

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 9874

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 52629 de 31 de agosto de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “UN MÉTODO PARA MODIFICAR SELECTIVAMENTE UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS DE ORIGEN HEMATOPOYÉTICO”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que la materia reclamada carece de claridad y nivel inventivo.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 12 de octubre de 2023 con el N° NC2023/0013534, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, FRED HUTCHINSON CANCER CENTER, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Modificación al Capítulo Reivindicatorio

La sociedad recurrente señala que se realizan las siguientes modificaciones:

(...) Se modificó la reivindicación 1 y 12 para incluir el paso (i) del método en donde el ácido poliglutámico (PGA) se acopla para formar un conjugado PGA-ligando. Dicha modificación se sustenta en la página 7, línea 14 de la especificación.

(...) También se modificó la reivindicación 1 y 12 para aclarar en el paso (ii) (anterior paso (i)) del método que se de agregar el conjugado PGA-ligando en la solución que comprende ácidos nucleicos. Dicha modificación se sustenta en la página 68 de la especificación.

(...) Se modificaron las reivindicaciones 1 y 12 para eliminar términos imprecisos como “aproximadamente”.

(...) Se modificó la reivindicación 11 de manera que se eliminaron los términos repetidos y ahora se encuentra traducida por completo al español.

(...) Se mejoró la redacción de la reivindicación 5 y 15 con el fin de aclarar que “el receptor de antígeno quimérico humanizado codificado por SEQ ID NO: 37”.

De la claridad de la materia reclamada

La sociedad recurrente sobre la objeción a la caracterización de la secuencia SEQ ID NO: 37 enfatiza que:

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

(...) dicha incongruencia se debe a falencias en la redacción de dichas reivindicaciones. Por ende, el solicitante decidió modificar dichas reivindicaciones de manera que sea claro que dicha secuencia de ácidos nucleicos codifica al receptor quimérico en lugar de caracterizar su estructura de aminoácidos. Por lo tanto, dicha referencia ahora se lee: “un receptor de antígeno quimérico humanizado codificado por la SEQ ID NO: 37”.

Y respecto a las expresiones repetidas y en idiomas diferentes al castellano afirma que realizaron las correcciones de redacción correspondientes. Por lo que considera 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.

Del nivel inventivo de la materia reclamada

La sociedad recurrente trae a colación jurisprudencia relacionada con la valoración del requisito de nivel inventivo, hace un recuento del análisis presentado en la resolución impugnada y argumenta que:

De las características técnicas de la materia reclamada

La sociedad recurrente transcribe la nueva reivindicación independiente 1 e insiste en que:

(...) dicho método permite formular un nanoportador sintético dirigido a células a partir de encapsular ácido nucleico dentro de un polímero portador de carga positiva e incluir el recubrimiento de carga negativa que comprende el conjugado de PGA.

Sobre el documento D1

Respecto a las enseñanzas del documento D1 afirma que:

(...) D1 no sugieren este método eficaz para modificar selectivamente una población celular seleccionada de origen hematopoyético formando nanoportadores sintéticos dirigidos a células y administrando los nanoportadores sintéticos dirigidos a células formadas a una mezcla heterogénea de células ex vivo que comprenden la población celular seleccionada de origen hematopoyético. Por el contrario, señala composiciones y métodos generales que permiten la modificación de células del sistema inmune (incluyendo células T pero no de manera específica como se reclama en la presente invención) a partir de un campo general como es la modificación génica a partir de células madre como tratamiento.

Además, como bien el examinador señaló, dicho documento no anticipa la inclusión del recubrimiento de PGA ni mucho menos el efecto técnico que este conlleva y que provee el efecto inventivo aquí reclamado. (dicho efecto se resalta en mayor detalle en la sección 4.3.4)

Además, es importante resaltar que, dadas las aclaraciones incluidas en el nuevo capítulo reivindicatorio, es posible evidenciar que D1 tampoco enseñan un conjugado PGA-ligando, y no enseñan el paso de vincular PGA a un ligando para formar dicho conjugado.

(...)

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

De las diferencias técnicas

Sobre el particular, la sociedad recurrente menciona que:

(...) dadas las aclaraciones incluidas en el nuevo capítulo reivindicatorio, es posible evidenciar que D1 tampoco enseñan un conjugado PGA-ligando, y no enseñan el paso de vincular PGA a un ligando para formar dicho conjugado.

Por otra parte, en las reivindicaciones de D1 dirigidas al método se puede ver como los pasos no incluyen en su totalidad todas las características técnicas esenciales, ni mucho menos las secuencias específicas. Por lo que se puede entender que la eficiencia y especificidad alcanzada en la presente invención no pudo haber sido anticipada en D1:

(...)

Como se puede evidenciar dichos métodos no incluyen la formación del conjugado de PGA, ni que dicha secuencia de nucleótidos este encapsulada dentro del portador de polímero cargado positivamente, ni que luego se recubra con el conjugado de PGA para luego incluir el ligando que integre dichas capas previo a su contacto con las células objetivo. Mucho menos se le atribuyen las secuencias específicas aquí reclamadas por ejemplo para el receptor de antígeno quimérico, sino que reclama un conjunto completo de secuencias sin llegar a la especificidad (sic) que tiene el nanoportador sintético.

Sobre el documento D3

Respecto a las enseñanzas del documento complementario afirma que:

(...) no proporciona ningún resultado de transfección para el complejo ternario recubierto con PGA. En cambio, D3 solo divulga complejos ternarios con carboximetil poli-(L-histidina) (CM-PLH) (véanse los párrafos [0015]- [0023] de D3), y no con PGA, y solo proporciona resultados de eficiencia de transfección para CM-PLH complejo ternario con los resultados que se muestran en la Figura 6 de D3, reproducidos a continuación, y no para PGA:

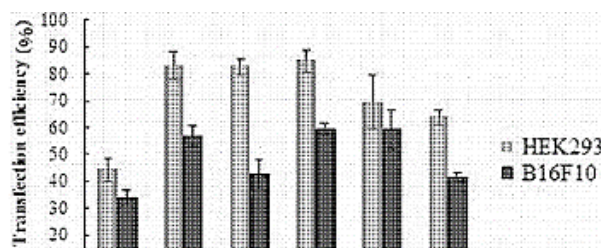


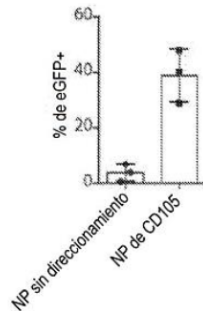
Figura 6 de D3). Aquí, D3 muestra los resultados de la transfección de células HEK293 y B16F10 (determinadas por separado en cultivo sin mezclar) con el complejo ternario CM-PLC.

Por el contrario, la presente Solicitud muestra una alta eficiencia de transfección de hasta el 85 % para las nanopartículas dirigidas a CD3 con revestimiento de PGA, como se divulga en el párrafo [0266] de la publicación PCT:

(...)

Además, la presente Solicitud muestra una alta selectividad para PGA con ligando en la Figura 10B, reproducida a continuación:

Ref. Expediente N° NC2018/0012099



(...)

Además, el Solicitante hace notar que la Resolución impugnada no aborda cómo un ligando dirigido a células seleccionadas en cualquiera de los documentos citados proporcionaría selectividad de transfección para los resultados de eficiencia de transfección de la Figura 6 de D3.

(...)

Sin embargo, en el presente caso, no se evidencia que el documento D3 en efecto establezca cómo debe utilizarse la materia descrita en el documento D1, o viceversa, para que pueda llegarse a la conclusión de que la materia objeto de esta solicitud es obvia. Por el contrario, los documentos mencionados como estados de la técnica no permiten llegar a la invención, por las razones expuestas anteriormente.

Del efecto técnico

La sociedad recurrente argumenta que:

(...) La especificación enseña que los nanoportadores sintéticos dirigidos a células pueden ensamblarse utilizando un proceso de autoensamblaje impulsado por carga de manera rápida y simple. El proceso incluye la adición de ácido poliglutámico funcionalizado con ligando de direccionamiento celular preformado (PGA) (PGA unido a un ligando de direccionamiento celular seleccionado) a ácido nucleico complejado con un polímero PBAE cargado positivamente. Este ligando de focalización celular funcionalizado-PGA protege la carga positiva de las partículas de ácido nucleico de PBAE y confiere focalización de linfocitos. (Ver, por ejemplo, párrafos [0265] y [0266].)

Después de la incubación de las partículas de PGA funcionalizado con ligando de dirección celular y de ácido nucleico PBAE, se forman nanoportadores sintéticos dirigidos a células

(...)

Por ejemplo, la reivindicación 8 indica que el ARNm sintético codifica una proteína que altera el fenotipo seleccionado entre FOXO1, LKB1, TCF7, EOMES, ID2, TERT, CCR2b, CCR4 y combinaciones de los mismos. La expresión de tales proteínas que alteran el fenotipo proporciona otro avance que respalda el desarrollo de técnicas eficientes de fabricación de células porque los métodos reivindicados producen lo que se conoce como efectos de "golpe y fuga".

De la objeción por falta de sustento

Frente a la objeción presentada en la resolución impugnada la sociedad recurrente indica que:

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

(...) Es importante notar que la nueva reivindicación 1 también describe los nanoportadores a través de una reivindicación de producto definido por su proceso; y que el ácido poliglutámico (PGA) es un PGA “que comprende aproximadamente un PGA de 12-18 kDa”. El soporte para dichas modificaciones se puede encontrar al menos al menos en el párrafo [0240] de la publicación PCT, que menciona un PGA de 15 kDa, y en el párrafo [0277], que analiza la variación en valores numéricos, como el peso molecular, incluida una variación de alrededor de 20 % que da como resultado un rango de alrededor de 12-18 kDa.

En este sentido el examinador se encontraba en desacuerdo dado que mencionaba que resulta impreciso definir una variación de peso molecular con un porcentaje de 20% para definir el rango que se reclama de 12 a 18KDa. Además, considera que el término “aproximadamente” además atribuye imprecisión al rango y por ende ampliando el objeto de estudio de esta solicitud.

Al respecto el solicitante no está de acuerdo considerando que, para una persona versada en la materia, sería claro que una variación de 20% alrededor de 15 KDa en peso implicaría una conversión sencilla que implica 3kDa menor y mayor a dicho valor.

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán

(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso.

Objeto de la invención

La solicitud en estudio proporciona nanoportadores, las composiciones que los comprenden y métodos que modifican rápida y selectivamente las células madre hematopoyéticas para lograr objetivos terapéuticos al proporcionar la expresión transitoria de ácidos nucleicos de interés terapéutico mediante terapia génica.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2018/0012099 del 08 de noviembre de 2018. El solicitante fue requerido durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante Oficio N° 8047 de 07 de julio de 2020.

En la primera etapa de fondo, en el primer requerimiento comunicado en el oficio N° 8047 de 07 de julio de 2020, la Oficina señaló que las modificaciones al capítulo reivindicatorio allegadas el 16 de noviembre de 2018 no se aceptaban a trámite porque incluían una etapa que no fue considerada inicialmente con la divulgación aportada. Teniendo en cuenta lo anterior, la Oficina se pronunció acerca de la patentabilidad de la materia incluida en pliego reivindicatorio allegado el 08 de noviembre de 2018. El capítulo reivindicatorio estaba conformado por un grupo de 102 reivindicaciones, de las cuales se evaluaron las reivindicaciones 1 a 20, teniendo en cuenta el comprobante de pago de la tasa oficial cancelada por la sociedad solicitante, en relación con la presentación de la solicitud y el pago por reivindicación adicional de la undécima en adelante.

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

En este requerimiento sobre el resultado del examen preliminar sobre la patentabilidad de la invención, la Oficina formuló objeciones por aspectos relativos a la claridad y al advertir falsas dependencias entre las reivindicaciones 10, 11 y 12, por falta de suficiencia descriptiva y por falta de novedad de la materia comprendida en las reivindicaciones 1 a 5 y 11 a 20 en vista de las enseñanzas del documento D1 – WO2014/153114 -, además, por falta de nivel inventivo en el caso de las modalidades definidas en las reivindicaciones 6 a 10, de acuerdo con las enseñanzas de los documentos D1 y D2 – US20120192298-.

En consideración a las objeciones formuladas por la Oficina, la sociedad solicitante presentó un capítulo reivindicatorio modificado, conformado por 20 reivindicaciones incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0012099 el día 30 de septiembre de 2020. Este pliego reivindicatorio no fue aceptado, al advertir que implicaba ampliación de la divulgación inicialmente presentada, y en su lugar, la Oficina decidió denegar el derecho exclusivo que otorga la patente a las reivindicaciones anteriormente estudiadas mediante acto administrativo proferido en la Resolución N° 67584 de 26 de octubre de 2020.

Posterior a ello, el 10 de diciembre de 2020 la sociedad FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER interpuso recurso de reposición en contra de la Resolución N° 67584 de 2020 presentado un nuevo pliego reivindicatorio y argumentos en favor de la patentabilidad de la materia y la Oficina decidió revocar mediante la Resolución N° 79158 de 2021 el acto administrativo impugnado al estimar que debido a la modificación presentada el capítulo reivindicatorio incluía nuevos elementos que no habían sido objeto de estudio definitivo de patentabilidad.

Respecto a la segunda etapa de fondo, esta solicitud fue requerida en una oportunidad durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante el Oficio N° 5449 del 19 de abril de 2022

En este requerimiento de fondo, la Oficina elevó objeciones a la claridad, concisión y nivel inventivo de la materia reclamada, respecto a las enseñanzas de la pareja documental conformada por las anterioridades WO2014153114 -D1- y CN102851304 -D3-. El 18 de julio de 2022, en respuesta al Oficio N° 5449 de 2022, la sociedad recurrente presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reclamaciones y argumentos en favor de la patentabilidad de su solicitud. Sin embargo, el 31 de agosto de 2023 esta Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, al considerar que la materia no cumplió con los requisitos de claridad, concisión y nivel inventivo.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

(...) Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

(...)

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.

Modificaciones presentadas

El artículo 34 de la Decisión 486 establece que:

(...) El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente:

(...) La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial.

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta en el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2023/0013534 del 12 de octubre de 2023 con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia, esta Oficina considera lo siguiente:

La modificación allegada con el escrito del recurso no se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, por cuanto implica una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Al respecto, se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y a pesar de que se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias (Recibo N° 218923 del 12 de octubre de 2023).

Del alcance de la materia reclamada

El alcance de la materia reclamada se circunscribe a las reivindicaciones independientes (1) y (12) en la categoría inventiva de procedimiento, en donde la primera reivindicación (1) de la categoría reclama:

(...) 1. Un método para modificar selectivamente una población de células de origen hematopoyético seleccionada que comprende las etapas de:

administrar un nanoportador sintético dirigido a células a una mezcla heterogénea de células *ex vivo* que comprende la población de células de origen hematopoyético seleccionada, y modificar así selectivamente la población de células de origen hematopoyético seleccionada,

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

en el que el nanoportador sintético se forma mediante las etapas de:

- (i) acoplar ácido poliglutámico (PGA), que comprende 12 a 18 kDa de PGA a un ligando de direccionamiento a células seleccionadas que se une selectivamente a la población de células de origen hematopoyético, formando un conjugado PGA-ligando;
- (ii) agregar el conjugado PGA-ligando a una solución que comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un portador polimérico cargado positivamente, y
- (iii) incubar la solución, en la que los nanoportadores sintéticos dirigidos a células se forman dentro de los 5 minutos posteriores al paso (i) de agregar y comprende
 - (A) ácido nucleico encapsulado dentro del portador polimérico cargado positivamente;
 - (B) un recubrimiento cargado de manera neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del portador polimérico cargado positivamente; y
 - (C) el ligando de direccionamiento a las células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento cargado de manera neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento cargado de manera neutra o negativa.

Y las reivindicaciones 2 a 11 corresponde a modalidades particulares del procedimiento para modificar selectivamente una población de células de origen hematopoyético, de la reivindicación independiente 1.

Respecto a la segunda reivindicación independiente de esta categoría inventiva, esta hace referencia a:

(...) 12. El método para formar un nanoportador sintético dirigido a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga que comprende:

- (i) acoplar ácido poliglutámico (PGA) que comprende 12 a 18 kDa a un ligando de direccionamiento a células seleccionadas que une la población de células de origen hematopoyético, formando un conjugado PGA-ligando
- (ii) agregar el conjugado PGA-ligando a una solución que comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un portador polimérico cargado positivamente, e
- (iii) incubar la solución durante unos 5 minutos; formando así un nanoportador sintético dirigido a células en el que el nanoportador sintético dirigido a células comprende:
 - (A) ácido nucleico encapsulado dentro del portador polimérico cargado positivamente;
 - (B) un recubrimiento cargado de manera neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del portador polimérico cargado positivamente; y
 - (C) el ligando de direccionamiento a células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento cargado de manera neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento con carga neutra o negativa.

En donde, las reivindicaciones 13 a 20 corresponde a limitaciones de procedimiento para la elaboración de un nanoportador sintético de la reivindicación independiente 12.

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

De la ampliación de materia

Esta Superintendencia encuentra que la modificación propuesta excede el contenido de la divulgación inicial, lo anterior, puesto que la sociedad recurrente insiste en que la especificación según la cual el ácido poliglutámico (PGA) presenta un rango entre 12 a 18 kDa de PGA se encuentra sustentada por el siguiente aparte descriptivo:

[0240]PGA-antibody Conjugation. 15 kD poly-glutamic acid (from Alamanda Polymers) was dissolved in water to form 20 mg/ml and sonicated for 10 min. An equal volume of 4 mg/ml 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (Thermo Fisher) in water was added, and the solution was mixed for 5 min at RT. The resulting activated PGA was then combined with antibodies at a 4:1 molar ratio in phosphate buffered saline (PBS) and mixed for 6h at RT. To remove unlinked PGA, the solution was exchanged 3 times against PBS across a 50,000 NMWCO membrane (Millipore). Antibody concentrations were determined using a NanoDrop 2000 spectrophotometer (Thermo Scientific). The antibodies used for T cell experiments were anti-CD3 (clone OKT3), anti-CD4 (clone OKT4), anti-CD8 (clone OKT8), and anti-CD28 (clone 9.3, all from BioXCell). Clone C1.18.4 was used as a control antibody. For HSC transduction, polyclonal goat anti-mouse IgG and polyclonal goat anti-mouse CD105 antibodies (Fisher) were used.

Párrafo [0240] de la publicación PCT

Cuya traducción es:

(...) Conjugación de PGA-anticuerpo. Se disolvió **ácido poli-glutámico 15 kD** (de Alamanda Polymers) en agua para formar 20 mg/ml y se sonicó durante 10 min. Se agregó un volumen igual de 4 mg/ml de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (Thermo Fisher) en agua y se mezcló la solución durante 5 min a temperatura ambiente. Después se combinó el PGA activado resultante con anticuerpos en una proporción molar 4:1 en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) y se mezcló durante 6 h a temperatura ambiente. Para eliminar el PGA no unido, se intercambió la solución 3 veces contra PBS a través de una membrana de 50,000 NMWCO (Millipore). Se determinaron las concentraciones de anticuerpo utilizando un espectrofotómetro NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). Los anticuerpos utilizados para los experimentos de linfocitos T fueron anti-CD3 (clon OKT3), anti-CD4 (clon OKT4), anti-CD8 (clon OKT8) y anti-CD28 (clon 9.3, todos de BioXCell). Se utilizó el clon C1.18.4 como un anticuerpo de control. Para la transducción de HSC, se utilizaron IgG anti-ratón de cabra policlonales y anticuerpos CD105 anti-ratón de cabra policlonales (Fisher) (Pág. 68 de la descripción)

Sin embargo, el rango entre 12 y 18 kD para el peso molecular del ácido poli-glutámico, definido en la reivindicación independiente 1 y empleado en la etapa conjugación, no se encuentra divulgado tal y como está reclamado, lo anterior, toda vez que la única mención en todo el capítulo descriptivo al parámetro se limita a la mención en el citado párrafo que el peso molecular del **ácido poli-glutámico es de 15 kD** y en consecuencia esta especificación corresponde a una ampliación de la materia inicialmente divulgada. Por lo que la modificación propuesta no es aceptable a trámite.

Aclarado lo relacionado con la aceptación a trámite del capítulo reivindicatorio allegado junto con el escrito del recurso de reposición y mediante escrito radicado N° NC2023/0013534 del 12 de octubre de 2023, esta Superintendencia encuentra que el pliego reivindicatorio presentado el 18 de julio de 2022 incurre en la misma situación fáctica, motivo por el cual no fue aceptada a trámite, tal y como se indicó en el acto administrativo impugnado.

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

Del pliego reivindicatorio en estudio

En virtud de la no aceptación a trámite de los dos últimos pliegos reivindicatorios propuestos debido al incumpliendo en los requisitos para su presentación, el pliego reivindicatorio en estudio corresponde al capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2020/0015444 del 10 de diciembre de 2020 -objeto de estudio en el acto administrativo impugnado- y que en sus reivindicaciones independientes de la categoría de procedimiento (1) y (12) reclaman:

(...) 1. Un método para modificar selectivamente una población de células seleccionada de origen hematopoyético que comprende las etapas de:

(a) formar nanoportadores sintéticos dirigidos a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga que comprende agregar ácido poliglutámico (PGA) acoplado a un ligando dirigido a células seleccionadas que se une selectivamente a la población de células seleccionada de origen hematopoyético a una solución que comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un polímero portador con carga positiva, en donde en el que los nanoportadores sintéticos dirigidos a células comprenden

(A) ácido nucleico encapsulado dentro del polímero portador de carga positiva;

(B) un recubrimiento con carga neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del polímero portador con carga positiva; y

(C) el ligando dirigido a células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento con carga neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento de carga neutra o negativa; y

(b) administrar los nanoportadores sintéticos dirigidos a células formados en la etapa (a) a una mezcla heterogénea de células ex vivo que comprende la población de células seleccionada de origen hematopoyético, modificando así selectivamente la población de células seleccionada de origen hematopoyético.

(...)

12. El método para formar un nanoportador sintético dirigido a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga que comprende:

agregar ácido poliglutámico (PGA) unido a un ligando de dirección celular seleccionado que se une selectivamente a una población celular seleccionada de origen hematopoyético a una solución que comprende ARNm encapsulado por un polímero cargado positivamente, donde el nanoportador sintético dirigido a células comprende:

ARNm encapsulado dentro de un polímero portador de carga positiva; un recubrimiento con carga neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del polímero portador con carga positiva; y el ligando dirigido a células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento con carga neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento con carga neutra o negativa.

Claridad y concisión de las reivindicaciones

De acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486 las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción, sin embargo, una vez revisado el contenido

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

del capítulo reivindicatorio esta Oficina encuentra que las mismas no se ajustan con lo establecido.

Respecto al argumento de la sociedad recurrente según el cual la caracterización del receptor de antígeno quimérico de secuencia SEQ ID N° 37 propuesta con la modificación al pliego reivindicatorio resulta adecuada, se encuentra que esta expresión no es clara dado que la modificación propuesta no fue aceptada y la referida secuencia es de nucleótidos y no de aminoácidos. Por lo que el argumento de la sociedad recurrente carece de fundamento.

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. En el presente caso se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y por lo tanto presenta características técnicas similares, es decir no cumple con lo establecido en el mencionado artículo.

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados WO2014153114 -D1- y CN102851304 -D3-, pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 14 de abril de 2016.

Estado de la técnica más cercano a la invención

Con relación a los argumentos de la sociedad recurrente frente a las enseñanzas de la publicación internacional de patente WO2014153114, según el cual *“D1 no sugieren este método eficaz para modificar selectivamente una población celular seleccionada de origen hematopoyético formando nanoportadores sintéticos dirigidos a células y administrando los nanoportadores sintéticos dirigidos a células formadas a una mezcla heterogénea de células ex vivo que comprenden la población celular seleccionada de origen hematopoyético”* esta Superintendencia advierte que la anterioridad enseña composiciones y métodos para modificar selectivamente células del sistema inmune de origen hematopoyético, tales como linfocitos, de manera similar a los ejemplos de la solicitud, empleando un nanoportador sintético recubierto. Por lo que el argumento carece de fundamento técnico.

Específicamente, el documento D1 revela un nanoportador mesoporoso basado en lípidos dirigido a linfocitos, que se caracteriza porque el núcleo incluye genes que codifican para un receptor quimérico de antígeno (CAR) o el mRNA de este -dentro de una red de sílice mesoporosa-, una cubierta de nanoportador basado en lípidos que corresponde a una mezcla de DOPC (dioleoilfosfatidilcolina), DOPE (dioleoilfosfatidiletanolamina), lípidos PEG 2000 PE (polietilenglicol 2000 fosfatidiletanolamina) y colesterol, y en donde la superficie lipídica presenta anticuerpos murinos anti-CD8 (agente de direccionamiento celular) acoplados mediante entrecruzadores SM(PEG)₂₄ (Ej. 1) a la cubierta lipídica.

Respecto al procedimiento descrito en el ejemplo este se caracteriza porque las nanopartículas basadas en lípidos se cargan con un mini círculo replicativo de ADN (figura

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

3), que codifica para un receptor de antígeno quimérico P28z, en donde el minicírculo está embebido en el nanoportador basado en lípidos y para dirigir el nanoportador a las células se acoplan anticuerpos anti-CD8 sobre la superficie lipídica por medio de un entrecruzador bifuncional SM(PEG)₂₄ (Párr. [00167 a 00170]).

Es decir, no es precisa la sociedad recurrente cuando afirma que el método revelado en el antecedente D1 no permite modificar selectivamente una población celular seleccionada de origen hematopoyético puesto que la selectividad celular es el propósito del ligando de direccionamiento descrito, que en el caso del antecedente esta ejemplificado por un anticuerpo murino anti-CD8, de manera similar a la solicitud en estudio, y que además está dirigido al mismo subtipo de población celular (linfocitos). Por lo que el argumento de la sociedad recurrente carece de validez.

Diferencia entre la invención y el documento más cercano

En este punto, se advierte que las diferencias ciertas entre el procedimiento reclamado y el revelado en la solicitud consisten que la solicitud define que en la etapa de acoplamiento el ligando de direccionamiento celular se acopla al ácido poliglutámico (PGA) mientras que en el documento D1 se emplea entrecruzadores tipo SM(PEG)_n y que en el caso del antecedente D1 la forma de dosificación corresponde a una nanopartícula de base lipídica mientras que la solicitud es una nanopartícula recubierta con PGA.

Ahora bien, es este punto es necesario aclarar que dado que el solicitante en la reivindicación independiente de procedimiento (1) no especifica:

- La célula de origen hematopoyético seleccionada;
- La mezcla heterogénea de células de origen hematopoyético seleccionada;
- El portador polimérico cargado positivamente;
- El ligando de direccionamiento a células; y
- El ácido nucleico sintético encapsulado;

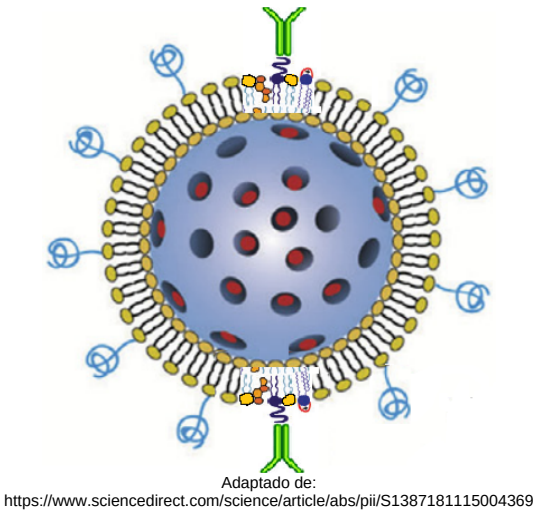
Por lo anterior, ninguna de las condiciones enlistadas del procedimiento reclamado se pueden considerar diferencias técnicas respecto al método revelado en el ejemplo 1 del antecedente D1. Y respecto al conjugado PGA-ligando se aclara que esta diferencia fue reconocida cuando se determina que el agente de entrecruzamiento es distinto y también lo es el producto obtenido del citado entrecruzamiento.

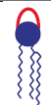
Efecto técnico asociado a la diferencia

Tal y como se indicó en el acto administrativo impugnado no existe evidencia técnica de un efecto técnico asociable al uso del ácido poliglutámico (PGA) en lugar de entrecruzadores tipo SM(PEG)_n para la conjugación con el ligando de direccionamiento, puesto que las nanopartículas de la solicitud y del antecedente D1 logran la expresión del ácido nucleico sintético dentro de la célula receptora -en ambos casos linfocitos o células madre de origen hematopoyético-. Ahora bien, sobre el producto utilizado para la modificación selectiva de población celular en el procedimiento definido en la reivindicación 1 y el obtenido en la reivindicación independiente 12 es oportuno precisar que la estructura de la nanopartícula basada en lípidos, desarrollada en el antecedente D1, se representaría de la siguiente manera:

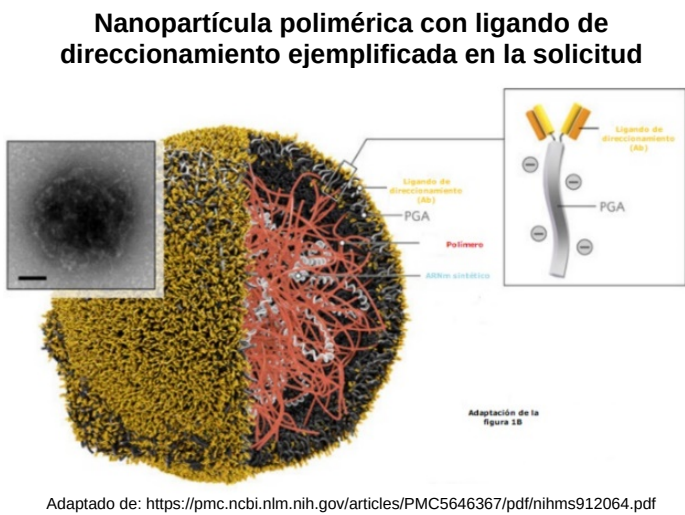
Ref. Expediente N° NC2018/0012099

Nanopartícula basada en lípidos del ejemplo 1 del documento D1 (fig. 2A)



	Ligando de direccionamiento Anticuerpo murino anti-CD8
	Lípido neutro coadyuvante DOPC- dioleoilfosfatidilcolina o DOPE- dioleoilfosfatidiletanolamina
	Colesterol
	Lípido entrecruzador y/o pegilado SM(PEG) ₂₄
	Ácido nucleico ADNc o ARNm
	Lípido ionizable y lípido PEG Polietilenglicol 2000 Fosfatidiletanolamina

Mientras que en la solicitud en estudio esta corresponde a una nanopartícula polimérica recubierta con PGA con un ligando de direccionamiento celular, que se puede representar de la siguiente manera:



	Ligando de direccionamiento Anticuerpos anti-CD3 (clon OKT3), anti-CD4 (clon OKT4), anti-CD8 (clon OKT8) y anti- CD28 o scFV
	Polímero PBAE-447
	Recubrimiento y entrecruzador PGA de 12-18 kDa
	Ácido nucleico ARNm

Problema técnico objetivo

En este punto, se reitera que el problema técnico objetivo de la solicitud en estudio corresponde al definido en la resolución impugnada y que consiste en: ¿Cómo modificar el método conocido en el documento D1 con el fin de proporcionar un método alternativo para obtener nanoportadores sintéticos dirigidos a células hematopoyéticas?

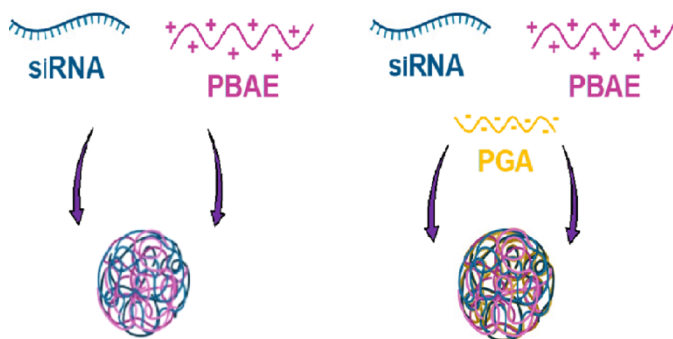
Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Con relación al aporte técnico del documento complementario esta instancia advierte que el mismo consiste en sugerir la etapa de elaboración de una nanopartícula polimérica ternaria con γ-PGA para recubrir los complejos PBAE/ADN o PBAE/siARN, de manera similar a la solicitud, reemplazando con ácido poliglutámico la totalidad de nanopartícula basada en lípidos y de esta manera resolver el problema técnico objetivo de la misma manera que lo efectuó el solicitante. En conclusión, el documento CN102851304 sugiere

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

la formación de una nanopartícula polimérica de PGA -en vez de una basada en lípidos para recubrir los complejos PBAE/ADN o PBAE/siARN-. Para ilustrar la conclusión anterior esta Superintendencia representa la estructura de la nanopartícula revelada y el procedimiento para la elaboración de esta revelado en el antecedente D3, así:

Nanopartícula polimérica ternaria del documento D3 γ-PGA/PBAE/siRNA o γ-PGA/PBAE/DNA



Adaptado de: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/na/d3na00794d>

No refiere	Ligando de direccionamiento
	Polímero PBAE-447
	Recubrimiento carboximetil polihistidil (CM-PLH), ácido hialurónico (HA) o gamma poli ácido glutámico (γ-PGA)
	Ácido nucleico ARNsi o DNA

Por lo que la materia reclamada resulta obvia respecto a las enseñanzas en conjunto de los documentos D1 y D3.

De las pruebas técnicas

En primer lugar, se advierte que contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente el ejemplo 6(1) del documento D1 tiene como propósito determinar el porcentaje de células T periférica modificadas por las nanopartículas de terapia génica, después de 5 días de la inyección única con estos nanoportadores (Fig. 4B) -de manera similar a la solicitud en estudio-. Incluso la figura 1 del antecedente hace una representación gráfica de las etapas: la administración intravenosa del nanoportador al paciente, la selectividad del nanoportador respecto a la célula blanco debido al agente de direccionamiento y la expresión y disposición celular del receptor quimérico de antígeno -sobre el linfocito transfectado-, así:

Figura 1 del documento D1

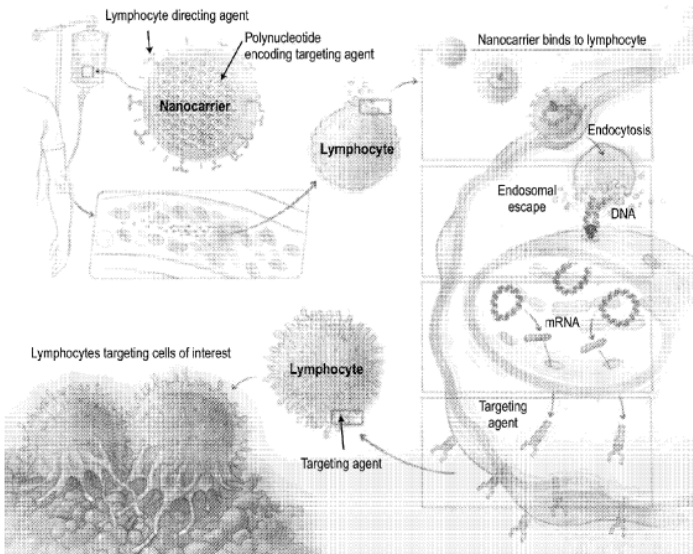


FIG. 1



Ref. Expediente N° NC2018/0012099

De donde se concluye que los argumentos relacionados con la no selectividad celular en al ser empleado sobre una población celular heterogénea de origen hematológico y la no transfección de las células recipiente -en el procedimiento revelado en el documento D1- carecen de sustento técnico.

Con relación a los argumentos de la sociedad recurrente según los cuales “D3 no proporciona ningún resultado de transfección para el complejo ternario recubierto con PGA (...) solo proporciona resultados de eficiencia de transfección para CM-PLH complejo ternario con los resultados que se muestran en la Figura 6 de D3, reproducidos a continuación, y no para PGA” mientras que su solicitud muestra alta eficiencia de transfección para las nanopartículas dirigidas a CD3 con revestimiento de PGA, esta Oficina advierte que aunque **la figura 10B** evidencia la utilidad de la inclusión de ligando de direccionamiento celular para incrementar el porcentaje de células transfectadas, sin producir expansión clonal o diferenciación, el documento D1 refiere que promotor MSCV exhibe una fuerte actividad en células hematopoyéticas y células madre, de manera similar a la solicitud.

De igual forma, es importante mencionar que el porcentaje de eficiencia de las células transfectadas con las nanopartículas de la solicitud tampoco corresponde a un resultado sorprendente -cercano al 40%- puesto que este no resulta significativamente superior a revelado para ninguna de dos anterioridades citadas. Tan es así, que los resultados de la citometría de flujo del antecedente D1 muestran que una población superior al 40% después del procedimiento expresan P28z (Párr. [00182] y Fig. 4A) y en el caso del documento D3 las dos líneas celulares transfectadas HEK293 y B16F1 este se encuentra entre el 30 y 85 % -dependiendo de las condiciones de transfección- e incluso en ausencia de un agente de direccionamiento celular, tal y como se verifica en la figura 6 del antecedente, así:

Figura 6 del documento D3

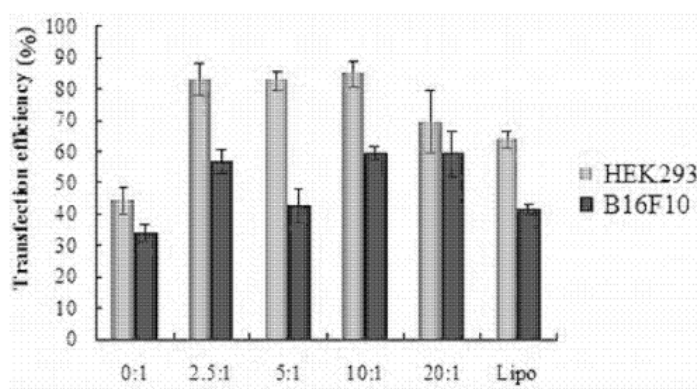


图 6

En conclusión, la totalidad de características técnicas esenciales del procedimiento reclamados y los productos obtenidos con mismos se encuentran anticipadas por las enseñanzas en conjunto de los documentos D1 y D3 -citados en el examen de patentabilidad de la solicitud en estudio- y además los procedimientos reclamados no le proporcionan ninguna ventaja técnica a los mismos respecto a los conocidos en el arte previo citado.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

Resolución N° 9874

Ref. Expediente N° NC2018/0012099

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 52629 de 31 de agosto de 2023, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a FRED HUTCHINSON CANCER CENTER, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 16 de febrero de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2026.02.16
12:06:53 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

