

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

Señores
IOVANCE BIOTHERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCESOS PARA LA PRODUCCIÓN DE LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR Y USOS DE ESTOS EN INMUNOTERAPIA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/059718

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de noviembre de 2019.

PRIORIDADES: US 62/755,954 5 de noviembre de 2018.

US 62/903,585 20 de septiembre de 2019.

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 12 de marzo de 2024 bajo el número NC2021/0007362, 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 procesos de producción de TIL y terapias basadas en tales procesos que se caracterizan por una mejor rentabilidad y escalabilidad en la producción y fenotipos antineoplásicos más potentes de preparaciones de TIL producidas para el tratamiento de pacientes humanos en múltiples centros clínicos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método *in vitro* para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) en una población terapéutica de TIL.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 12 de marzo de 2024 bajo el número NC2021/0007362.

4. No es una invención

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

“No se consideran invenciones:

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

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

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 32 y 33 no se considera como una invención, toda vez que, carece de características técnicas estructurales que permitan distinguir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) de los conocidos en la naturaleza. En particular, la reivindicación 32, aunque redactada como una composición, se limita a reclamar una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) sin definir características técnicas concretas que la diferencien de poblaciones de TILs naturales. Por su parte, la reivindicación 33 define la población de TILs únicamente en función del método por el cual se obtiene, sin proporcionar elementos técnicos estructurales que permitan identificar o distinguir dicha población del estado natural. Cabe señalar que la reivindicación 32 menciona *“una población terapéutica de TILs cosechada en el paso de cosecha del método de la reivindicación 31”*, lo que implica nuevamente una caracterización basada exclusivamente en su proceso de obtención, sin aportar información estructural que permita considerar a dicha población distinta a la natural.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0007362 el 12 de marzo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: **“PROCESOS PARA LA EXPANSIÓN DE LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR (TILS)”**.

5.2. Reivindicaciones

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

“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 cumple con el requisito de concisión porque contiene múltiples reivindicaciones independientes que describen esencialmente el mismo método de expansión de TILs con variaciones mínimas que podrían ser formuladas como modalidades dependientes. En particular, las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5 definen todas un método *in vitro* para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), estructurado en dos etapas de expansión (una inicial y una rápida), con el uso de IL-2, OKT-3 y APCs, diferenciándose principalmente en la forma de obtención de la primera población, la mención opcional de ciertos componentes, o la descripción del recipiente utilizado. Estas diferencias, no justifican la existencia de múltiples reivindicaciones independientes

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

paralelas, pues no describen invenciones sustancialmente distintas. Tal redacción resulta redundante y excesiva, dificultando la comprensión del verdadero alcance de la protección solicitada. Se sugiere reformular el capítulo reivindicatorio con una sola reivindicación independiente que comprenda todas las características técnicas esenciales del método, y trasladar las demás reivindicaciones, en la medida en que representen verdaderas modalidades o variantes de realización de este, a la forma de reivindicaciones dependientes.

El objeto de la reivindicación 1 no es claro, conciso ni tiene sustento porque utiliza el término “sensibilización” sin definirlo ni explicar su función técnica, incluye una expresión ambigua al referirse a un “primer período de aproximadamente 1 a 7/8 días”, presenta repeticiones innecesarias que afectan la concisión. Además, exige que la cantidad de APCs en la segunda expansión sea al menos el doble respecto a la primera sin estar sustentado en la descripción, omitiendo elementos esenciales divulgados en la descripción como el tipo de APCs, lo cual impide delimitar adecuadamente el alcance técnico del método reivindicado. Asimismo, se evidencia un error tipográfico al relacionar “(c) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (c)”, debiendo ser “etapa b)”. Se sugiere al solicitante reformular la reivindicación 1, definiendo el término “sensibilización”, corrigiendo la expresión ambigua “1 a 7/8 días” por un intervalo claro, evitando repeticiones innecesarias, y justificando técnicamente la inclusión del requisito de que las APCs en la segunda expansión sean al menos el doble respecto a la primera. Asimismo, se recomienda incorporar elementos esenciales revelados en la descripción, como el tipo específico de APCs, con el fin de delimitar adecuadamente el alcance técnico del método reivindicado.

El objeto de la reivindicación 2 no es claro ni está sustentado porque omite elementos técnicos esenciales y presenta una redacción ambigua. En primer lugar, a diferencia de la reivindicación 1, no especifica que la segunda expansión rápida se realice en un recipiente que comprenda una superficie permeable a los gases, lo cual es un componente funcional destacado en la descripción como necesario para favorecer la expansión eficiente de TILs. Esta omisión genera incertidumbre sobre si dicha característica es esencial o prescindible, afectando la delimitación del objeto técnico. En segundo lugar, la construcción gramatical “*IL-2, OKT-3 y, que comprende células presentadoras de antígeno (APCs)*” es confusa y técnicamente ambigua, ya que no queda claro si las APCs son un componente adicional del medio o si forman parte de otro elemento que “comprende” dicho medio. Esta redacción impide interpretar con precisión la composición requerida del medio de cultivo. Por último, la reivindicación no establece ningún parámetro cuantitativo ni funcional sobre la proporción de las APCs, a pesar de que en la descripción se discuten rangos, relaciones y efectos concretos en la expansión celular. Se sugiere incluir las características técnicas esenciales del método, es decir, condiciones y etapas que se encuentren sustentadas en el capítulo descriptivo y hacer las modificaciones de redacción que considere pertinente.

El objeto de la reivindicación 3 no es claro porque hace referencia a la etapa (c) como si involucrara un medio de cultivo con APCs, cuando según la reivindicación 2, dicha etapa corresponde únicamente a la cosecha de células, sin intervención de cultivo. Esto genera confusión sobre qué etapas se están comparando. Además, la comparación del número de APCs entre etapas se plantea de forma ambigua, sin especificar rangos, proporciones o criterios técnicos que permitan delimitar adecuadamente el alcance del método. Se sugiere hacer las aclaraciones o modificaciones pertinentes.

El objeto de la reivindicación 4 no es claro, conciso ni tiene sustento porque presenta repeticiones innecesarias y una redacción confusa que dificulta la comprensión del método. Además, menciona el uso de “APCs adicionales” sin sustento de cantidades. Se

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

sugiere reformular la reivindicación eliminando repeticiones innecesarias y reorganizando la estructura gramatical para evitar ambigüedades. Asimismo, se sugiere justificar técnicamente la inclusión de “APCs adicionales”.

El objeto de la reivindicación 5 no es claro ni tiene sustento porque introduce componentes opcionales como OKT-3 y APCs sin establecer si son esenciales o prescindibles, y sin vincular su inclusión con efectos concretos divulgados en la descripción, lo que impide delimitar adecuadamente el alcance del método. Se sugiere hacer una razonable generalización de la materia reclamada según lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 6 no es claro ni suficientemente sustentado porque establece que el número de APCs en el medio de cultivo de la etapa (b) es mayor que en la etapa (a), sin especificar a qué tipo de medida se refiere (por ejemplo, cantidad total, concentración o densidad), ni definir el criterio de comparación. Además, al referirse de forma general a “mayor que”, sin establecer un parámetro cuantitativo o rango, se genera ambigüedad en la interpretación del alcance. Se sugiere reformular la reivindicación para precisar el modo en que se realiza la comparación entre ambas etapas y especificar el tipo de medición aplicable, en coherencia con lo sustentado en la descripción.

El objeto de la reivindicación 7 no es claro ni conciso porque incluye múltiples intervalos de proporción entre el número de APCs en las etapas de expansión sin especificar su jerarquía ni relación entre ellos, lo que dificulta delimitar el alcance de la reivindicación. Además, la repetición de intervalos parcialmente solapados genera redundancia. Se sugiere reformular la reivindicación seleccionando los rangos de proporción entre APCs que se encuentran explícitamente respaldados en la descripción.

El objeto de la reivindicación 8 no es claro ni tiene sustento porque establece intervalos de cantidades de APCs por cm² para las etapas de expansión, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aun no exploradas por el solicitante. Se sugiere hacer una razonable generalización de lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 10 no está suficientemente sustentado porque presenta múltiples relaciones numéricas entre el número de TILs en la segunda y primera población (por ejemplo, 1,5:1 a 100:1), lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aun no exploradas por el solicitante. Se sugiere hacer una razonable generalización según lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 11 no está sustentado porque menciona rangos amplios en el número de recipientes utilizados en el método (por ejemplo, de dos a veinte o de dos a cuarenta), sin que dichos valores correspondan de forma clara con lo que está expresamente sustentado en el capítulo descriptivo. Se sugiere adecuar los rangos numéricos reivindicados a aquellos valores que se encuentren sustentados en la descripción.

El objeto de la reivindicación 12 no está sustentado porque incluye una relación entre la cantidad de APCs y el área de superficie del recipiente (por ejemplo, de $1,5 \times 10^5$ a 5×10^5 APCs/cm²), sin que todos los valores indicados correspondan de forma clara con lo expresamente sustentado en el capítulo descriptivo. Se sugiere revisar los rangos numéricos propuestos según lo sustentado en la descripción.

El objeto de la reivindicación 13 no es claro ni está sustentado porque reivindica un espesor de capas de APCs dispuesto sobre la superficie del recipiente (por ejemplo, de una a tres capas celulares) sin que ese rango completo esté claramente reflejado en el

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

capítulo descriptivo. Se sugiere ajustar los valores reivindicados a aquellos que estén sustentados en la descripción.

El objeto de la reivindicación 14 no es claro ni está sustentado porque incluye un rango de espesor de capas de APCs (de una a cinco capas celulares) dispuesto en el fondo del recipiente, sin que todos los valores del intervalo correspondan de forma clara con lo expresamente sustentado en el capítulo descriptivo. Se sugiere adecuar el rango reivindicado a los valores que se encuentran sustentados en la descripción.

El objeto de la reivindicación 15 no es claro ni está sustentado porque describe distintas configuraciones del recipiente y de la disposición de APCs sobre su superficie, incluyendo múltiples alternativas en un solo texto (por ejemplo, "tienen una capa de APCs en el fondo" o "dispuestas sobre el fondo"), sin que todas esas formulaciones aparezcan claramente sustentadas en el capítulo descriptivo. Se sugiere hacer una razonable generalización de lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 16 no está suficientemente sustentado porque incluye rangos de espesor de capas de APCs (por ejemplo, de una a cinco capas celulares) sobre el fondo del recipiente, sin que todos los valores propuestos estén claramente respaldados en el capítulo descriptivo. Se sugiere hacer una razonable generalización de lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 17 no está sustentado porque describe una configuración con múltiples recipientes, cada uno con una superficie permeable a los gases y una capa de APCs, sin que todos estos elementos combinados se encuentren descritos de forma explícita en conjunto en el capítulo descriptivo. Se sugiere ajustar la redacción para que refleje únicamente combinaciones de características que estén claramente sustentadas en la descripción, garantizando coherencia entre lo reivindicado y lo divulgado.

El objeto de la reivindicación 18 no está suficientemente sustentado porque describe un método que emplea recipientes con una superficie permeable a los gases y una superficie opuesta sin dicha permeabilidad, sobre la cual se dispone una capa de APCs, sin que esta configuración específica esté claramente descrita en esos términos en el capítulo descriptivo. Se sugiere adecuar la redacción de la reivindicación a lo que se encuentra expresamente mencionado en la descripción, para mantener la coherencia entre lo reivindicado y lo divulgado.

El objeto de las reivindicaciones 19 a 31 no cumple con los requisitos de claridad, sustento y concisión, en tanto incluyen una variedad de modalidades técnicas que, si bien derivan del método principal, no están debidamente justificadas ni delimitadas. En particular, se incluyen múltiples intervalos numéricos, características opcionales o configuraciones específicas (como grosor de capas, número de recipientes, parámetros de crioconservación o concentración de IL-2) sin una explicación técnica clara de su relevancia ni respaldo experimental suficiente en la descripción. Se sugiere al solicitante ajustar la redacción de estas reivindicaciones a lo revelado en la descripción, evitar repeticiones y limitar los intervalos o valores técnicos a aquellos efectivamente demostrados.

El objeto de la reivindicación 34 no es claro ni tiene sustento, ya que reivindica una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) sin definir características estructurales, funcionales o de formulación que permitan distinguirla de otras poblaciones celulares o composiciones conocidas. Se requiere caracterizar técnicamente la población y los componentes que la acompañan para delimitar el objeto de protección.

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

El objeto de la reivindicación 35 no es claro ni sustentado, ya que refiere a una preparación crioconservada de TILs sin detallar las condiciones del proceso (como tipo de crioprotector, concentración, temperatura, protocolo de congelación/descongelación), ni justificar cómo dichos parámetros influyen en la estabilidad o funcionalidad del producto.

El objeto de las reivindicaciones 55 a 63 no es claro ni tiene sustento porque, aunque se presentan como composiciones, cada reivindicación introduce distintos componentes (por ejemplo, medios de criopreservación, DMSO, bolsas de infusión estériles, carriers farmacéuticamente aceptables, etc.) sin detallar sus características específicas ni establecer cómo interactúan funcional o técnicamente con los TILs. Se sugiere al solicitante limitar estas reivindicaciones a formulaciones definidas y técnicamente justificadas, de acuerdo con lo revelado en la descripción.

La reivindicación 63 no es clara ni concisa y carece de sustento, dado que menciona que *“la población de TILs es una población terapéutica de TILs”*, lo cual abarca un número indeterminado de posibilidades sin caracterizar técnica ni estructuralmente dicha población, impidiendo una delimitación precisa del objeto reclamado. Además, la inclusión de la expresión *“en donde opcionalmente la población terapéutica de TILs presenta un aumento del IFN-γ en suero (...)”* introduce una ambigüedad sustancial al incorporar una característica opcional dentro de una reivindicación dependiente, lo cual no permite establecer con certeza el alcance de la materia solicitada. Adicionalmente, el *“aumento de IFN-γ en suero”* representa un resultado funcional deseado que no permite distinguir técnicamente la composición, ni se encuentra vinculado a medios técnicos específicos que aseguren su obtención, por lo que no está debidamente sustentado en la descripción. En consecuencia, se sugiere eliminar esta reivindicación, toda vez que la única característica técnica reclamada es la presencia de células TILs, lo cual ya está contenido en la reivindicación independiente de la cual depende.

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

5.3. 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. Toda vez que la solicitud no proporciona la información técnica necesaria para que una persona capacitada en la materia pueda reproducir de manera directa y confiable las invenciones reivindicadas sin incurrir en una carga experimental excesiva. En particular, respecto del método *in vitro* para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), no se definen parámetros esenciales como el tipo y características de la población inicial, las concentraciones de IL-2, OKT-3 y APCs, ni las condiciones precisas del medio de cultivo y de los recipientes utilizados, lo cual impide ejecutar el procedimiento tal como se plantea. De igual forma, en el método general para la expansión de células T se emplean términos como "sensibilización", "activación" o "decadencia de la activación" sin definir técnica ni experimentalmente cómo identificarlos, lo que obliga al experto a realizar ensayos exploratorios para establecer las condiciones de cultivo y los tiempos apropiados; adicionalmente, se observa que estas reivindicaciones formuladas en términos generales no permiten resolver el problema técnico específico planteado por la invención, relacionado con la expansión eficiente de TILs para su uso potencial en inmunoterapia. En cuanto a la composición de TILs, no se aportan características técnicas que definan o diferencien la población celular reclamada, ni se indican proporciones o condiciones de uso de los componentes del medio, los cuales

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

son además descritos como opcionales. En todos los casos, la falta de detalles impide extrapolar los supuestos efectos técnicos.

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.

6. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a 2 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Métodos de expansión *in vitro* de TILs (linfocitos infiltrantes de tumor) y composiciones que los comprende (reivindicaciones 1 a 35, 55 a 63 completamente).

Grupo inventivo 2: Un método *in vitro* para expandir células T (reivindicaciones 36 a 54 completamente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 05 de noviembre de 2018, 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	WO2018182817	“Processes for production of tumor infiltrating lymphocytes and uses of same in immunotherapy”	04 de octubre de 2018
D2	WO2018081473	“Restimulation of cryopreserved tumor infiltrating lymphocytes”	03 de mayo de 2018
D3	Jin J, <i>et al.</i> <i>J Immunother.</i>	“Simplified Method of the Growth of Human Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) in Gas-Permeable Flasks to Numbers Needed for Patient Treatment”	Abril de 2012
D5	WO1998030679	“Embryonic stem cell serum replacement”	16 de julio de 1998



Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

- D1¹ divulga procesos para la producción y expansión de linfocitos infiltrados de tumor y usos de los mismos en inmunoterapia (Resumen).
- D2² divulga métodos de re-estimulación de poblaciones de linfocitos infiltrados de tumor (TIL) (Resumen)
- D3³ divulga métodos para la producción y expansión de linfocitos infiltrados de tumor (TILs) (Resumen).
- D5⁴ divulga medios de cultivo libres de suero para el crecimiento celular (Resumen).

8. 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.

8.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 34 (NC2021/0007362 del 12 de marzo de 2024) refiere a: *“Una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) que comprende la población terapéutica de TILs de la reivindicación 33 y un portador farmacéuticamente aceptable.”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición que comprende:	Una composición que comprende: (Párrs. [00280-00281])
una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y	una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y (Párrs. [00280-00281])
portador farmacéuticamente aceptable	portador farmacéuticamente aceptable (Párrs. [00280-00281])

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 34 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona una preparación crioconservada de la composición (Párrs. [00285-00289]).

La reivindicación 35 tampoco cumple con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 34 (NC2021/0007362 del 12 de marzo de 2024) refiere a: *“Una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) que comprende la población terapéutica de TILs de la reivindicación 33 y un portador*

¹ <https://patentscope.wipo.int/search/en/WO2018182817>

² <https://patents.google.com/patent/WO2018081473A1/en?q=WO2018%2f081473>

³ Jin J, et al. (2012). Simplified method of the growth of human tumor infiltrating lymphocytes in gas-permeable flasks to numbers needed for patient treatment. *J Immunother*. Recuperado desde: doi: 10.1097/CJI.0b013e31824e801f

⁴ <https://patentscope.wipo.int/search/en/WO1998030679>

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

farmacéuticamente aceptable.”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Una composición que comprende:	Una composición que comprende: (Reivs. 77 y 78)
una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y	una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y (Reivs. 77 y 78)
portador farmacéuticamente aceptable	portador farmacéuticamente aceptable (Reivs. 77 y 78)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 34 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona una preparación criopreservada de la composición (Reivs. 77 y 78).

La reivindicación 35 tampoco cumple con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 55 (NC2021/0007362 del 12 de marzo de 2024) refiere a: *“Una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) expandidos que comprende: i) una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y ii) medio definido o medio libre de suero que comprende opcionalmente transferrina (opcionalmente recombinante), insulina (opcionalmente recombinante) y albúmina (opcionalmente recombinante)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) expandidos que comprende:	Una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) expandidos que comprende: (Párrs. [00491-00492])
i) una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y	i) una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y (Párrs. [00491-00492])
ii) medio definido o medio libre de suero que comprende opcionalmente transferrina (opcionalmente recombinante), insulina (opcionalmente recombinante) y albúmina (opcionalmente recombinante).	medio libre de suero (Párrs. [00491-00492])

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 55 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona medios basales para la expansión de células T como RPMI, BME, entre otros (Tabla 23).

Las reivindicaciones dependientes 57 y 63 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8.2. Nivel Inventivo

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

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 (NC2021/0007362 del 12 de marzo de 2024) refiere a: “Un método *in vitro* para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), en donde el método consiste en: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método <i>in vitro</i> para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), en donde el método consiste en:	Un método <i>in vitro</i> para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), en donde el método comprende: (Párrs. [0020-0048], reivs. 1 a 99)	Un método <i>in vitro</i> para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) (Págs. 283-291)
(a) realizar una primera expansión con sensibilización mediante el cultivo de la primera población de TILs en un medio de cultivo celular que comprende IL2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs) para producir una segunda población de TILs, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza en un recipiente que comprende una primera área de superficie permeable a los gases, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza durante un primer período de aproximadamente 1 a 7/8 días para obtener la segunda población de TILs, en donde la segunda población de TILs es mayor en número que la primera población de TILs	realizar una primera expansión con mediante el cultivo de la primera población de TILs en un medio de cultivo celular que comprende IL2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs), cultivos de 5 a 9 días en la primera fase, en recipientes con superficies permeables a gases. (Párrs. [0020-0045], reivs. 1 a 99)	Cultivo de una población de TILs inicial de 7 días en frascos gas-permeables. (Págs. 284-288)
(b) realizar una segunda expansión rápida mediante el suplemento al medio de cultivo celular de la segunda población de TILs con IL-2, OKT-3 y APCs adicionales, para producir una tercera población de TILs, en donde el número de APCs añadidas en la segunda expansión rápida es al menos el doble del número de APCs añadidas en la etapa (b), en donde la segunda expansión rápida se realiza durante un segundo período de aproximadamente 1 a 11 días para obtener la tercera población de TILs, en donde la tercera población de TILs es una población terapéutica de TILs, en donde la segunda expansión rápida se realiza en un recipiente que comprende una segunda área de superficie permeable a los gases; y	Segunda expansión con IL-2, OKT-3 y APCs, cultivos de hasta 14 días (Párrs. [0040-0048], reivs. 1 a 99) No divulga relación de APCs en segunda expansión al menos el doble que en la primera	Segunda expansión de 7 a 14 días; mayor densidad de APCs en segunda fase para mejorar activación. (Págs. 289-291)



Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

(c) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (c);	Obtención de TILs (Párr. [0050], reivs. 1 a 99)	Obtención de TILs (Págs. 289-291)
en donde, la muestra de TILs es obtenida de un tumor y procesada en múltiples fragmentos de tumor.	en donde, la muestra de TILs es obtenida de un tumor y procesada en múltiples fragmentos de tumor. (Reivs. 1 a 99)	Muestra de TILs obtenida de tumor (Págs. 283-286)

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 expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en recipientes con superficies permeables a los gases, como frascos G-Rex o sistemas WAVE (Págs. 223–224). En este contexto, la primera expansión se realiza durante aproximadamente 1 a 8 días en un recipiente que contiene IL-2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs) (Págs. 222-223). Posteriormente, la segunda expansión rápida se lleva a cabo durante 7 a 10 días en un segundo recipiente más grande, también permeable a los gases (Pág. 223). Además, se enseña que las APCs pueden disponerse en capas sobre la superficie permeable, con un grosor de 1 a 3 capas celulares en la primera expansión y de 3 a 5 capas celulares en la segunda (Págs. 8–9). Estas condiciones permiten una expansión eficiente sin necesidad de filtración del medio, lo cual simplifica el proceso técnico (Pág. 222).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1 consiste en que la reivindicación 1 exige que el número de APCs en la segunda expansión rápida sea al menos el doble del número de APCs en la primera expansión.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una relación de al menos el doble de APCs en la segunda expansión rápida proporcione un método con un efecto técnico diferente al que ya proporciona el método divulgado en D1, puesto que este documento ya enseña la obtención de una población terapéutica de TILs (Párrs. [0020]–[0048]), incluyendo su expansión en presencia de IL-2, OKT-3 y APCs. Además, aunque se mencione en la descripción que dicha relación mejora propiedades como la producción de IFN-γ o la diversidad clonal, no se ha demostrado de forma convincente que estos efectos sean atribuibles exclusivamente a la proporción de APCs. De hecho, se ha señalado que los TILs obtenidos mediante el método reivindicado no presentan propiedades nuevas o inesperadas frente a los obtenidos por métodos anteriores, y que la diferencia en duración o proporción de componentes no se traduce necesariamente en una mejora técnica verificable.

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 una relación de al menos el doble de APCs en la segunda expansión rápida respecto a la primera, con el objetivo de mejorar la producción de IFN-γ y la diversidad clonal, ya está divulgado en D3. Este documento describe un método de expansión de TILs en frascos gas-permeables (como G-Rex), en el cual las APCs se disponen en capas con un grosor de aproximadamente 1,5 a 2,5 capas celulares durante la primera expansión y de 3 a 5 capas celulares durante la segunda expansión rápida. Además, se menciona que la segunda expansión se realiza en frascos G-Rex100, que son más grandes que los utilizados en la primera expansión (G-Rex10), y que la relación entre el número de células o capas de APCs en la segunda y la primera expansión puede alcanzar proporciones de 2:1 o mayores (Págs. 284-288). Estas características están orientadas a mejorar la eficiencia de expansión.

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la proporción aumentada de APCs en la segunda expansión rápida del método de D3 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 31 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.

El examen realizado a la reivindicación 1 es igualmente aplicable a las reivindicaciones 2 a 6, ya que todas ellas comparten las mismas características técnicas esenciales. En particular, cada una de estas reivindicaciones se refiere a un método *in vitro* para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs).

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 56 (NC2021/0007362 del 12 de marzo de 2024) refiere a: *“La composición de TILs expandidos de la reivindicación 55, en donde el medio definido o medio libre de suero comprende transferrina (opcionalmente recombinante), insulina (opcionalmente recombinante) y albúmina (opcionalmente recombinante), en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende un medio de células basales y un suplemento de suero y/o un sustituto de suero.”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D5
Una composición que comprende:	Una composición que comprende: (Figuras 62 A-B,63 A-B, Párrs. [00492], [0081-00823], Ejemplo 21)	Una composición que comprende: (Reivs 1 a 44)
i) una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y	una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y (Figuras 62 A-B,63 A-B, Párrs. [00492][0081-00823], Ejemplo 21)	células eucariotas (Reivs 1 a 44)
ii) medio definido o medio libre de suero que comprende : transferrina (opcionalmente recombinante), insulina (opcionalmente recombinante) y albúmina (opcionalmente recombinante), en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende un medio de células basales y un suplemento de suero y/o un sustituto de suero.	un medio libre de suero (Figuras 62 A-B,63 A-B, Párrs. [00492][0081-00823], Ejemplo 21)	medio de cultivo libre de suero que comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en: albúminas o sustitutos de albúmina, uno o más aminoácidos, una o más vitaminas, una o más transferrinas o sustitutos de transferrina, uno o más antioxidantes, una o más insulinas o sustitutos de insulina, uno o más precursores de colágeno y uno o más oligoelementos. (Reivs. 1 a 44)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 56, ya que divulga una composición para la expansión *ex vivo* de células T infiltrantes de tumor (TILs) en un medio de cultivo que puede ser libre de suero, en donde se emplea un medio basal y al menos un suplemento para promover el crecimiento



Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

celular, incluyendo componentes definidos como citoquinas, medios libres de suero y suplementos proteicos (Figuras 62 A-B, 63 A-B, Párrs. [00492][0081-00823], Ejemplo 21).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 56 y la composición divulgada en D1, consiste en que la composición reclamada comprende específicamente la combinación de transferrina, insulina y albúmina (cada una opcionalmente recombinante), como componentes del medio definido o libre de suero.

No hay evidencia de que el incluir específicamente transferrina, insulina y albúmina proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la obtención de TILs con aumento del IFN- γ consistentemente mayor a 1000 pg/ml. Se considera que una secreción de IFN- γ superior a 200 pg/ml indica potencia, y un valor de $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo, ya había sido previsto en dicho documento (Párr. [00193], Fig. 92). Asimismo, se observa que en la descripción no se aportan datos experimentales ni evidencia técnica que sustenten un efecto técnico específico atribuible a la inclusión de los componentes reclamados ni a las concentraciones particulares de dichos componentes. En consecuencia, no se demuestra que dichas características generen una ventaja técnica concreta frente al estado de la técnica conocido.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de proporcionar un medio libre de suero alternativo?

Sin embargo, el incluir transferrina, insulina y albúmina para mejorar el medio definido o libre de suero ya está divulgado en D5, que se refiere a una suplementación químicamente definida para medios eucariotas en cultivos celulares, donde se enseña expresamente que uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en albúmina (o sustitutos), transferrina (o sustitutos), insulina (o sustitutos), antioxidantes, aminoácidos, vitaminas, precursores de colágeno y oligoelementos, puede ser usado como sustituto de suero (Págs. 11-16, reivs. 1 a 44).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir transferrina, insulina y albúmina del D5 en la composición de D1, con el fin de generar un medio definido o libre de suero más controlado, pero equivalente en funcionalidad al de D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 56. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la composición puede comprender un medio basal como CTS™ OpTmizer™, AIM-V, RPMI, DMEM u otros medios comúnmente usados para la expansión de células T, incluyendo TILs (Párrs. [00165-00507], Ejemplo 17). Asimismo, D1 enseña que dichos medios son adecuados para mantener la viabilidad y funcionalidad de los TILs sin necesidad de suero fetal bovino, utilizando en su lugar formulaciones químicamente definidas contemplando el uso de suplementos nutricionales estandarizados, y destaca el uso de GlutaMAX® como fuente estable de glutamina (Párrs. [00289-00310]).

Por otra parte, D5 divulga una suplementación químicamente definida para medios de cultivo de células eucariotas, formulada para reemplazar el uso de suero animal. Esta suplementación comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en albúminas o sustitutos de albúmina, aminoácidos, vitaminas, transferrinas o sustitutos de transferrina, antioxidantes como glutatión reducido y ácido ascórbico-2-fosfato, insulinas o sustitutos de insulina, precursores de colágeno y una amplia gama de

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

oligoelementos que incluyen Ag^+ , Al^{3+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Ge^{4+} , Se^{4+} , Br^- , Mn^{2+} , P , Si^{4+} , V^{5+} , Mo^{6+} , Ni^{2+} , Rb^+ , Sn^{2+} y Zr^{4+} (Páginas 15–17). Además, el suplemento está destinado a ser mezclado con medios basales como RPMI 1640, DMEM, F12, MEM o combinaciones de estos, con proporciones típicas de suplemento en el rango de 10–15 % v/v (Págs. 11-16, reivs. 1 a 44). D5 también describe ejemplos concretos de formulaciones (Ejemplo 1) que incorporan estos componentes para el cultivo y expansión de células T humanas.

Las reivindicaciones 57 a 62 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 56, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018182817	34, 35, 55, 57 y 63	Novedad
		1 a 31, 56 a 62	Nivel inventivo
D3	Jin J, et al. J Immunother.	1 a 31	Nivel inventivo
D5	WO1998030679	56, 58 a 62	Nivel inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto al título de la solicitud

El solicitante menciona que *“Para superar la objeción, el título se modifica de acuerdo con la sugerencia del examinador: “PROCESOS PARA LA EXPANSIÓN DE LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR (TILS)”*.

Se acepta la modificación del título propuesta por el solicitante, en la que se indica: *“PROCESOS PARA LA EXPANSIÓN DE LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR (TILs)”*. Dicha modificación da cumplimiento a la observación previamente formulada, ya que el nuevo título describe de manera precisa y concisa el objeto general de la invención, en concordancia con el contenido de las reivindicaciones y la descripción. No obstante, se aclara que el título podrá ser ajustado en cualquier momento del trámite por parte de la Oficina, en caso de considerarse necesario para reflejar con mayor fidelidad el alcance técnico de la invención.

Respecto a las modificaciones de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que *“Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de sesenta y tres (63) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 31 de marzo de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones: (...) Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico”*.



Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

Esta Oficina acepta las modificaciones introducidas por el solicitante, en la medida en que no amplían el contenido técnico originalmente divulgado en la solicitud tal como fue presentada. En particular, se observa que el método de expansión de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) se describe y reivindica claramente como un procedimiento realizado *in vitro*, sin que se incorporen etapas adicionales que impliquen la administración a un paciente o elementos propios de un método de tratamiento. Lo anterior se ve reforzado por el hecho de que las reivindicaciones modificadas emplean el enlazador cerrado “*consiste en*”, lo cual delimita expresamente el alcance del método a las etapas técnicas específicas de cultivo y expansión celular, excluyendo cualquier procedimiento clínico o terapéutico adicional. En consecuencia, las modificaciones se consideran aceptables.

Respecto a pago de tasas

El solicitante menciona que *“Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la Resolución 59669 de 2020. Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho. Por otra parte, es deseo del solicitante requerir que, si el examinador considera que aún existen motivos que impidan la concesión de la solicitud, proceda a emitir un nuevo examen de patentabilidad (...)”*.

En atención al pago adjunto por concepto de una nueva solicitud de examen de patentabilidad, se procede con el traslado del presente examen al solicitante, conforme a lo establecido en la Resolución 59669 de 2020. Asimismo, se considera que se le asiste la razón al solicitante en cuanto a que no se causa un nuevo pago por reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene 63 reivindicaciones que ya habían sido objeto de pago previamente.

Respecto a los argumentos relacionados con la objeción de que la materia no constituye una invención

El solicitante argumenta que *“En ese sentido, con el fin de contribuir a distinguir la materia reclamada con respecto a la población de linfocitos infiltrantes de tumor como se encuentra en un tejido biológico natural se modificó la redacción para aclarar que la población de la antigua reivindicación 34 (nueva reivindicación 33), corresponde a TILs aislados. De este modo, el solicitante sostiene que la reivindicación hace referencia a la población obtenida y manipulada en el método de la presente invención y no a los linfocitos tal como se encuentran en la naturaleza.. Por otra parte, se eliminó la reivindicación 37, de manera que se pueda dar por superada esta objeción. Finalmente, se dirigió la materia de las antiguas reivindicaciones 61 a 69 (nuevas reivindicaciones 55 a 63), hacia una composición que comprende las TILs expandidas. Este cambio permite distinguirse de la población natural de TILs, dando así por superada la objeción”*.

Respecto a los ajustes realizados en las reivindicaciones 32 y 33, se advierte que, si bien el solicitante ha modificado la redacción para referirse a una población de TILs “*aislados*” y ha eliminado la antigua reivindicación 37, lo anterior no resulta suficiente para superar la objeción relacionada con la exclusión del artículo 15 literal b) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

En efecto, dicho artículo establece que no se consideran invenciones las partes del cuerpo humano que se encuentren en su estado natural o que hayan sido simplemente aisladas, sin que se les haya incorporado una modificación técnica adicional que les confiera una función o propiedad distinta a la que presentan en su forma natural. En ese sentido, el hecho de indicar que los TILs han sido "aislados" no resulta, por sí solo, suficiente para conferir carácter de invención a la materia reclamada. Adicionalmente, se evidencia que las características incluidas en las reivindicaciones no permiten identificar diferencias sustanciales entre la población de TILs reclamada y la población de linfocitos infiltrantes de tumor tal como se encuentra en un tejido biológico natural. No se aportan elementos técnicos que definan propiedades distintivas verificables que permita establecer que se trata de una población distinta a la natural, más allá del simple aislamiento o expansión.

Por lo anterior, y en ausencia de características técnicas claras que distingan de manera objetiva y verificable la materia reclamada, esta Oficina considera que persiste la objeción relativa a que la población de TILs reivindicada no constituye una invención en los términos del artículo 15 literal b) de la Decisión 486.

Respecto a materia exceptuada de patentabilidad

El solicitante expone que *"En relación con lo anterior, sin estar de acuerdo, pero con el ánimo de contribuir a dar continuidad al proceso, se modificó el preámbulo de dichas reivindicaciones de manera que hagan referencia a métodos in vitro de conformidad con las páginas 84, 126, 253 y 407 de la descripción, lo que permite realizar una aclaración y distinción considerable a métodos de tratamiento. Además, se eliminó la antigua reivindicación 55 y se modificó la reivindicación 56 con el fin de eliminar la referencia a biopsias. Si bien, esta referencia no implica que la reivindicación corresponda a un método de tratamiento según la perspectiva del solicitante, fue eliminada del capítulo reivindicatorio para contribuir al proceso y dar claridad al alcance de la invención"*.

En relación con la objeción formulada respecto de las antiguas reivindicaciones 1 a 33 y 40 a 60, se deja constancia de que el motivo de la exclusión fue que dichas reivindicaciones hacían referencia a métodos de tratamiento, lo cual constituye materia exceptuada de patentabilidad conforme a lo establecido en el artículo 20 literal d) de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Ahora bien, se evidencia que el solicitante ha modificado el preámbulo de dichas reivindicaciones para aclarar que los métodos se realizan *in vitro*, y que la redacción se estructura mediante el uso de un enlazador cerrado del tipo "consiste en", lo cual delimita de forma clara las etapas comprendidas en el método y excluye procedimientos adicionales, como la administración a un sujeto humano o animal.

Estas modificaciones resultan pertinentes para delimitar el alcance técnico de las reivindicaciones a un método de expansión celular *in vitro*, el cual se diferencia de un método de tratamiento y no se encuentra comprendido en las exclusiones previstas en el artículo 20 citado. En efecto, tal como ha sido ajustado, lo que se reivindica corresponde a un método de expansión de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) realizado completamente fuera del cuerpo humano, a partir de una muestra previamente obtenida.

Adicionalmente, si bien se hace referencia al procesamiento de una muestra de tumor extirpada, dicha mención se limita a indicar el origen del material biológico utilizado y no implica ninguna etapa clínica o terapéutica. Así mismo, se aclara que lo reivindicado no corresponde a un método de diagnóstico *in vitro*, sino a un método de manipulación y expansión celular con aplicación potencial en otros contextos, pero cuya ejecución

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

técnica se restringe al ámbito *in vitro*. Por consiguiente, esta Oficina considera que, con las modificaciones presentadas, se elimina el contenido objetado como método de tratamiento, y el capítulo reivindicatorio puede ser evaluado en cuanto al cumplimiento de los requisitos de patentabilidad. No obstante, se deja constancia de que esta interpretación podrá ser revisada durante el trámite, si se identifican nuevos elementos que justifiquen dicha reconsideración.

Respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que *“El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente: (...)”*

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. No obstante, esta Oficina considera que aún persisten objeciones relacionadas con la claridad, el sustento y la concisión del capítulo reivindicatorio modificado, conforme a lo expuesto en el numeral 5.2 del presente oficio, por lo cual se requiere una nueva revisión de las reivindicaciones a fin de garantizar el cumplimiento de los requisitos establecidos en la normativa aplicable.

Respecto a la novedad

El solicitante argumenta que *“En este sentido, el solicitante desea aclarar las diferencias puntuales existentes entre las poblaciones de TILs de dichas composiciones, en donde dicha población representa el componente activo que permite caracterizar cada una de ellas y por ende proporciona la novedad de la presente invención. En ese sentido se puntualiza en los métodos o procesos para la obtención de dicha población de TILs en cada documento del estado del arte, que definen la población obtenida: - En primer lugar, D1 divulga un proceso de dos partes para la expansión de los TIL en el que la primera expansión se produce durante 3-14 días en un medio de cultivo suplementado con IL-2, seguida de una segunda expansión durante 1-11 días en un medio de cultivo suplementado con IL-2, OKT-3 y APC (...)”*

En relación con los argumentos presentados por el solicitante sobre las diferencias entre las poblaciones de TILs incluidas en la invención y aquellas divulgadas en los documentos citados como parte del estado de la técnica, se advierte que, si bien se han descrito variaciones en cuanto a la duración y condiciones de los procesos de expansión, las composiciones reivindicadas siguen careciendo de características técnicas claramente definidas que permitan diferenciarlas de manera objetiva y verificable respecto de las poblaciones de TILs obtenidas mediante los métodos divulgados en el documento D1 u otros documentos. En particular, la mera referencia a la duración específica de una etapa de cultivo o al uso simultáneo de ciertos suplementos como IL-2, OKT-3 y APC, no resulta suficiente para conferir novedad a la composición que comprende la población de TILs, ya que no se distingue inequívocamente la población obtenida. Adicionalmente, si bien el solicitante insiste en que la combinación de factores y la duración del cultivo constituye el eje de la actividad inventiva, no se ha demostrado de manera técnica cómo dicha combinación produce un efecto técnico inesperado o superior respecto de los procesos o composiciones divulgadas, ni se ha sustentado con datos comparativos que permitan evidenciar una ventaja concreta. Por lo tanto, a pesar de los esfuerzos argumentativos del solicitante, persisten dudas respecto de la

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

delimitación técnica y la contribución sustancial de la invención frente al estado del arte, por lo que no se considera superada la objeción formulada en relación con la falta de novedad y en el presente examen de patentabilidad por nivel inventivo.

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 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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007362		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/059718		4/12/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
05/11/2018				x					
Solicitante									
IOVANCE BIOTHERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	32 y 33	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		36 a 54	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 31, 34, 35, 55 a 63					
Palabras clave utilizadas				tumor infiltrating lymphocytes, TILs, serum-free médium, defined médium, transferrin, insulin, albumin					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 5/0783, A61K 35/17				
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	NC2019/0011995 WO2018182817	04/10/2018	34, 35, 55, 57 y 63	Párrs. [00281-00289], reivs. 1 a 99, Figuras 62 A-B,63 A-B, Ej. 21			X		
			1 a 31, 56, 58 a 62				Y		
Google patents	US20180187150	05/07/2018	-	-			A		
	WO2020117233	11/06/2020	-	-			P		
STN	CN107988161	04/05/2018	-	-			A		
	WO1998030679	16/07/1988	56, 58 a 62	Págs. 11-16, Reivs 1 a 44			Y		
	WO2005063968	14/07/2005	-	-			A		
	US7923245	12/04/2011	-	-			A		
ISA/EPO/IP5	WO2018/081473	03/05/2018	34 y 35	Reivs. 77 y 78			X		
	Jin J, <i>et al.</i>	04/2012	1 a 31	Págs. 283-291			Y		
	Massaro A F, <i>et Al.</i>	01/05/1990	-	-			A		
Patbase	US6194203	27/02/2001	-	-			A		
Orbit	EP0498992	19/08/1992	-	-			A		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Jin J, <i>et al.</i> (2012). Simplified method of the growth of human tumor infiltrating lymphocytes in gas-permeable flasks to numbers needed for patient treatment. <i>J Immunother.</i> Recuperado desde: doi: 10.1097/CJI.0b013e31824e801f							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de revista. Volumen(Número), pp-pp.		Massaro A F, <i>et al.</i> (1990). Solid-Phase Anti-CD3Antibody Activation of Murine Tumor infiltrating Lymphocytes. <i>Cancer Research.</i> Págs. 2587-2592. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2139356/							
O									



Oficio N° 10750 de 9 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007362

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	
(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.	
Fecha del reporte de búsqueda: (09/07/2025)	

