

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. **23255**, notificado el 30 de diciembre 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 29 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado anteriormente el 10 de noviembre de 2025:

- Las reivindicaciones previamente presentadas 2, 5, 13, 22, 25 y 30-32 han sido eliminadas sin perjuicio ni renuncia.
- Las reivindicaciones previamente presentadas 1, 3, 4, 6-21, 23, 24, 26-29, 34 y 35 han sido modificadas.
- Se introducen las nuevas reivindicaciones 2 y 28.
- El soporte para las modificaciones de las reivindicaciones se encuentra a lo largo de la Descripción y de las reivindicaciones tal como fueron originalmente presentadas. En particular, la Tabla A contiene el soporte e información detallada de las modificaciones a las reivindicaciones.

Tabla A

N.º de reivindicación previa	N.º de nueva reivindicación	Soporte
1	1	Modificada; soporte en las reivindicaciones previamente en trámite 5, 13, 22 y 25.
---	2	Nueva; el soporte se encuentra, p. ej., en las reivindicaciones originales 1, 6, 10, 11, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 34, 37, 40, 42 y 44.
2	---	Eliminada sin perjuicio ni renuncia.
3	3	Modificada por claridad.
4	4	Modificada para actualizar la dependencia y mejorar la claridad.
5	---	Eliminada sin perjuicio ni renuncia.
6-11	5-10	Modificadas para actualizar la numeración y la dependencia.
12	11	Modificada por claridad y para actualizar la numeración y la dependencia; soporte en la reivindicación previamente en trámite 13.
13	---	Eliminada sin perjuicio ni renuncia.
14-21	12-19	Modificadas para actualizar la dependencia y la numeración.
22	---	Eliminada sin perjuicio ni renuncia.
23-24	20-21	Modificadas para actualizar la dependencia y la numeración.
25	---	Eliminada sin perjuicio ni renuncia.
26-29	22-25	Modificadas por claridad y para actualizar la numeración y la dependencia.
30-32	---	Eliminadas sin perjuicio ni renuncia.
33	26	Modificada para actualizar la numeración y la dependencia.
34	27	Modificada para actualizar la numeración y la dependencia; dividida en la nueva reivindicación dependiente 28.
---	28	Nueva; el soporte se encuentra, p. ej., en la reivindicación original 62 y la reivindicación previa 27.
35	29	Modificada para actualizar la dependencia y la numeración.

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 LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

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 el capítulo descriptivo. Particularmente, frente a las objeciones del examinador, deseo aclarar lo siguiente:

- El Examinador objetó la reivindicación 1 por supuestamente no recitar las características técnicas esenciales del método. Adicionalmente, alega que la reivindicación 1 carece de claridad por mencionar “una población de células heterogénea intermedia” y “para producir una población de células que comprende al menos un 50% de células NK CD56⁺/CD3⁻”, las cuales, según el Examinador, constituyen resultados a alcanzar.

Sin aceptar las alegaciones expuestas en la Acción Oficial, y únicamente con el fin de agilizar el trámite, el Solicitante modifica por medio del presente la reivindicación 1 para establecer:

1. “Un método para producir células citolíticas naturales (NK) que comprende:
 - (A) proporcionar una población de células en masa que comprende células progenitoras hematopoyéticas (HPC) (masa de células HP),
 - (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), **en donde el inhibidor de p38 se encuentra en una concentración de entre 0,5 µM y 100 µM y el SDF-1 se encuentra en una concentración de entre 10 ng/ml y 100 ng/ml;**
 - (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 la IL-2 se encuentra en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml y la IL-7 se encuentra en una concentración de entre 1 ng/ml y 100 ng/ml;**
en donde las etapas de cultivo (B) y (C) se realiza con entre 3-6% de oxígeno; y
en donde el método no incluye un paso de aislamiento celular.”

El Solicitante sostiene que la reivindicación 1, tal como ha sido modificada, recita todos los componentes necesarios y sus concentraciones, y describe con suficiente detalle las características técnicas esenciales de la invención reivindicada, proporcionando así una guía adecuada y permitiendo a una persona con conocimientos ordinarios en la materia llevar a cabo el método de la invención.

Como se indicó anteriormente, la reivindicación 1 modificada describe las etapas del método, al definir las características técnicas esenciales en la reivindicación independiente.

Adicionalmente, en relación con las características técnicas esenciales, me permito recordarle al Examinador que el Solicitante no está obligado a limitar la materia reivindicada únicamente a lo descrito en los Ejemplos. Los Ejemplos de la solicitud deben considerarse como modalidades ilustrativas de la invención y no como limitantes. Los ejemplos corresponden a ilustraciones prácticas del concepto inventivo desarrollado, pero no constituyen las únicas modalidades posibles comprendidas dentro de dicho concepto. De hecho, el Artículo 51 de la Decisión 486 establece que: *“El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, servirán para interpretarlas.”*

Por lo tanto, el Solicitante respetuosamente difiere de la sugerencia del Examinador de limitar el método reivindicado únicamente a lo definido en el Ejemplo citado.

Para mayor claridad, la nueva reivindicación independiente 2 también recita las etapas de la reivindicación 1, con la adición de una etapa de cultivo en la etapa (A), que establece características técnicas esenciales relativas al cultivo de una población de células en masa que comprende células progenitoras hematopoyéticas (HPC) (masa de células HP) en un medio de inducción de HPC. En la reivindicación 1, las células progenitoras hematopoyéticas de la etapa (A) se proporcionan para su uso en la etapa (B).

En vista de las presentes modificaciones de las reivindicaciones, el Solicitante sostiene que las reivindicaciones 1 y 2 son claras y respetuosamente solicita la reconsideración y el retiro de la objeción.

- Las **reivindicaciones 3, 4, 20, 30, 31, 33, 34 y 35** también fueron rechazadas por supuestamente carecer de claridad al describir presuntos resultados a alcanzar.

Las reivindicaciones 30 y 31 han sido eliminadas en el presente escrito, por lo que la objeción respecto de dichas reivindicaciones queda resuelta. Las reivindicaciones previamente en trámite 3, 4, 20, 33-35 (actuales reivindicaciones 3, 4, 18, 26, 27 y 29) dependen de la reivindicación 1 y, en consecuencia, también son claras, en la medida en que todas las características técnicas esenciales del método se encuentran recitadas en la reivindicación 1 modificada. En consecuencia, el Solicitante solicita la reconsideración y el retiro de la objeción.

- La **reivindicación 5** fue objetada por supuestamente carecer de soporte.

Sin aceptar dicha objeción y únicamente con el fin de avanzar en el trámite, la reivindicación 5 ha sido eliminada sin perjuicio ni renuncia. En consecuencia, la objeción es superada.

- **Las reivindicaciones 12 y 13** fueron objetadas por supuestamente carecer de claridad en cuanto a la indicación de las concentraciones de los componentes.

Sin aceptar dicha objeción y únicamente con el fin de avanzar en el trámite, la reivindicación previamente en trámite 12 (reivindicación 11, tras la enumeración) ha sido modificada para eliminar la mención de la expresión "*combinaciones de los mismos*". La reivindicación previamente en trámite 13, que recitaba los rangos de concentración de los componentes, ha sido incorporada en la reivindicación 12 (reivindicación 11, tras la enumeración). En consecuencia, las reivindicaciones 12 y 13, ahora reivindicación 11, son claras, y el Solicitante solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de la objeción.

- La **reivindicación 22** fue rechazada por supuestamente carecer de claridad. Acción Oficial, página 4.

Sin aceptar dicha objeción y únicamente con el fin de avanzar en la tramitación, la reivindicación 22 ha sido eliminada sin perjuicio ni renuncia. En consecuencia, la objeción se considera resuelta.

- La **reivindicación 25** fue rechazada por supuestamente carecer de claridad en su alcance.

Sin aceptar dicha objeción y únicamente con el fin de avanzar en la tramitación, la reivindicación 25 ha sido eliminada sin perjuicio ni renuncia. En consecuencia, la objeción se considera superada.

- La **reivindicación 26** fue rechazada por supuestamente carecer de soporte, al no identificar la etapa a la que se aplica el 5% de oxígeno.

El Solicitante difiere respetuosamente. La solicitud originalmente presentada divulga un 5% de oxígeno en cada una de las etapas de cultivo, por ejemplo, en el párrafo [0050]. Asimismo, los párrafos [0090], [0167], [0170], [0173], [0174], [0211] y [0238] también respaldan un rango de concentraciones de oxígeno que incluye el 5% de oxígeno. Por lo tanto, una persona con conocimientos ordinarios en la materia entendería claramente que cada etapa se cultiva al 5% de oxígeno. El Solicitante sostiene que la reivindicación 26 (reivindicación 22, tras la enumeración) es clara y solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de la objeción.

- Las **reivindicaciones 27 y 28** fueron rechazadas por supuestamente carecer de claridad y soporte, al recitar el número de días de cultivo para obtener la masa de células HP sin especificar el número de días para las etapas intermedias.

El Solicitante difiere respetuosamente. La memoria descriptiva describe claramente que el cultivo de células madre pluripotentes en el medio de células en masa para obtener la masa de células HP dura entre 11 y 15 días, por ejemplo, 14 días (véanse los párrafos [0055] y [0056]). En primer lugar, la etapa de producir la masa de células HP a partir de células madre pluripotentes corresponde a la etapa (A) de la reivindicación 2. Resulta innecesariamente restrictivo limitar las reivindicaciones a lo específicamente descrito en el Ejemplo 1, lo cual, como se discutió anteriormente, es contrario al derecho Andino (Artículo 51 de la Decisión 486). **Los ejemplos son meramente ilustrativos y no limitantes.**

El Solicitante sostiene que las reivindicaciones son claras y cuentan con soporte suficiente, y se solicita respetuosamente la reconsideración y revocación de estas objeciones relacionadas con las reivindicaciones 27 y 28 (reivindicaciones 23 y 24 tras la enumeración).

- La reivindicación 31 fue rechazada por supuestamente carecer de claridad.

Sin aceptar dicha objeción y únicamente con el fin de avanzar en la tramitación, la reivindicación 31 ha sido eliminada sin perjuicio ni renuncia. En consecuencia, la objeción resulta superada.

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.

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

El Examinador alega que la memoria descriptiva no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona con conocimientos ordinarios en la materia pueda llevarla a cabo.

El Solicitante difiere respetuosamente. A la luz de las modificaciones introducidas, las reivindicaciones 1 y 2 ahora recitan de forma expresa las etapas del método, los componentes relevantes y sus respectivos rangos de concentración, así como las condiciones de cultivo (incluyendo niveles de oxígeno), reflejando fielmente lo enseñado a lo largo de la Descripción.

Tal como se expuso anteriormente, la solicitud proporciona una descripción detallada de los medios de inducción, factores de crecimiento, condiciones experimentales y parámetros operativos, junto con ejemplos ilustrativos que permiten reproducir la invención sin requerir una carga indebida de experimentación. En este caso, la Descripción, en conjunto con las reivindicaciones modificadas, proporciona una guía técnica suficiente y coherente que permite llevar a cabo el método reivindicado. En consecuencia, el Solicitante sostiene que se cumple plenamente con el requisito de suficiencia de la divulgación y solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de la presente objeción.

Por lo anterior, 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.

IV. 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., et al. <i>Cell stem cell</i> .	<i>“Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors</i>	2 de agosto de 2018

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>

		<i>Enhance Anti-tumor Activity"</i>	
D2 ²	WO2020013315	<i>"Method for producing γδ T cells"</i>	16 de enero de 2020

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, el Examinador considera también que la materia reclamada en la reivindicación 1 actualmente presentada carece de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas de los documentos D1 y D3, podría incluir un inhibidor de p38 y SDF-1 en el método divulgado en D1 para así obtener de manera evidente las mismas características de la reivindicación 1 actualmente presentada.

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 a un método para producir células NK bajo condiciones específicas de cultivo y composición de medios, tal como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

El Examinador ha objetado las reivindicaciones 1-35 por presuntamente carecer de nivel inventivo a la luz de D1 y D3.

Sin aceptar las opiniones del Examinador expuestas en la Acción Oficial, y únicamente con el fin de agilizar el trámite, el Solicitante modifica por medio del presente la reivindicación 1 en los términos previamente indicados.

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 la necesidad de etapas intermedias de aislamiento celular** (véanse los párrafos [0162], [0163], [0168] y [0172] de la Descripción originalmente presentada.

Ni **D1** ni **D3**, considerados de manera individual o en combinación, habrían conducido a una persona con conocimientos ordinarios en la materia a obtener el método reivindicado por el Solicitante con una expectativa razonable de éxito.

² <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2020013315>

D1 divulga un método de producción distinto, que utiliza cuerpos embrioides de tipo “spin” (EB) a partir de iPSC y su diferenciación hacia células NK que expresan CAR. Contrario a lo señalado por el Examinador, este método requiere inherentemente una etapa de selección, específicamente por medios mecánicos. Una persona normalmente versada en el arte entendería que el uso de “*spin EB*” implica la transferencia de dichos cuerpos embrioides (es decir, un aislamiento estructural de los EB) cuando estos se trasladan a una nueva placa (esto es, únicamente las células contenidas dentro de los EB intactos continúan en el método, mientras que las iPSC individuales o células no integradas en EB no lo hacen).

Esto contrasta con el método basado en cultivo del Solicitante, el cual no requiere aislamiento en **ninguna** etapa. Adicionalmente, y tal como lo reconoce el propio Examinador, **D1** no proporciona enseñanza alguna respecto de un medio de inducción de CD4/CD8 que comprenda un inhibidor de p38 y SDF-1.

D3 no subsana las deficiencias de D1. D3 se refiere a la diferenciación de células T $\gamma\delta$ bajo condiciones biológicas distintas, que implican rutas de compromiso de linaje diferentes, recubrimientos específicos (DLL4) y sistemas de cultivo que no hacen evidente el método reivindicado por el Solicitante para producir células NK. Asimismo, además de divulgar tipos celulares completamente diferentes, el método de D3, a diferencia del método reivindicado, requiere un paso de aislamiento celular mediante clasificación FACSaria.

No existe motivación alguna para seleccionar específicamente un inhibidor de p38 y SDF-1 a partir de D3, el cual se refiere a células T $\gamma\delta$ y aplicarlo al método de D1 (dirigido a células NK), máxime cuando este último **requiere aislamiento celular**. Una persona normalmente versada en el arte no habría podido, ni habría tenido razón para, llegar a la reivindicación 1 del Solicitante mediante la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 con una expectativa razonable de éxito. Aun en el hipotético caso de combinar **D1** y **D3**, no se llegaría a un método basado en cultivo que **no requiera aislamiento celular en ninguna etapa y que produzca al menos un 50% de células NK CD56+/CD3-**.

Para mayor claridad, los argumentos anteriores resultan igualmente aplicables a la nueva reivindicación 2, la cual incorpora expresamente, entre otras características, que “**el método no incluye un paso de aislamiento celular**”. Dicha limitación refuerza aún más la distinción frente

al estado de la técnica citado, en tanto ninguno de los documentos D1 o D3, ni su combinación, enseñan ni sugieren un método de producción de células NK basado exclusivamente en cultivo y desprovisto de etapas de aislamiento celular.

En consecuencia, el Solicitante sostiene que las reivindicaciones independientes 1 y 2, así como las reivindicaciones dependientes de las mismas, cumplen con el requisito de nivel inventivo conforme a la normativa aplicable, al no derivarse de manera evidente del estado de la técnica citado. Por lo anterior, el Solicitante solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro del presente rechazo.

En conclusión, 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 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.

VI. 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.

VII. ANEXOS

10.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 29 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