pluripotent stem cells. <i>Experimental hematology</i> , 71, 13–23.			
		Eguizabal, C., <i>et al.</i> (2014). Natural killer cells for cancer immunotherapy: pluripotent stem cells-derived NK cells as an immunotherapeutic perspective. <i>Frontiers in immunology</i> , 5, 439.			
		Huijskens, M. J., <i>et al.</i> (2015). Ascorbic acid promotes proliferation of natural killer cell populations in culture systems applicable for natural killer cell therapy. <i>Cytotherapy</i> , 17(5), 613–620.			
		Vojdani, A., <i>et al.</i> (1993). <i>In vivo</i> effect of ascorbic acid on enhancement of human natural killer cell activity. <i>Nutrition research</i> , 13, 153 – 764.			
		Luevano, M., <i>et al.</i> (2012). Generation of natural killer cells from hematopoietic stem cells in vitro for immunotherapy. <i>Cellular & molecular immunology</i> , 9(4), 310–320.			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					



Oficio N° **23255** de **29 de diciembre de 2025**

Ref. Expediente N° NC2022/0011682

Fecha del reporte de búsqueda: (09/12/2025)

