

PROTECCIÓN A TRAVÉS DE PATENTES DE INVENCION DE LAS TERAPIAS GÉNICAS EN COLOMBIA CON ENFOQUE EN SALUD PÚBLICA: ESTUDIO DEL CASO CAR-T

JOSÉ DANIEL RENGIFO MARTÍNEZ*

RESUMEN

La terapia génica CAR-T, una inmunoterapia para tratar el cáncer mediante la modificación genética de las células T para atacar y destruir células cancerosas, ha marcado una nueva era en la lucha contra el cáncer. Sin embargo, el acceso a la terapia es incierto debido a su complejidad técnica y sus altos precios. Por esta razón, es importante construir capacidades locales en investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) que permitan ampliar en el mediano y largo plazo, en términos de oferta y de precio, la disponibilidad de la terapia.

En materia de propiedad intelectual, la libertad de operación es esencial, pues permite a la industria local hacer uso de tecnologías sin el riesgo de demandas de terceros. Los requisitos estrictos de patentabilidad y las excepciones de patentabilidad juegan un rol importante en la garantía de dicha libertad. Por esta razón, el presente artículo busca identificar si en el sistema aplicable en propiedad intelectual sobre invenciones farmacéuticas existen mecanismos en materia de patentabilidad cuya implementación amplíe la libertad de operación local asociada a la terapia génica CAR-T.

Palabras clave: patentes de invención, terapias génicas, CAR-T, salud pública, flexibilidades, libertad de operación.

* Abogado de la Universidad Nacional de Colombia y magíster en Biociencias y Derecho de la misma universidad. Afiliación institucional: Universidad Nacional de Colombia. Fecha de recepción: agosto de 2024. Fecha de aceptación: septiembre de 2024. Correo electrónico: josedrengifom@outlook.com. Para citar este artículo: Rengifo Martínez, José Daniel, "Protección a través de patentes de invención de las terapias génicas en Colombia con enfoque en salud pública: estudio del caso CAR-T", en *Revista La Propiedad Inmaterial* n.º 40, Universidad Externado de Colombia, julio-diciembre 2025, pp. 5-49. DOI: <https://doi.org/10.18601/16571959.n40.01>

PROTECTION THROUGH INVENTION PATENTS OF GENE THERAPIES
IN COLOMBIA WITH A FOCUS ON PUBLIC HEALTH: CAR-T CASE STUDY

ABSTRACT

CAR-T gene therapy, an immunotherapy to treat cancer by genetically modifying T cells to attack and destroy cancer cells, has marked a new era in the fight against cancer. However, access to the therapy is uncertain due to its technical complexity and high prices. For this reason, it is important to build local research, development and innovation (R&D&I) capabilities that will make it possible to expand the availability of the therapy in the medium and long term, both in terms of supply and price.

In terms of intellectual property, freedom to operate is essential, as it allows local industry to make use of technologies without the risk of third-party lawsuits. Strict patentability criteria and patentability exceptions play an important role in ensuring such freedom. For this reason, this article seeks to identify whether there are patentability mechanisms in the applicable intellectual property system on pharmaceutical inventions that can be implemented to expand the local freedom of operation associated with CAR-T gene therapy.

Key words: invention patents, gene therapies, CAR-T, public health, flexibilities, freedom to operate.

INTRODUCCIÓN

La terapia génica CAR-T, una inmunoterapia para tratar el cáncer mediante la modificación genética de las células T para atacar y destruir células cancerosas, ha marcado una nueva era en la lucha contra el cáncer. En particular, esta terapia génica ha demostrado resultados positivos en el tratamiento de neoplasias hematológicas, y existen decenas de ensayos clínicos en curso dirigidos a mejorar la terapia y a ampliar su aplicación a tumores sólidos. Sin embargo, debido a la complejidad técnica de la terapia y a sus altos precios, el acceso de la población mundial a esta es incierto.

Por lo anterior, se ha señalado desde la academia y desde organizaciones no gubernamentales la importancia de construir capacidades locales en investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) que permitan ampliar en el mediano y largo plazo, en términos de oferta y de precio, la disponibilidad de la terapia.

Al respecto, la libertad de operación que la industria local tendría en I+D+i asociada a la terapia génica CAR-T, a la luz de los derechos de propiedad intelectual presentes y futuros sobre dicha terapia, juega un rol esencial, pues permite determinar la posibilidad de hacer uso de tecnologías relacionadas con la terapia

génica CAR-T sin el riesgo de demandas de terceros titulares de patentes sobre tecnologías asociadas a su producción, composición y uso¹⁻²⁻³.

Si bien se ha argumentado que los derechos de propiedad intelectual (en este caso, los derechos de patente) pueden constituir valiosos incentivos para la generación de nuevo conocimiento, se ha probado también que el uso de criterios de patentabilidad estrictos y de excepciones a la patentabilidad es un instrumento útil para la consolidación de capacidades locales en I+D+i farmacéutica, como en el caso de India⁴. De hecho, países con sólidas capacidades en I+D+i farmacéutica, como Estados Unidos de América (EE. UU.) y Suiza, hicieron uso de regímenes de patentes que privilegiaban la protección de la industria local sobre la protección de los innovadores extranjeros para consolidar sus propias capacidades.

Por lo anterior, resulta necesario identificar si en el sistema internacional, comunitario y nacional aplicable en propiedad intelectual sobre invenciones farmacéuticas existen mecanismos en materia de patentabilidad cuya implementación amplíe la libertad de operación de la industria local y, en consecuencia, permitan construir y consolidar en el mediano y largo plazo capacidades en materia de I+D+i farmacéutica y, en particular, en la terapia génica CAR-T.

Así las cosas, el objetivo del presente artículo es analizar la viabilidad de hacer uso de las flexibilidades contenidas en el Acuerdo sobre los ADPIC en materia de patentabilidad y de salud pública para excluir de patentabilidad determinadas invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T, para lo cual se buscará resolver la siguiente pregunta: ¿qué mecanismos puede usar Colombia en materia de patentabilidad, en el marco del sistema normativo internacional, comunitario y nacional en propiedad intelectual sobre invenciones farmacéuticas, para promover la construcción de capacidades locales en I+D+i asociadas a la terapia génica CAR-T en el mediano y largo plazo?

La hipótesis asociada a dicha pregunta consiste en que el Acuerdo sobre los Aspectos de Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) establece, a través de las flexibilidades asociadas a las exclusiones de patentabilidad y la interpretación del Acuerdo a la luz de sus objetivos y principios, facultades que permiten a los países miembros de la Organización Mundial del Comercio (OMC) excluir de patentabilidad determinadas invenciones asociadas

1 Luis Gil Abinader y Jorge L. Contreras. "The patentability of genetic therapies: CAR-T and medical treatment exclusions around the world". *American University International Law Review*, Washington, t. 34, n.º 4, 2019, pp. 705-762.

2 Virgínia Picanço-Castro, Cristiano Gonçalves Pereira, Kamila Swiech, Kelen Cristina Ribeiro Malmegrim, Dimas Tadeu Covas y Geciane Silveira Porto. "Emerging CAR T cell therapies: clinical landscape and patent technological routes". *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol. 16, n.º 6, 2019, pp. 1424-1433.

3 Björn Jürgens y Nigel S. Clarke. "Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity". *Nature Biotechnology*, vol. 37, n.º 4, 2019, pp. 370-375.

4 Carlos Correa. *Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: Developing a public health perspective – A working paper*. International Centre for Trade and Sustainable Development, World Health Organization, United Nations Conference on Trade and Development, 2017.

a terapias génicas como la terapia génica CAR-T, con el objetivo de promover en el mediano y largo plazo la construcción de capacidades locales en I+D+i asociadas a la terapia génica CAR-T gracias a una libertad de operación amplia y, en consecuencia, propender por un acceso más amplio a las terapias génicas en términos de oferta y disponibilidad. Sin embargo, el uso de estas facultades no ha sido suficientemente explorado en Colombia.

El presente artículo se divide en tres partes, cada una de las cuales responde a un objetivo específico y una etapa metodológica asociada a este. En la primera parte, asociada al estado del arte, el objetivo específico es analizar la protección de invenciones farmacéuticas a través de derechos de patente a la luz del sistema jurídico internacional, comunitario y nacional. En la segunda parte, asociada al marco teórico, el objetivo específico es caracterizar la excepción de patentabilidad de determinadas invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T desde un enfoque en salud pública a la luz de las flexibilidades en materia de patentabilidad y de salud pública contenidas en el Acuerdo sobre los ADPIC. Finalmente, en la tercera parte, asociada a la validación de la hipótesis, el objetivo específico es analizar las solicitudes de patente de invención asociadas a la terapia génica CAR-T presentadas ante la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), a la luz de las flexibilidades contenidas en el Acuerdo sobre los ADPIC en materia de patentabilidad y de salud pública.

I. PATENTES SOBRE INVENCIONES FARMACÉUTICAS A LA LUZ DEL SISTEMA JURÍDICO INTERNACIONAL, COMUNITARIO Y NACIONAL

Este primer capítulo tiene como objetivo analizar la protección de invenciones farmacéuticas a través de derechos de patente a la luz del sistema jurídico internacional, comunitario y nacional. Para lo anterior, se buscará establecer los argumentos que respaldan y critican la protección de invenciones farmacéuticas a través de derechos de patente en relación con la construcción y consolidación de capacidades locales en materia de producción de medicamentos y bioterapéuticos existentes, y en la I+D+i asociada a nuevos medicamentos y bioterapéuticos, los procesos de consolidación del marco jurídico internacional, comunitario y nacional asociado a dicha protección, y el impacto que esa protección ha tenido en la construcción y consolidación de capacidades locales.

A. ARGUMENTOS A FAVOR Y EN CONTRA DE LAS PATENTES SOBRE INVENCIONES FARMACÉUTICAS

Los argumentos que sustentan la existencia de las patentes sobre conocimiento se fundamentan en el papel que estas desempeñan como incentivo para la generación de dicho conocimiento. Dos aproximaciones diferentes al papel de la patente como incentivo a la generación de innovación pueden derivarse de las obras de

Joseph Alois Schumpeter y de Kenneth Joseph Arrow. Schumpeter parte de la idea de la destrucción creativa, que consiste en la “destrucción” de una idea por otra, lo cual genera un permanente tránsito entre escenarios de competencia y escenarios monopolísticos⁵. De acuerdo con Contreras Jaramillo, a partir de la idea de la destrucción creativa se justifican los comportamientos monopólicos en el mercado (por ejemplo, las patentes), debido a las eficiencias dinámicas que dichos comportamientos generan en el largo plazo⁶.

Por otro lado, Arrow señala que los monopolios temporales sobre el conocimiento (por ejemplo, las patentes) son necesarios como incentivo para promover la inversión en la investigación que da lugar a la innovación, ante la ausencia de un escenario de competencia perfecta en el que, en teoría, el libre acceso al conocimiento tendría la mejor distribución posible⁷. En efecto, si bien Arrow considera que la competencia puede suministrar más incentivos a la innovación que el monopolio⁸, pues si el conocimiento estuviera disponible libremente se garantizaría su uso óptimo, el hecho de que el conocimiento esté disponible libremente no provee ningún incentivo para la inversión en la generación de nuevo conocimiento⁹.

En este sentido, se ha argumentado que los beneficios económicos derivados de la ventaja competitiva otorgada por una patente permiten a su titular recuperar la inversión realizada en los procesos de I+D+i que dieron lugar al conocimiento protegido por dicha patente¹⁰. De hecho, en el campo farmacéutico se suele argumentar que la fijación del precio de un medicamento se deriva de la necesidad del titular de las patentes de recuperar la inversión realizada no solo en los procesos de I+D+i que dieron lugar al medicamento¹¹,

5 Joseph Alois Schumpeter. *Capitalismo, socialismo y democracia: volumen 1*. Página Indómita, 2015.

6 Juan Camilo Contreras Jaramillo. “¿Sirven las patentes para la innovación en salud?” En: C. P. Vaca, L. M. Gómez Pinto y J. D. Rengifo Martínez (eds.), *Verdades incómodas de la salud pública global* (pp. 79-91). Universidad Nacional de Colombia y Universidad de los Andes, 2021.

7 *Ibid.*

8 Luisa Fernanda Herrera Sierra. “El derecho de la competencia y la gestión contractual de las patentes: un balance necesario para el acceso a invenciones”. En: E. Rengifo García (dir.) y F. E. Beneke Ávila (coord.), *Los derechos de propiedad intelectual y la libre competencia* (pp. 349-419). Max Planck Institute for Innovation and Competition y Universidad Externado de Colombia, 2021.

9 Kenneth J. Arrow. “The rate and direction of inventive activity: economic and social factors”. En: Universities-National Bureau Committee for Economic Research & Committee on Economic Growth of the Social Science Research Council (eds.), *Economic welfare and the allocation of resources for invention* (pp. 609-626). Princeton University Press, 1962.

10 Ayben Isıl Özdogan. “The patentability of gene related inventions in personalized medicine under European and US Patent Law” (September 12, 2019). MIPLC Master Thesis Series (2018/19).

11 DiMasi y Grabowski señalan que el desarrollo de un medicamento innovador, desde su descubrimiento hasta su puesta en el mercado, puede costar hasta USD 1300 millones, y puede tardar hasta 15 años (Joseph A. DiMasi y Henry G. Grabowski. “R&D costs and returns to new drug development: A review of the evidence”. En: P. M. Danzon y S. Nicholson (eds.), *The Oxford handbook of the economics of the biopharmaceutical industry*, pp. 21-46. Oxford University Press, 2012). De cualquier forma, estas cifras han sido cuestionadas por falta de transparencia (Carlos Augusto Conde Gutiérrez. *Innovación y capacidades en la industria farmacéutica: una perspectiva desde Colombia*. Universidad

sino también en los prospectos de posibles medicamentos que no resultaron exitosos en los ensayos clínicos¹²⁻¹³.

Finalmente, las patentes suelen justificarse como contratos sociales, en el sentido de que, a cambio del otorgamiento de un monopolio de excepción por parte del Estado, el inventor (o titular) debe divulgar a la sociedad la invención sobre la cual se solicita patente, de manera que una vez entre al dominio público (esto es, una vez finalice su término de protección) la sociedad pueda hacer uso de ella¹⁴.

Ahora bien, las patentes también suelen ser objeto de crítica en la medida en que pueden traducirse en barreras al acceso a medicamentos. El fenómeno por excelencia señalado como barrera para la construcción y consolidación de capacidades locales en materia farmacéutica es la llamada “tragedia de los anticomunes”, formulada por Heller y Eisenberg en materia biomédica, que consiste en la infrautilización de un recurso (una tecnología biomédica) debido a la existencia de múltiples derechos de excepción sobre este y la ausencia de un privilegio de uso sobre dicho recurso¹⁵. Si bien este fenómeno podría evitarse en un escenario ideal mediante la negociación de los derechos de excepción (por ejemplo, a través de acuerdos de licencia), existen costos de transacción, comportamientos estratégicos y sesgos cognitivos de los titulares de derechos de excepción que hacen de esa “comunidad” un conjunto de extraños hostiles entre sí, lo cual impide la configuración de ese escenario ideal¹⁶.

Ejemplo de la materialización de la tragedia de los anticomunes es el fenómeno de los “patent thickets” (también conocidas como “marañas de patentes”), que se produce cuando existe una confluencia excesiva de patentes sobre una misma invención en un sector específico de la tecnología, por lo que resulta demasiado costoso o imposible negociar con cada uno de esos titulares y crea en consecuencia una barrera para generar nuevo conocimiento¹⁷⁻¹⁸, debido al alto riesgo de infracción¹⁹.

Externado de Colombia, 2020). Además, ignora el papel de la investigación básica y aplicada generada en universidades, centros de investigación y empresas de base tecnológica, entre otros, cuyos resultados son transferidos a las empresas farmacéuticas a través de acuerdos de transferencia de tecnología.

12 Conde Gutiérrez, en *Innovación y capacidades en la industria farmacéutica*, op. cit., señala que solo uno de mil compuestos en etapa de descubrimiento logra atravesar el proceso completo de desarrollo de medicamentos para convertirse en medicamento innovador.

13 Conde Gutiérrez, *Innovación y capacidades en la industria farmacéutica*, op. cit.

14 Andrés Rengifo Carda. “Propiedad intelectual: razón y justificación de las patentes”. En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 59-105). Universidad Externado de Colombia, 2016.

15 Michael A. Heller y Rebecca S. Eisenberg. “Can patents deter innovation? The anticommons in biomedical research”. *Science*, vol. 280, iss. 5364, 1998, pp. 698-701.

16 *Ibid.*

17 Carlos Augusto Conde Gutiérrez. “Relación entre el ciclo de vida de las patentes y el derecho de la competencia: en la búsqueda de un equilibrio en la práctica”. En: E. Rengifo García (dir.) y F.E. Beneke Ávila (coord.), *Los derechos de propiedad intelectual y la libre competencia* (pp. 319-347). Max Planck Institute for Innovation and Competition y Universidad Externado de Colombia, 2021.

18 Herrera Sierra, “El derecho de la competencia y la gestión contractual de las patentes”, op. cit.

19 Lina María Díaz Vera. *Criterios de patentabilidad y derecho de la competencia: comparación entre la legislación estadounidense y la colombiana desde la perspectiva de la biotecnología*. Universidad Externado de Colombia, 2014.

Otro fenómeno que incide negativamente en la construcción y consolidación de capacidades locales farmacéuticas son los requisitos laxos de patentabilidad²⁰. Este fenómeno puede dar lugar al “*evergreening*” (o reverdecimiento de patentes), que consiste en los intentos de los titulares de patentes sobre invenciones farmacéuticas para extender el término de dichas patentes mediante la obtención de patentes relacionadas con la misma invención como, por ejemplo, nuevas patentes sobre el mismo fármaco, sobre nuevos sistemas de liberación del fármaco, sobre nuevos usos del fármaco, entre otros²¹. El evergreening puede aumentar entre 6 y 7 años la duración original de la protección sobre medicamentos²², lo cual se traduce en grandes pérdidas para el bienestar social²³.

Por lo anterior, se ha reivindicado la necesidad de establecer requisitos de patentabilidad estrictos tanto desde la perspectiva de limitar prácticas restrictivas de la competencia asociadas a derechos de patente²⁴, como para aumentar la libertad de operación en países en desarrollo y menos desarrollados en pro de sus capacidades farmacéuticas²⁵ y de poder realizar actividades de I+D+i con fines comerciales²⁶, en la medida en que permite a las industrias locales hacer uso de tecnologías sin el riesgo de demandas de terceros titulares de patentes que cubran aspectos específicos de dichas tecnologías. Un ejemplo en Colombia es el de las tecnologías asociadas al ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y las tecnologías asociadas a las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sobre las cuales no se solicitaron las patentes iniciales en el país, se dio lugar a que los investigadores nacionales pudiesen desarrollar actividades con fines aplicados y comerciales²⁷.

El diseño de políticas de patentabilidad favorables a un modelo de producción local de medicamentos existentes en el mercado puede encontrar justificación en la necesidad de construir modelos de política de innovación apropiados para países en desarrollo y menos desarrollados, debido tanto a la ausencia de inversiones de

20 Özdoğan, “The patentability of gene related inventions in personalized medicine under European and US patent law”, *op. cit.*

21 Rubiela Pacanchique Vargas y Martín Uribe Arbeláez. “Patentes farmacéuticas y abuso de posición dominante”. En: E. Rengifo García (dir.) y F.E. Beneke Ávila (coord.), *Los derechos de propiedad intelectual y la libre competencia* (pp. 421-464). Max Planck Institute for Innovation and Competition y Universidad Externado de Colombia, 2021.

22 Amy Kapczynski, Chan Park y Bhaven Sampat. “Polymorphs and prodrugs and salts (oh my!): an empirical analysis of ‘secondary’ pharmaceutical patents”. *Plos One*, vol. 7, n.º 12, 2012, e49470.

23 Nina Yin. “Pharmaceuticals, incremental innovation and market exclusivity”. *International Journal of Industrial Organization*, vol. 87, n.º 5, 2023, 102922.

24 Federal Trade Commission. *Generic drug entry prior to patent expiration: An FTC study*. Federal Trade Commission, julio de 2002.

25 Carlos M. Correa. *Guidelines for the examination of patent applications relating to pharmaceuticals*. United Nations Development Programme, 2016.

26 Alejandro Chaparro-Giraldo, A. Carreño y D. Rojas. “Biodiversidad, biotecnología y propiedad intelectual”. En: A. Chaparro-Giraldo (Ed.), *Crear y proteger. Propiedad intelectual y transferencia de tecnología en la universidad* (pp. 145-185). Universidad Nacional de Colombia, 2017.

27 Natalia Lamprea Bermúdez y Óscar Lizarazo-Cortés. “Técnica de edición de genes CRISPR/Cas9. Retos jurídicos para su regulación y uso en Colombia”. *Revista La Propiedad Inmaterial*, n.º 21, 2016, pp. 79-110.

alto nivel, que en países desarrollados conlleva a modelos principalmente centrados en la I+D, como a complementariedades tales como el capital físico y humano²⁸. En efecto, la innovación en términos schumpeterianos comprende también, entre otros, la adopción, copia o imitación de tecnologías existentes o de sus atributos²⁹.

La construcción y consolidación de capacidades locales en materia farmacéutica también se traduce en una disminución de costos sobre medicamentos. Por ejemplo, un estudio realizado en el Reino Unido demostró que la producción local de cuatro medicamentos genéricos para tratar el cáncer podría reducir el precio del tratamiento hasta en un 99 %, a lo que se suma que la importación de medicamentos genéricos de India también podrá reducir significativamente dicho precio³⁰. En Colombia, se ha estimado que el precio de un medicamento innovador es 17 veces más costoso que el precio de los medicamentos genéricos internacionales de referencia y entre 5 y 7 veces más costoso que el precio de los equivalentes genéricos de menor precio³¹.

La reivindicación de las patentes como incentivos para la generación de conocimiento, esgrimida bajo el “silogismo maximalista”, ha conllevado a una búsqueda por establecer normas asociadas al fortalecimiento de las patentes, como el establecimiento de mayores tiempos de protección, requisitos más flexibles para el otorgamiento de la protección y una ampliación de la materia susceptible de protección, entre otras³². Esa búsqueda se ha globalizado a través de la estandarización de la protección de derechos de propiedad intelectual, fenómeno que ha sido denominado por el doctrinante Peter Drahos como la “globalización del derecho de patentes”, y que se ha materializado a través de procesos de armonización normativa³³⁻³⁴, procesos que han apelado a vincular a los países al cumplimiento de estándares mínimos en materia de propiedad intelectual mediante acuerdos multilaterales y bilaterales. Estos procesos se han logrado, entre otros, gracias a la vinculación de la propiedad intelectual con acuerdos internacionales de comercio y con políticas públicas de desarrollo económico³⁵. Un actor esencial en estos

28 Xavier Cirera y William F. Maloney. *La paradoja de la innovación. Las capacidades de los países en desarrollo y la promesa incumplida de la convergencia tecnológica*. Universidad de los Andes y Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento, 2020.

29 *Ibid.*

30 Andrew Hill, Christopher Redd, Dzintars Gotham, Isabelle Erbacher, Jonathan Meldrum y Ryo Harada. “Estimated generic prices of cancer medicines deemed cost-ineffective in England: a cost estimation analysis”. *BMJ Open*, vol. 7, n.º 1, 2017, e011965.

31 Ifarma y AIS Latinoamérica & Caribe. *Precio, disponibilidad y asequibilidad de medicamentos y componentes del precio en Colombia. Informe de una encuesta realizada en octubre 2008-febrero 2009*. Informe final, 7 de abril de 2009.

32 Contreras Jaramillo, “¿Sirven las patentes para la innovación en salud?”, *op. cit.*

33 Peter Drahos. *The global governance of knowledge. Patent offices and their clients*. Cambridge University Press, 2010.

34 La armonización normativa, según Drahos, se da a través de los acuerdos (a veces traducidos en imposiciones entre países con poderes dispares de negociación), como el Acuerdo sobre los ADPIC; la co-evolución de normativas debido, entre otros, a situaciones similares en los países que las han expedido; y los mecanismos horizontales de observación (por ejemplo, una disposición de un país que se inspira en una disposición de otro).

35 *Ibid.*

procesos de armonización son las oficinas de patentes, en la medida en que tienen autonomía para crear guías asociadas a los requisitos de patentabilidad establecidos en la normativa aplicable³⁶.

B. PAPEL DE LA NORMATIVA INTERNACIONAL, COMUNITARIA Y NACIONAL EN MATERIA DE PATENTES SOBRE INVENCIONES FARMACÉUTICAS Y SU RELACIÓN CON LA CONSTRUCCIÓN DE CAPACIDADES LOCALES

Previo a la existencia de los grandes tratados internacionales en materia de propiedad industrial, los regímenes nacionales de patentes estaban diseñados para privilegiar la construcción y consolidación de capacidades locales sobre el otorgamiento de beneficios a inventores extranjeros, para lo cual reivindicaban figuras como la explotación local de las patentes, la emisión de licencias obligatorias y las excepciones de patentabilidad asociadas a ciertas invenciones por sector tecnológico, como las invenciones farmacéuticas. Ejemplos de lo anterior son el Estatuto de Monopolios de 1624 y la Ley de Patentes, Diseños y Marcas Comerciales de 1883 de Gran Bretaña, la Ley de Patentes de 1790 en EE. UU., la ley francesa de patentes de 1791 y la Ley de Patentes de 1888 en Suiza³⁷.

Sin embargo, a finales del siglo XIX, las industrias cada vez más consolidadas de dichos países empezaron a hacer lobby con el fin de promover la creación de un acuerdo internacional en materia de propiedad industrial que permitiera establecer un sistema de protección uniforme de invenciones en las jurisdicciones de los países miembros, y así volver los mercados extranjeros más atractivos, en ausencia del riesgo derivado de un trato discriminatorio a extranjeros frente a nacionales³⁸. Esta campaña dio lugar al Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial (Convenio de París), de 1883, el cual estableció dos figuras que limitaron la autonomía que los países tenían en la construcción de un sistema nacional de patentes, a saber: (i) el principio de trato nacional y (ii) el derecho de prioridad³⁹. De cualquier forma, dado que existía un amplio espectro de elementos sin estandarizar en materia de patentes, varios países excluyeron de patentabilidad diferentes productos relacionados con medicamentos, permitiendo la consolidación de industrias farmacéuticas genéricas, como la india⁴⁰.

Colombia también estableció esa exclusión en su Código de Comercio, expedido mediante el Decreto 4 en 1971, y estuvo cobijado por la misma exclusión con la expedición de la Decisión Andina 85 de 1974. Las posteriores Decisiones

36 Drahos señala que el poder de las oficinas de patentes en la armonización normativa es incluso más amplio que el que han ejercido los países en la negociación de tratados internacionales (*ibid.*).

37 Conde Gutiérrez, *Innovación y capacidades en la industria farmacéutica*, *op. cit.*

38 *Ibid.*

39 Carlos Augusto Conde Gutiérrez y Luisa Fernanda Herrera Sierra. “La estandarización internacional de las patentes y sus efectos en el acceso a medicamentos”. En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 107-135). Universidad Externado de Colombia, 2016.

40 Drahos, *The global governance of knowledge*, *op. cit.*

Andinas 311 de 1991, 313 de 1992 y 344 de 1993 limitarían dicha exclusión a los medicamentos declarados como esenciales por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es pertinente señalar que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina (CAN), interpretando la Decisión Andina 85 de 1974, señaló que las patentes sobre invenciones farmacéuticas podían amenazar la construcción y consolidación de la industria farmacéutica local, en beneficio exclusivo de la industria farmacéutica extranjera⁴¹. En efecto, bajo este sistema de patentes se fortaleció la participación en el mercado farmacéutico local de Lafrancol y Tecnoquímicas S.A., y surgieron nuevas pequeñas y medianas empresas farmacéuticas locales como América, Casar, Farmacéuticos Estelar, Riosol y Unipharma.

Esta coyuntura dio lugar a una nueva presión de los países desarrollados, influenciados por las empresas innovadoras de industrias como la biotecnológica, dedicada a centrar su atención en la posibilidad de vincular la propiedad intelectual con el sistema del Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y Comercio (GATT) como forma de vincular a los países miembros del GATT a cumplir con estándares más estrictos en materia de propiedad intelectual⁴². Estas discusiones se materializaron en la Ronda de Uruguay del GATT, celebrada entre 1986 y 1994, que daría como resultado, en lo que eventualmente sería la OMC, al Acuerdo sobre los ADPIC. Las discusiones en materia de derecho de patentes fueron especialmente complejas. Finalmente, una propuesta normativa de los países desarrollados que reconocía patentes sobre invenciones en todos los campos de la tecnología, incluyendo las invenciones farmacéuticas, fue aceptada por los países en vía de desarrollo y menos desarrollados a cambio de que los países desarrollados permitieran incrementar el acceso de los bienes de países en vía de desarrollo y menos desarrollados a sus mercados⁴³. Esta propuesta normativa se consolidó en el artículo 27 del Acuerdo sobre los ADPIC. Así, este acuerdo robusteció la estandarización en materia de patentes, que en la CAN se vio materializada con la expedición de la Decisión Andina 486 de 2000, y que se ha consolidado con disposiciones “ADPIC-Plus” derivadas, entre otros, del tratado de libre comercio (TLC) suscrito con EE. UU.

Existe evidencia sólida del efecto negativo del Acuerdo sobre los ADPIC en cuanto al acceso a medicamentos. En una revisión realizada por Tenni *et al.* sobre 91 artículos se encontró, con pocas excepciones, que la introducción de las disposiciones del Acuerdo en materia de patentes está asociada a un aumento en los precios de medicamentos y a una reducción del bienestar social⁴⁴. Las barreras para el acceso a medicamentos hicieron que los países en vía de desarrollo y

41 Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 7-IP-89, 1989.

42 Duncan Matthews. *Globalising intellectual property rights. The TRIPS Agreement*. Routledge, 2002.

43 Mireia Martínez Barrabés. *La patente biotecnológica y la OMC*. Marcial Pons, 2014.

44 Brigitte Tenni, Hazel V. J. Moir, Belinda Townsend, Burcu Kilic, Anne-Maree Farrell, Tessa Keegel y Deborah Gleeson. “What is the impact of intellectual property rules on access to medicines? A systematic review”. *Globalization and Health*, vol.18, n.º 1, 2022, art. 40.

menos desarrollados buscaran llevar a la OMC la discusión sobre el papel de los derechos de propiedad intelectual en el acceso a medicamentos. Esta presión dio lugar a la Declaración Ministerial de Doha, la cual sirvió de punto de partida para la expedición de la Declaración de Doha relativa al Acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública (Declaración de Doha), adoptada el 14 de noviembre de 2001 en el marco de la Cuarta Conferencia Ministerial de la OMC en 2001 en la ciudad de Doha, en Qatar.

La Declaración de Doha señala que el Acuerdo sobre los ADPIC “deberá ser interpretado y aplicado de una manera que apoye el derecho de los Miembros de la OMC de proteger la salud pública y, en particular, de promover el acceso a los medicamentos para todos”, para lo cual reafirma el derecho de los países miembros “de utilizar, al máximo, las disposiciones del Acuerdo sobre los ADPIC, que prevén flexibilidad a este efecto”. Las flexibilidades, en esencia, son las libertades que tienen los países miembros para implementar las normas establecidas en el Acuerdo sobre los ADPIC de la forma que mejor se adecúe a sus necesidades nacionales. Un ejemplo de flexibilidad valiosa en el Acuerdo sobre los ADPIC es la de que los países miembros definan qué se entiende por novedad, nivel inventivo y aplicación industrial⁴⁵, flexibilidad que ha sido aprovechada, entre otros, por Argentina, Ecuador e India⁴⁶.

II. PATENTABILIDAD DE LA TERAPIA GÉNICA CAR-T A LA LUZ DEL SISTEMA JURÍDICO INTERNACIONAL, COMUNITARIO Y NACIONAL CON ENFOQUE EN SALUD PÚBLICA

Este segundo capítulo tiene como objetivo caracterizar la excepción de patentabilidad de determinadas invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T desde un enfoque en salud pública (esto es, desde la posibilidad de construir y consolidar capacidades farmacéuticas locales asociadas a terapias génicas como la terapia génica CAR-T) a la luz de las flexibilidades en materia de patentabilidad y de salud pública contenidas en el Acuerdo sobre los ADPIC. Para lo anterior se buscará caracterizar la terapia génica CAR-T, se estudiarán los fundamentos y experiencias en la implementación de la flexibilidad asociada a la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, y se analizará la patentabilidad de las invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T a la luz de dicha excepción de patentabilidad.

45 Germán Velásquez. “Pautas de patentabilidad y acceso a medicamentos”. En: M. Becerra Ramírez y R. Martínez Olivera (coords), *Industria farmacéutica, derecho a la salud y propiedad intelectual: el reto del equilibrio*. Universidad Nacional Autónoma de México, 2018.

46 Pacanchique Vargas y Uribe Arbeláez, “Patentes farmacéuticas y abuso de posición dominante”, *op. cit.*

A. TERAPIA GÉNICA CAR-T

La terapia de células CAR-T, llamada también “terapia génica CAR-T”, es una inmunoterapia para el tratamiento del cáncer. Las inmunoterapias para tratar el cáncer buscan manipular el sistema inmunitario en el sentido de utilizar las células del sistema inmunitario del paciente, y los mecanismos fundamentales de dicho sistema, para destruir las células cancerosas⁴⁷. En el caso de la terapia génica CAR-T, las células T son modificadas mediante la transferencia de genes que codifican para la producción de un receptor de antígeno quimérico (CAR, llamado así en tanto combina funciones de unión a antígenos y funciones de activación de células T)⁴⁸, para lo cual se usa un virus inactivado que introduce esa información genética en la célula T. Los CAR son “proteínas diseñadas que contienen un dominio de unión al antígeno extracelular compuesto por un anticuerpo monocatenario (scFv, por sus siglas en inglés) que se deriva de un anticuerpo y de dominios de señalización intracelular” [traducción propia]⁴⁹.

Así las cosas, las células T son dotadas en su superficie de un CAR que les permite localizar, dirigirse y adherirse a los neoantígenos y destruir las células cancerosas mediante la liberación de gránulos tóxicos (citotoxicidad) o enviando señales a otras células para que ataquen las células cancerosas (señalización de citoquinas)⁵⁰. El objetivo de las células CAR-T es cambiar la respuesta inmune del paciente para atacar las células cancerosas mediante la manipulación genética de las células T⁵¹.

La terapia génica CAR-T consiste en términos generales, en: (i) la extracción de células T del paciente que va a ser sujeto de la inmunoterapia (leucoféresis), realizada en un centro de salud; (ii) el procesamiento del material celular recolectado para eliminar impurezas y la modificación de las células T mediante la introducción del receptor de antígeno quimérico en dichas células a través de un vector retroviral, o incluso a través de técnicas de edición genética como CRISPR/Cas9, procesos realizados en un laboratorio especializado; (iii) la multiplicación en un laboratorio de las células T modificadas (CAR-T); y (iv) la administración de las células T modificadas y multiplicadas al paciente en un centro de salud⁵²⁻⁵³.

Existen principalmente tres generaciones de los CAR. En la primera generación, los CAR están conformados por tres componentes: (i) un dominio de unión al antígeno extracelular que proviene de un scFv; (ii) un dominio transmembrana que actúa como “ancla” para el receptor de antígeno quimérico y la célula T; y

47 McKenzie List. *CAR T cells as a patentable therapeutic* [Honors Program Theses]. Rollings College, 2019.

48 Özdoğan, “The patentability of gene related inventions in personalized medicine under European and US patent law”, *op. cit.*

49 Marcela V. Maus y Carl H. June. “Making better chimeric antigen receptors for adoptive T-cell therapy”. *Clinical Cancer Research*, vol. 22, n.º 8, 2016, pp. 1875-1884.

50 Gil Abinader y Contreras, “The patentability of genetic therapies...”, *op. cit.*

51 List, M. (2019). CAR T cells as a patentable therapeutic. *Honors Program Theses*, 90.

52 Gil Abinader y Contreras, “The patentability of genetic therapies...”, *op. cit.*

53 Picanço-Castro *et al.*, “Emerging CAR T cell therapies...”, *op. cit.*

(iii) el dominio de señalización coestimulador intracelular CD3z, que activa las células T y que tiene la capacidad de contener moléculas coestimuladoras adicionales⁵⁴.

El desarrollo de las terapias génicas CAR-T ha sido producto de colaboraciones entre centros de investigación y empresas farmacéuticas para desarrollar y comercializar terapias génicas CAR-T. Ejemplo de lo anterior es la colaboración entre la Universidad de Pensilvania y Novartis, la cual daría lugar a la terapia génica CAR-T de segunda generación Kymriah, y la colaboración entre el National Cancer Institute, los National Institutes of Health (NIH), y Kite, la cual daría lugar a la terapia génica CAR-T de segunda generación Yescarta⁵⁵. Vale señalar que en EE. UU. el precio por tratamiento de Kymriah es US\$ 475.000 y el de Yescarta es US\$ 373^[56].

B. EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD DE MÉTODOS TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CUERPO HUMANO

La excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, establecida en el artículo 27, numeral 3, del Acuerdo sobre los ADPIC, ha sido implementada por más de 60 países y se ha fundamentado históricamente en consideraciones de carácter moral y técnico. En relación con las primeras, la excepción se asocia a la idea de que es incorrecto limitar la disponibilidad de tratamientos que potencialmente podrían salvar la vida de individuos que así lo necesiten y, en consecuencia, quienes practican dichos tratamientos deberían estar siempre en libertad de decidir sobre su práctica, alineándose así con el juramento hipocrático⁵⁷. Lo anterior en tanto la prevalencia de un interés comercial derivado del ejercicio de los derechos de una patente podría poner en riesgo la vida de los pacientes de los médicos tratantes. Este ha sido el fundamento de la excepción para Alemania, Austria, el Reino Unido y Suiza durante los siglos XIX y XX⁵⁸. Por otro lado, las consideraciones de carácter técnico están asociadas a que en estos métodos no existe aplicación industrial. Este ha sido el fundamento del Reino Unido⁵⁹. El caso de la UE es particularmente interesante, dado que evolucionó de una excepción de patentabilidad de estos métodos, fundamentada en la ausencia del requisito de aplicación industrial (primera versión de la Convención Europea de Patentes —CEP—), a una fundamentada en criterios de carácter moral

54 Daniel Abate-Daga y Marco L. Davila. “CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function”. *Molecular Therapy. Oncology*, Nature Publishing Group, vol. 3, 2016, 16014.

55 *Ibid.*

56 Gil Abinader y Contreras, “The patentability of genetic therapies...”, *op. cit.*

57 *Ibid.*

58 *Idem.*

59 Diego Fernando Guzmán Delgado y Luisa Fernanda Herrera Sierra. “Aplicación industrial”. En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 249-292). Universidad Externado de Colombia, 2016.

(modificación de 2007, en tanto se consideró que el objetivo de la excepción era servir a los intereses de la salud pública)⁶⁰.

En el caso de la UE, la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano está establecida en el artículo 53, literal c), de la CEP. Adicional a lo anterior, se establece que esta excepción no aplicará para “los productos, en particular las sustancias o composiciones, para la aplicación de uno de estos métodos”. El alcance de esta excepción ha sido desarrollado por la Oficina Europea de Patentes (EPO) al estudiar casos asociados a este tipo de métodos. Por ejemplo, las Directrices para el Examen en la Oficina Europea de Patentes (Directrices de la EPO) señalan límites a la excepción del artículo 53, literal c), de la CEP, que pueden dividirse en: a) el objeto de los métodos de tratamiento, b) el lugar de realización de los métodos, c) el criterio no comercial o no industrial de los métodos, d) la persona que realiza el método y e) la forma como se redacta la reivindicación de método.

a) En relación con el objeto de los métodos de tratamiento, establecen que los métodos que sean de carácter técnico y no esencialmente biológico son patentables, para lo cual se pone como ejemplo que el método de tratamiento de una oveja para promover su crecimiento sería patentable.

b) Respecto del lugar de realización de los métodos, se señala que el tratamiento de tejidos o fluidos corporales extraídos del cuerpo humano o animal son patentables siempre que dichos tejidos o fluidos no sean devueltos al cuerpo humano o animal, caso en el cual el tratamiento estará excluido de patentabilidad. En este sentido, es patentable el tratamiento de sangre para su almacenamiento en bancos de sangre o las pruebas diagnósticas de muestras de sangre, pues la sangre no es devuelta al cuerpo, mientras que no es patentable el tratamiento de sangre mediante diálisis, pues la sangre es devuelta al cuerpo. Esta apreciación es reiterada en el documento “Examination guidelines for patent applications relating to medical inventions in the United Kingdom Intellectual Property Office”⁶¹.

c) En relación con el criterio no comercial o industrial del método, señala que la excepción únicamente aplica a métodos que puedan significar restricciones a las actividades médicas.

d) Respecto a la persona que lleva a cabo el método, dicha consideración es irrelevante para la aplicación de la excepción.

e) En relación con las reivindicaciones asociadas al método, bastará con que la reivindicación haga referencia a al menos una característica que define una actividad o acción física que constituye un paso del método para que aplique la excepción.

Ahora bien, en relación con los métodos terapéuticos propiamente dichos, las Directrices de la EPO establecen una definición útil de “terapia”, estableciendo

60 Sigrid Sterckx y Julian Cockbain. *Exclusions from patentability: how far has the European Patent Office eroded boundaries?* Cambridge University Press, 2012.

61 Oficina de Propiedad Intelectual del Reino Unido [IPO]. *Examination guidelines for patent applications relating to medical inventions in the United Kingdom Intellectual Property Office*, IPO, 2008.

que esta “implica la curación de una enfermedad o mal funcionamiento del cuerpo y cubre el tratamiento profiláctico”, esto es, “devolver el cuerpo de un estado patológico a su estado normal y saludable o de prevenir un estado patológico” [traducción propia] como, por ejemplo, la inmunización contra una enfermedad determinada o el alivio de síntomas. Finalmente, las Directrices de la EPO señalan que la excepción aplica para métodos de varios pasos que comprenden o abarcan al menos un paso terapéutico, debiendo eliminarse la materia no patentable del alcance de la reivindicación.

En el caso de la CAN, la Decisión 486 de 2000 implementó en su artículo 20, literal d), la excepción de patentabilidad de “los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento del cuerpo humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. El uso de la flexibilidad de excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano en la CEP sirvió de influencia para que la CAN implementara dicha flexibilidad con una redacción similar, lo cual abre la puerta a considerar pertinente que los operadores jurídicos de la CAN puedan recurrir a los fundamentos jurídicos y técnicos en los ordenamientos jurídicos de los países de la UE con el objetivo de aplicar dicha excepción de patentabilidad⁶².

Ahora bien, en relación con la implementación nacional de la flexibilidad, la SIC, a través de la Dirección de Nuevas Creaciones de la Delegatura de Propiedad Industrial, expidió en 2014 la “Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad” (Guía de la SIC), la cual compila en su apartado 2.4.4 lineamientos y criterios en torno a la excepción de patentabilidad de “métodos terapéuticos, quirúrgicos y de diagnóstico”. Al respecto, señala en primer lugar que los examinadores de solicitudes de patente deberán tener en cuenta que dichos métodos “no se consideran invenciones susceptibles de aplicación industrial”, en consonancia con la versión inicial de la CEP. En relación con los métodos terapéuticos, la Guía de la SIC establece que “los métodos terapéuticos que implican la curación de enfermedades o mal funcionamiento del cuerpo no son patentables”.

En el mismo sentido, el *Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina* (Manual de la CAN), el cual establece lineamientos y criterios en relación con el examen de solicitudes de patentes de invención de la CAN, señala que “los métodos terapéuticos, quirúrgicos y [de] diagnóstico para seres humanos o animales no se consideran invenciones susceptibles de aplicación industrial [...] esto último no es aplicable a sustancias, composiciones, instrumentos o aparatos empleados en dichos métodos” (2004). Son claras las similitudes entre el Manual de la CAN con la CEP y las Directrices de la EPO. De hecho, el Manual de la

62 Carlos Augusto Conde Gutiérrez. “Métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento del cuerpo humano o animal y métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales”. En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 581-610). Universidad Externado de Colombia, 2016.

CAN establece un listado de decisiones de la EPO que resultan ilustrativas sobre la excepción de patentabilidad.

C. TERAPIA GÉNICA CAR-T COMO MÉTODO TERAPÉUTICO PARA EL TRATAMIENTO DEL CUERPO HUMANO

Abordar la discusión sobre la patentabilidad de la terapia génica CAR-T a la luz de la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano requiere caracterizar las premisas asociadas a dicha excepción de patentabilidad que tienen incidencia directa en la determinación de si las invenciones relacionadas con la terapia génica CAR-T son o no patentables. Al respecto, Gil Abidaner y Contreras señalan cinco premisas para tener en cuenta al estudiar la patentabilidad de la terapia génica CAR-T: (i) el método no necesariamente tiene que ser adelantado por un médico⁶³; (ii) bastará con que uno de los pasos de un método tenga carácter terapéutico para que una reivindicación de método no sea patentable, no siendo necesario que todo el método se realice en el cuerpo humano⁶⁴; (iii) el método debe ser ejecutado con fines terapéuticos, para lo cual se entenderán como fines terapéuticos, entre otros, los métodos que buscan curar enfermedades; (iv) el método no será patentable si, a pesar de que recaiga sobre tejidos o fluidos extraídos del cuerpo, dichos tejidos o fluidos retornan al cuerpo⁶⁵; y (v) la excepción de patentabilidad no aplica ni para los productos a ser usados en los métodos, ni para métodos que consistan en el uso de sustancias y métodos⁶⁶.

Las premisas previamente señaladas establecen consideraciones claras que permiten considerar a la terapia génica CAR-T como un método terapéutico para el tratamiento del cuerpo humano. En efecto, el estudio de los planteamientos ya esgrimidos sobre el funcionamiento de la terapia génica CAR-T llevan a las siguientes conclusiones: (i) la terapia génica CAR-T es llevada a cabo por un personal de capacidades técnicas diversas en sus diferentes etapas, sin que la ausencia de un personal exclusivamente médico implique que no aplique la excepción de patentabilidad; (ii) al menos una etapa, esto es, la administración de las células T modificadas y multiplicadas al paciente, tiene un carácter terapéutico, en la medida en que busca curar una enfermedad (cáncer); (iii) por lo señalado en el punto anterior, el método debe ser ejecutado con fines terapéuticos, al buscar curar el cáncer en el cuerpo del paciente; (iv) si bien existe un procesamiento y modificación *ex vivo* del material celular recolectado del paciente, dicho material es administrado nuevamente al paciente una vez es modificado y multiplicado (es decir, *in vivo*), aplicando en consecuencia la excepción de patentabilidad; y (v) la

63 Oficina Europea de Patentes. Caso T 0182/90 (Blood flow), 30 de julio de 1993.

64 Oficina Europea de Patentes. Caso G 0001/04 (Diagnostic methods), 16 de diciembre de 1995.

65 Oficina Europea de Patentes. *Guidelines for examination in the European Patent Office*, 2022.

66 Gil Abidaner y Contreras, “The patentability of genetic therapies...”, *op. cit.*

complejidad de la terapia génica CAR-T implica que frente a la misma existan tanto métodos, como productos (por ejemplo, CAR)⁶⁷, por lo que así como podrá aplicar la excepción de patentabilidad a métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano asociados a la terapia génica CAR-T, existirán productos que sean empleados en dichos métodos y sean patentables.

Estas conclusiones son relevantes en la medida en que permiten establecer lineamientos para el examen de patentabilidad de reivindicaciones en invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T. En relación con la redacción de reivindicaciones, al resaltar el papel que tiene la oficina de patentes en la definición de requisitos de patentabilidad en pro del interés de la sociedad, Peter Drahos señala que existen casos en los cuales dichas oficinas pueden, en cambio, preferir actuar en pro del interés de los titulares de las solicitudes de patente, para lo cual, bajo un sistema de patentes que excluye la patentabilidad de una solución técnica determinada, permite que los solicitantes de patente busquen cubrir dicha solución mediante una redacción específica de reivindicaciones, frente a lo cual la excepción de patentabilidad termina siendo inoperante⁶⁸. Un ejemplo de reducción de la eficacia de una excepción de patentabilidad en el caso las terapias génicas CAR-T es el señalado por Gil Abidaner & Contreras respecto a las objeciones realizadas por la EPO, con base en el artículo 53, literal c), de la CEP, sobre dos reivindicaciones de una solicitud de patente asociada a un método para modular la actividad de un linfocito T *in vivo*, frente a las cuales el solicitante cambió la referencia “*in vivo*” a “*in vitro*”, lo cual fue suficiente para que, de acuerdo con el examinador, se superara la excepción de patentabilidad, pues el método ya no se realiza en el cuerpo humano⁶⁹. Este razonamiento de la EPO es cuestionable, toda vez que, independientemente de las modificaciones realizadas a células T del paciente por fuera del cuerpo humano, dichas células deben ser administradas nuevamente al paciente, bastando que exista un paso *in vivo* del método para excluirlo de patentabilidad, en una lógica más similar a la de una diálisis que a la de un banco de sangre⁷⁰.

Al respecto, la CAN implementa la flexibilidad de excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano bajo el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000 de la CAN. El uso de esta excepción de patentabilidad puede ser aprovechado a nivel nacional con fines de salud pública, en consonancia tanto con lo establecido en el artículo 8, numeral 1, del Acuerdo sobre los ADPIC, que permite a los países miembros adoptar las medidas necesarias para proteger la salud pública o promover el interés público en sectores de importancia vital para su desarrollo socioeconómico y tecnológico al formular o modificar sus reglamentos, y lo establecido en la Declaración de Doha, que establece que el Acuerdo sobre los ADPIC deberá interpretarse y aplicarse de manera que

67 En la CAN únicamente existen reivindicaciones de producto y procedimiento. El artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 excluye las reivindicaciones de uso.

68 Drahos, *The global governance of knowledge...*, *op. cit.*

69 Gil Abidaner y Contreras, “The patentability of genetic therapies...”, *op. cit.*

70 *Ibid.*

apoye el derecho de los países miembros de proteger la salud pública y promover el acceso a medicamentos. Lo anterior teniendo en cuenta que dicha excepción de patentabilidad es una herramienta valiosa para garantizar una libertad de operación más amplia para construir y consolidar capacidades locales, en el mediano y largo plazo, en I+D+i asociadas a la terapia génica CAR-T.

III. ESTUDIO DE LA PATENTABILIDAD DE LA TERAPIA GÉNICA CAR-T EN COLOMBIA

Con el objetivo de identificar las solicitudes de patente de invención sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T en Colombia, se realizaron cuatro búsquedas en el SIPI de la SIC para abarcar la mayor cantidad de resultados relevantes posibles. La primera búsqueda consistió en el uso de las palabras clave “CAR-T”, “receptor de antígeno quimérico”, “receptor quimérico de antígeno”, “receptores de antígeno quimérico” y “receptores quiméricos de antígeno”, para lo cual se utilizó el operador de búsqueda “OR”. La segunda búsqueda consistió en el uso de los números de expediente del mecanismo de solicitud internacional del PCT de los expedientes identificados en la primera búsqueda, con el objetivo de determinar si existen expedientes adicionales asociados a un mismo expediente PCT no identificados en la primera búsqueda. La tercera búsqueda consistió en la búsqueda de expedientes asociados a los solicitantes identificados en la primera búsqueda, con el objetivo de determinar si existen expedientes no identificados en las búsquedas anteriores. Finalmente, la cuarta búsqueda se realizó con base en las CIP establecidas en las búsquedas anteriores, con el objetivo de determinar si existen expedientes con clasificaciones idénticas o similares no identificados en dichas búsquedas.

Ahora bien, en relación con la delimitación temporal de las búsquedas, los expedientes nacionales identificados tienen como fecha de publicación una no posterior al 30 de junio de 2021, y la búsqueda fue realizada en diciembre de 2022.

A partir de las cuatro búsquedas previamente señaladas fueron identificados treinta y ocho (38) expedientes nacionales relacionados con solicitudes de patente sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T. Estos 38 expedientes se caracterizan en la tabla 1 por número de expediente, título final o actual de la invención, titular de la solicitud de patente de invención o patente de invención concedida, y estado del expediente.

TABLA I. SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCIÓN SOBRE INVENCIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T

N.º	EXPEDIENTE	TÍTULO	TITULAR	FECHA DE RADICACIÓN	FECHA DE CONCESIÓN	ESTADO
1	13137536	Receptor de antígeno quimérico aislado (CAR) para tratamiento de cáncer.	The Trustees of the University of Pennsylvania.	6/06/13	N/A.	Negada.
2	15080428	Receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un anticuerpo anti-CD19 scFv, un dominio bisagra CD8, un dominio transmembrana CD8, un dominio 4-1BB y un dominio señalizador CD3 zeta3 zeta.	The Trustees of the University of Pennsylvania.	6/06/13	18/06/18	Concedida.
3	15198049	Receptores quiméricos de antígeno anti EGFRv111 humanizado.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania. University of Pittsburgh – Of the Commonwealth System of Higher Education.	20/08/15	11/09/17	Concedida.
4	15224030	Receptores quiméricos de antígeno anti-CD19 humanizados.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	22/09/15	05/02/18	Concedida.
5	16151906	Receptores quiméricos de antígeno de mesotelina humana.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	6/06/16	11/04/19	Concedida.
6	NC2016/0001569	Receptor antígeno quimérico (CAR) con dominios de unión al antígeno de la región constante del receptor de células T beta.	UCL Business Ltd.	1/09/16	12/02/20	Concedida.
7	NC2016/0002762	Método de fabricación de una célula que expresa un receptor de antígeno quimérico que se une a CD19.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	6/10/16	16/10/19	Concedida.
8	NC2017/0000506	Receptor quimérico de antígeno CLL-1.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	20/01/17	10/09/19	Concedida.
9	NC2017/0000507	Receptor quimérico de antígeno BCMA.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	20/01/17	22/05/19	Concedida.
10	NC2017/0000510	Dominios de unión anti-CD33 y receptores de antígeno quimérico anti-CD33.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	20/01/17	08/04/19	Concedida.
11	NC2017/0001573	Receptor quimérico de antígeno anti-CD123.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	17/02/17	17/09/19	Concedida.
12	NC2017/0005538	Receptores quiméricos de antígeno anti-CLDN.	Abbvie Stemcentrx LLC.	2/06/17	N/A.	Negada.
13	NC2017/0006808	Receptores de antígenos quiméricos de BCMA.	Bluebird Bio Inc.	6/07/17	09/12/19	Concedida.
14	NC2017/0008804	Receptores de antígenos quiméricos anti-DLL3 y métodos de uso.	Abbvie Stemcentrx LLC.	29/08/17	N/A.	Negada.
15	NC2017/0010502	Receptores del antígeno quimérico dirigidos al antígeno de maduración de células B.	Pfizer, Inc.	13/10/17	24/02/20	Concedida.
16	NC2018/0001405	Receptores de antígenos quiméricos basados en anticuerpos de dominio simple.	Legend Biotech Ireland Ltd.	13/02/18	N/A.	Bajo examen de fondo.
17	NC2018/0010475	Moléculas de unión a BCMA y métodos de uso de las mismas.	Kite Pharma, Inc.	28/09/18	N/A.	Negada.
18	NC2018/0010453	Receptores de antígenos quiméricos y células T y métodos de uso.	Kite Pharma, Inc.	28/09/18	N/A.	Negada.

N.º	EXPEDIENTE	TÍTULO	TITULAR	FECHA DE RADICACIÓN	FECHA DE CONCESIÓN	ESTADO
19	NC2018/0010547	Receptores quiméricos para la lectina C-1 (CLL-1).	Amgen Inc. Kite Pharma, Inc.	1/10/18	25/11/19	Concedida.
20	NC2018/0011804	Receptores de antígenos quiméricos que se unen específicamente a FLT3.	Amgen Inc. Kite Pharma, Inc.	31/10/18	N/A.	Bajo examen de fondo.
21	NC2019/0000946	Receptores de antígenos quiméricos (CAR) y dominios VHH que se unen a BCMA.	Legend Biotech Ireland Ltd.	30/01/19	N/A.	Bajo examen de fondo.
22	NC2019/0004630	Composiciones de células T con CAR anti-BCMA.	Bluebird Bio Inc.	6/05/19	N/A.	Bajo examen de fondo.
23	NC2020/0002313	Polinucleótido que codifica un receptor quimérico que se une a lectina tipo C1 (CLL-1).	Amgen Inc. Kite Pharma, Inc.	8/08/19	N/A.	Bajo examen de fondo.
24	NC2019/0013654	Receptores de antígenos quiméricos que se dirigen a FLT3.	Pfizer, Inc.	3/12/19	N/A.	Bajo examen de fondo.
25	NC2019/0013821	Materiales y métodos para modificar células por ingeniería genética y usos de los mismos en inmunoncología.	CRISPR Therapeutics AG.	6/12/19	N/A.	Bajo examen de fondo.
26	NC2020/0004804	Métodos de administración de una inmunoterapia con receptores de antígenos quiméricos.	Kite Pharma, Inc.	17/04/20	N/A.	Abandonada.
27	NC2020/0006443	Métodos y composiciones para la dosificación de células T con receptor de antígeno quimérico alogénicos.	Allogene Therapeutics, Inc. Les Laboratoires Servier.	27/05/20	N/A.	Bajo examen de fondo.
28	NC2020/0006441	Receptores de antígenos quiméricos específicos para el antígeno de maduración de células B.	Juno Therapeutics, Inc. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.	27/05/20	N/A.	Bajo examen de fondo.
29	NC2020/0010701	Receptores de antígeno quiméricos dirigidos a CD70.	Pfizer, Inc.	27/08/20	N/A.	Bajo examen de fondo.
30	NC2020/0011527	Receptores de antígenos quiméricos que se unen a CD83.	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.	18/09/20	N/A.	Bajo examen de fondo.
31	NC2020/0012504	Inmunoterapia con células CAR de anticuerpos bispecíficos.	Cytoimmune Therapeutics, Inc.	6/10/20	N/A.	Bajo examen de fondo.
32	NC2020/0013499	Receptores de células T, y células diseñadas que expresan los mismos.	Juno Therapeutics, Inc.	27/10/20	N/A.	Bajo examen de fondo.
33	NC2020/0015255	Métodos y composiciones para tratar el cáncer.	CRISPR Therapeutics AG.	4/12/20	N/A.	Bajo examen de fondo.
34	NC2021/0005004	Receptores de antígenos quiméricos dirigidos al antígeno de maduración de células B y sus métodos de uso.	Allogene Therapeutics, Inc.	1/04/21	N/A.	Bajo examen de fondo.
35	NC2021/0001240	Composiciones y métodos para inmunoterapia dirigida a FLT3, PD-1 y/o PD-L1.	Cytoimmune Therapeutics, Inc.	4/02/21	N/A.	Bajo examen de fondo.
36	NC2021/0005471	Terapia del cáncer con células inmunitarias anti-PTK7.	CRISPR Therapeutics AG.	27/04/21	N/A.	Bajo examen de fondo.
37	NC2021/0006493	Terapia del cáncer con células inmunitarias anti-LIV1.	CRISPR Therapeutics AG.	20/05/21	N/A.	Bajo examen de fondo.
38	NC2021/0006301	Composiciones y métodos de inmunoterapia.	Intellia Therapeutics, Inc.	13/05/21	N/A.	Bajo examen de fondo.

En relación con los 38 expedientes identificados, el 50 % de las solicitudes de patente de invención sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T (19) se encuentran bajo examen de fondo, 34,2 % (13) han sido concedidas, 13,1 % (5) han sido negadas, y 2,6 % (1) fueron abandonadas. Así las cosas, frente a los 19 expedientes sobre los cuales existe una decisión de fondo de la SIC (19), el 68,4 % de las solicitudes de patente de invención sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T han sido concedidas, el 26,3 % negadas, y el 5,2 % abandonadas, lo cual pareciera indicar, de manera preliminar, una tendencia favorable a la concesión de patentes sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T.

A. CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES EN LAS SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCIÓN SOBRE INVENCIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T

Con el objetivo de analizar el impacto de los requerimientos elevados por la SIC en las solicitudes de patente de invención sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T, es necesario estudiar el contenido de los capítulos reivindicatorios de los 38 expedientes identificados. Así las cosas, teniendo en cuenta que es posible que los solicitantes utilicen lenguajes diferentes para buscar proteger invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T, la tabla 5 caracteriza el lenguaje utilizado sobre invenciones cuya protección se reivindica en los 38 expedientes señalados en la tabla 1, así como el número de expedientes con reivindicaciones identificadas que recaen sobre dicho objeto. Debe ponerse de presente que dos expedientes no contienen información pública sobre los capítulos reivindicatorios radicados (NC2018/0010475 y NC2018/0010453).

TABLA 2. CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES EN LAS SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCIÓN SOBRE INVENCIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T

LENGUAJE USADO EN EL OBJETO DE LA REIVINDICACIÓN	N.º DE EXPEDIENTES CON REIVINDICACIONES ASOCIADAS A ESE OBJETO
Células	31
Métodos	29
Vectores	25
Composiciones	18
Receptores quiméricos de antígeno (CAR)	16
Moléculas	10
Polipéptidos	9
Polinucleótidos	9
Secuencias aisladas de ácido nucleico	5
Usos	5
Kits	5
Dominios de unión	3
Artículos de fabricación	2
Anticuerpos	2
Complejos aislados	2
Fragmentos de unión al antígeno	2
Linfocitos T	1
Receptores	1
Sistemas de computadora	1

Dada la variedad de usos del lenguaje para reivindicar protección sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T, la primera conclusión que puede extraerse de la lectura de la tabla 2 es la profunda complejidad de la tecnología. Independientemente de lo anterior, la tabla 2 muestra cómo hay ciertos usos reiterativos del lenguaje en los capítulos reivindicatorios de los 38 expedientes.

En particular, los cinco usos más comunes del lenguaje para reivindicar protección sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T son células (31 expedientes, correspondiente al 81,5 % del total), métodos (29 expedientes, correspondiente al 76,3 % del total), vectores (25 expedientes, correspondiente al 65,7 % del total), composiciones (18 expedientes, correspondiente al 47,3 % del total) y CAR (16 expedientes, correspondientes al 42,1 % del total).

B. ESTUDIO DE EXÁMENES DE PATENTABILIDAD DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION SOBRE INVENCIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T

Una vez caracterizados los 38 expedientes identificados en la tabla 1, incluyendo su estado, fecha de radicación, titulares y el contenido de los capítulos reivindicaciones, se estudiaron los requerimientos elevados por la SIC sobre la patentabilidad de las invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T sobre las cuales se solicitaron patentes de invención.

En particular, se estudió si la SIC objetó la patentabilidad de dichas invenciones al considerarlas métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, con base en el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, o al considerar que las reivindicaciones recaen sobre usos, con base en el artículo 14 *ibidem*, pues el uso de ese tipo de reivindicaciones puede estar asociado directa o indirectamente a la protección de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano. Los resultados del estudio se ven la tabla 3.

TABLA 3. CARACTERIZACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS ELEVADOS POR LA SIC EN LAS SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION SOBRE INVENCIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T

N.º	EXPEDIENTE	TÍTULO	TITULAR	FUNDAMENTO NORMATIVO
1	13137536	Receptor de antígeno quimérico aislado (CAR) para tratamiento de cáncer.	The Trustees of the University of Pennsylvania.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
2	15080428	Receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un anticuerpo anti-CD19 scFv, un dominio bisagra CD8, un dominio transmembrana CD8, un dominio 4-1BB y un dominio señalizador CD3 zeta3 zeta.	The Trustees of the University of Pennsylvania.	No se objetó patentabilidad bajo arts. 14 o 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.

PROTECCIÓN A TRAVÉS DE PATENTES DE INVENCIÓN DE LAS TERAPIAS GÉNICAS EN COLOMBIA
CON ENFOQUE EN SALUD PÚBLICA: ESTUDIO DEL CASO CAR-T

N.º	EXPEDIENTE	TÍTULO	TITULAR	FUNDAMENTO NORMATIVO
3	15198049	Receptores quiméricos de antígeno anti EGFRvIII humanizado.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania. University of Pittsburgh – Of the Commonwealth System of Higher Education.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
4	15224030	Receptores quiméricos de antígeno anti-CD19 humanizados.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	Art. 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
5	16151906	Receptores quiméricos de antígeno de mesotelina humana.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	No se objetó patentabilidad bajo arts. 14 o 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
6	NC2016/0001569	Receptor antígeno quimérico (CAR) con dominios de unión al antígeno de la región constante del receptor de células T beta.	UCL Business Ltd.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
7	NC2016/0002762	Método de fabricación de una célula que expresa un receptor de antígeno quimérico que se une a CD19.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
8	NC2017/0000506	Receptor quimérico de antígeno CLL-1.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
9	NC2017/0000507	Receptor quimérico de antígeno BCMA.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
10	NC2017/0000510	Dominios de unión anti-CD33 y receptores de antígeno quimérico anti-CD33.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
11	NC2017/0001573	Receptor quimérico de antígeno anti-CD123.	Novartis AG. The Trustees of the University of Pennsylvania.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
12	NC2017/0005538	Receptores quiméricos de antígeno anti-CLDN.	Abbvie Stemcentrx LLC.	Art. 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
13	NC2017/0006808	Receptores de antígenos quiméricos de BCMA.	Bluebird Bio Inc.	Art. 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
14	NC2017/0008804	Receptores de antígeno quiméricos anti-DLL3 y métodos de uso.	Abbvie Stemcentrx LLC.	Art. 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
15	NC2017/0010502	Receptores del antígeno quimérico dirigidos al antígeno de maduración de células B.	Pfizer, Inc.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
16	NC2018/0001405	Receptores de antígenos quiméricos basados en anticuerpos de dominio simple.	Legend Biotech Ireland Ltd.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
17	NC2018/0010475	Moléculas de unión a BCMA y métodos de uso de las mismas.	Kite Pharma, Inc.	Art. 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.

N.º	EXPEDIENTE	TÍTULO	TITULAR	FUNDAMENTO NORMATIVO
18	NC2018/0010453	Receptores de antígenos quiméricos y células T y métodos de uso.	Kite Pharma, Inc.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
19	NC2018/0010547	Receptores quiméricos para la lectina C-1 (CLL-1).	Amgen Inc. Kite Pharma, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.
20	NC2018/0011804	Receptores de antígenos quiméricos que se unen específicamente a FLT3.	Amgen Inc. Kite Pharma, Inc.	Art. 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
21	NC2019/0000946	Receptores de antígenos quiméricos (CAR) y dominios VHH que se unen a BCMA.	Legend Biotech Ireland Ltd.	Art. 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
22	NC2019/0004630	Composiciones de células T con CAR anti-BCMA.	Bluebird Bio Inc.	No se objetó patentabilidad bajo arts. 14 o 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
23	NC2020/0002313	Polinucleótido que codifica un receptor quimérico que se une a lectina tipo C1 (CLL-1).	Amgen Inc. Kite Pharma, Inc.	No se objetó patentabilidad bajo arts. 14 o 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
24	NC2019/0013654	Receptores de antígenos quiméricos que se dirigen a FLT3.	Pfizer, Inc.	Arts. 14 y 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
25	NC2019/0013821	Materiales y métodos para modificar células por ingeniería genética y usos de los mismos en inmunooncología.	CRISPR Therapeutics AG.	No se objetó patentabilidad bajo arts. 14 o 20 d) de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.
26	NC2020/0004804	Métodos de administración de una inmunoterapia con receptores de antígenos quiméricos.	Kite Pharma, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.
27	NC2020/0006443	Métodos y composiciones para la dosificación de células T con receptor de antígeno quimérico alogénico.	Allogene Therapeutics, Inc. Les Laboratoires Servier.	Sin requerimientos de fondo aún.
28	NC2020/0006441	Receptores de antígenos quiméricos específicos para el antígeno de maduración de células B.	Juno Therapeutics, Inc. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.	Sin requerimientos de fondo aún.
29	NC2020/0010701	Receptores de antígeno quiméricos dirigidos a CD70.	Pfizer, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.
30	NC2020/0011527	Receptores de antígenos quiméricos que se unen a CD83.	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.
31	NC2020/0012504	Inmunoterapia con células CAR de anticuerpos bispecíficos.	Cytoimmune Therapeutics, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.
32	NC2020/0013499	Receptores de células T, y células diseñadas que expresan los mismos.	Juno Therapeutics, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.
33	NC2020/0015255	Métodos y composiciones para tratar el cáncer.	CRISPR Therapeutics AG.	Sin requerimientos de fondo aún.

N.º	EXPEDIENTE	TÍTULO	TITULAR	FUNDAMENTO NORMATIVO
34	NC2021/0005004	Receptores de antígenos quiméricos dirigidos al antígeno de maduración de células B y sus métodos de uso.	Allogene Therapeutics, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.
35	NC2021/0001240	Composiciones y métodos para inmunoterapia dirigida a FLT3, PD-1 y/o PD-L1.	Cytoimmune Therapeutics, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.
36	NC2021/0005471	Terapia del cáncer con células inmunitarias anti-PTK7.	CRISPR Therapeutics AG.	Sin requerimientos de fondo aún.
37	NC2021/0006493	Terapia del cáncer con células inmunitarias anti-LIV1.	CRISPR Therapeutics AG.	Sin requerimientos de fondo aún.
38	NC2021/0006301	Composiciones y métodos de inmunoterapia.	Intellia Therapeutics, Inc.	Sin requerimientos de fondo aún.

De los 38 expedientes identificados en la tabla 1, existen 14 expedientes bajo examen de fondo frente a los cuales la SIC no ha emitido requerimientos aún. Frente a los 24 expedientes restantes, la SIC emitió requerimientos sobre 19 con base en el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, incluyendo 12 requeridos también con base en el artículo 14 *ibidem*.

Esto significa que, del 100 % de los expedientes frente a los cuales se han emitido requerimientos, la SIC consideró que 76 % de ellos recaían sobre métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, lo cual confirma la dificultad de patentar invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T a la luz de la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, así como la posibilidad de hacer uso, de manera amplia, de dicha excepción en búsqueda de una libertad de operación más amplia en la construcción y consolidación de capacidades locales, en el mediano y largo plazo, en I+D+i asociadas a la terapia génica CAR-T.

En relación con los requerimientos elevados por la SIC en las solicitudes de patente de invención sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T identificadas en la tabla 3, un primer hallazgo a mencionar es el título inicial de las invenciones y la modificación de dicho título, en la medida en que hace referencia, de manera directa o indirecta, a métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano.

En efecto, esta es una objeción de la SIC en los 11 de los 19 expedientes en los cuales se objetó la patentabilidad de la invención bajo los artículos 14 y 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, y en 3 de los 4 expedientes en los cuales no se objetó la patentabilidad bajo las mismas normas. En la tabla 4 se enuncian los títulos iniciales y modificados de invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T sobre las cuales se solicitó patente de invención, a la luz de las observaciones de la SIC.

TABLA 4. TÍTULOS INICIALES Y MODIFICADOS DE INVENCIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T SOBRE LAS CUALES SE SOLICITÓ PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE	TÍTULO INICIAL	TÍTULO MODIFICADO
15080428	Uso de las células T modificadas por receptor de antígeno quimérico para tratamiento del cáncer.	Receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un anticuerpo anti-CD19 scFv, un dominio bisagra CD8, un dominio transmembrana CD8, un dominio 4-1BB y un dominio señalizador CD3 zeta3 zeta.
15198049	Tratamiento de cáncer utilizando un receptor quimérico de antígeno anti-EGFRvIII humanizado.	Receptores quiméricos de antígeno anti EGFRvIII humanizado.
15224030	Tratamiento de cáncer utilizando un receptor quimérico de antígeno anti CD19 humanizado.	Receptores quiméricos de antígeno anti-CD19 humanizados.
16151906	Receptores quiméricos de antígeno de mesotelina humana y usos de los mismos.	Receptores quiméricos de antígeno de mesotelina humana.
NC2016/0002762	Tratamiento de cáncer utilizando receptor quimérico de antígeno anti-CD19.	Método de fabricación de una célula que expresa un receptor de antígeno quimérico que se une a CD19.
NC2017/0000506	Tratamiento de cáncer usando un receptor quimérico de antígeno CLL-1.	Receptor quimérico de antígeno CLL-1.
NC2017/0000507	Tratamiento de cáncer usando un receptor quimérico de antígeno anti-BCMA.	Receptor quimérico de antígeno BCMA.
NC2017/0000510	Tratamiento de cáncer utilizando un receptor quimérico de antígeno CD33.	Dominios de unión anti-CD33 y receptores de antígeno quimérico anti-CD33.
NC2017/0001573	Receptor quimérico de antígeno (CAR) anti-CD123 para uso en el tratamiento de cáncer.	Receptor quimérico de antígeno anti-CD123.
NC2017/0005538	Receptores quiméricos de antígeno anti-CLDN y métodos de uso.	Receptores quiméricos de antígeno anti-CLDN.
NC2018/0011804	Receptores quiméricos de FLT3 y métodos de uso de los mismos.	Receptores de antígenos quiméricos que se unen específicamente a FLT3.
NC2019/0000946	Receptores de antígenos quiméricos dirigidos a BCMA y métodos de uso de estos.	Receptores de antígenos quiméricos (CAR) y dominios VHH que se unen a BCMA.
NC2020/0002313	Receptores quiméricos y métodos de uso de los mismos.	Polinucleótido que codifica un receptor quimérico que se une a lectina tipo C1 (CLL-1).
NC2019/0013821	Materiales y métodos para modificar células por ingeniería genética y usos de los mismos en inmunooncología.	Células T que comprenden la eliminación del gen TCRA y la inserción de un polinucleótido CAR anti-CD19 en dicha región mediante edición genética y métodos para producirlas.

Así las cosas, los títulos de las invenciones en 14 de los 24 expedientes en los cuales existen requerimientos de la SIC (esto es, el 58,3 %) hacían referencia a materia no patentable bajo lo establecido en los artículos 14 y 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, bajo el criterio de la SIC. En efecto, los títulos de las invenciones en 6 de los 14 expedientes hacen referencia directamente a métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, al hacer referencia a “tratamiento de cáncer”, y los 8 títulos restantes hacen referencia a usos o métodos de uso de productos (por ejemplo, CAR) que pueden asociarse a dicho tratamiento.

Esto permite evidenciar, de manera preliminar, la amplia correlación entre la terapia génica CAR-T, por un lado, y la excepción de patentabilidad asociada a métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano y la imposibilidad de patentar usos, por el otro. En efecto, la mayoría de los títulos iniciales de los expedientes señalados en la tabla 4 hacen referencia directa a métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, lo cual permite sugerir que la intención inicial de los solicitantes era proteger invenciones que en su conjunto recaen sobre materia no patentable.

En adición a lo anterior, si en las invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T cuyos títulos fueron objetados por hacer referencia a métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, sus capítulos reivindicatorios contienen en todo o en parte reivindicaciones asociadas a dichos métodos, por lo que es razonable suponer que, en dichos expedientes, las objeciones sobre los títulos estuvieron acompañadas de objeciones a la patentabilidad de los capítulos reivindicatorios.

Ahora bien, como se señaló en la tabla 3, de los 24 expedientes frente a los cuales la SIC ha emitido requerimientos, 19 contienen objeciones de patentabilidad con base en el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, incluyendo 12 que además contienen objeciones con base en el artículo 14 *ibidem*. En algunos de los expedientes identificados en la tabla 6, los requerimientos de la SIC se limitan a señalar que ciertas reivindicaciones no son patentables a la luz de lo establecido en los artículos 14 y 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, sin ahondar en las razones de las objeciones, más allá de la literalidad de la norma. De cualquier forma, en la mayoría de los casos, los fundamentos son descritos con un mayor nivel de detalle. En las tablas 5 y 6 se señalan las objeciones de patentabilidad derivadas de los requerimientos de la SIC en los 19 expedientes previamente mencionados.

TABLA 5. OBJECIONES DE PATENTABILIDAD DE LA SIC SOBRE INVENCIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T CON BASE EN EL ARTÍCULO 14 DE LA DECISIÓN 486 DE 2000

EXPEDIENTE	TÍTULO	OBJECIONES DE PATENTABILIDAD DE LA SIC	ESTADO
13137536	Receptor de antígeno quimérico aislado (CAR) para tratamiento de cáncer.	Objeción se limita a citar el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000.	Negada.
15198049	Receptores quiméricos de antígeno anti EGFRvIII humanizado.	Objeción se limita a citar el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000.	Concedida.
NC2016/0001569	Receptor antígeno quimérico (CAR) con dominios de unión al antígeno de la región constante del receptor de células T beta.	No son patentables los usos de células T para tratar linfomas, aun cuando la reivindicación esté encabezada como reivindicación de producto (en este caso, células T).	Concedida.
NC2016/0002762	Método de fabricación de una célula que expresa un receptor de antígeno quimérico que se une a CD19.	Objeción se limita a citar el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000.	Concedida.

EXPEDIENTE	TÍTULO	OBJECIONES DE PATENTABILIDAD DE LA SIC	ESTADO
NC2017/0000506	Receptor quimérico de antígeno CLL-1.	No son patentables los usos de ácidos nucleicos de CAR, polipéptidos de CAR, células o vectores que lo contienen.	Concedida.
NC2017/0000507	Receptor quimérico de antígeno BCMA.	No son patentables los usos de ácidos nucleicos de CAR, polipéptidos de CAR, células o vectores que lo contienen.	Concedida.
NC2017/0000510	Dominios de unión anti-CD33 y receptores de antígeno quimérico anti-CD33.	No son patentables los usos de ácidos nucleicos de CAR, polipéptidos de CAR, células o vectores que lo contienen.	Concedida.
NC2017/0001573	Receptor quimérico de antígeno anti-CD123.	No son patentables los usos de ácidos nucleicos o de polipéptidos en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión de CD123.	Concedida.
NC2017/0010502	Receptores del antígeno quimérico dirigidos al antígeno de maduración de células B.	No son patentables los usos de células inmunes manipuladas.	Concedida.
NC2018/0001405	Receptores de antígenos quiméricos basados en anticuerpos de dominio simple.	No son patentables los usos de anticuerpos.	Bajo examen de fondo.
NC2018/0010453	Receptores de antígenos quiméricos y células T y métodos de uso.	Objeción se limita a citar el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000.	Negada.
NC2019/0013654	Receptores de antígenos quiméricos que se dirigen a FLT3.	No son patentables los usos de células inmunitarias modificadas como medicamentos, aun cuando la reivindicación esté encabezada como reivindicación de producto (en este caso, células inmunitarias modificadas).	Bajo examen de fondo.

De lo anterior es razonable señalar que es común que las solicitudes de patente sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T pretendan reivindicar usos asociados a productos tales como células (por ejemplo, células inmunitarias modificadas), ácidos nucleicos, polipéptidos, vectores o anticuerpos, como lo indica que la mitad de las solicitudes frente a las cuales existen requerimientos de la SIC hayan sido objetadas bajo el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 (esto es, 12 del total de 24).

Lo anterior puede explicarse en la medida en que dichos usos corresponden a una de las diferentes etapas de la terapia génica CAR-T (esto es, la etapa en la que las células CAR-T son administradas nuevamente al paciente). Llama la atención que en dos casos (NC2016/0001569 y NC2019/0013654), el solicitante redactó las reivindicaciones de manera que las mismas fueran identificadas como reivindicación de producto y no de uso, probablemente buscando superar las objeciones del artículo 14, si bien la SIC identificó que, a pesar de dicha redacción, era claro que lo que se pretendía proteger eran usos y no productos.

TABLA 6. OBJECIONES DE PATENTABILIDAD DE LA SIC SOBRE INVENCIÓNES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T CON BASE EN EL ARTÍCULO 20, LITERAL D), DE LA DECISIÓN 486 DE 2000

EXPEDIENTE	TÍTULO	OBJECIONES DE PATENTABILIDAD DE LA SIC	ESTADO
13137536	Receptor de antígeno quimérico aislado (CAR) para tratamiento de cáncer.	Objeción se limita a citar el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000.	Negada.
15198049	Receptores quiméricos de antígeno anti EGFRvIII humanizado.	Objeción se limita a citar el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000.	Concedida.
15224030	Receptores quiméricos de antígeno anti-CD19 humanizados.	Objeción se limita a citar el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000.	Concedida.
NC2016/0001569	Receptor antígeno quimérico (CAR) con dominios de unión al antígeno de la región constante del receptor de células T beta.	No son patentables los métodos para tratar condiciones cancerosas en los cuales existe una etapa en la cual se administran al paciente células que comprenden CAR.	Concedida.
NC2016/0002762	Método de fabricación de una célula que expresa un receptor de antígeno quimérico que se une a CD19.	No son patentables los métodos para proporcionar inmunidad antitumoral en mamíferos cuyo único paso comprende la administración de una cantidad eficaz de una célula en combinación con uno o más inhibidores de la quinasa. No son patentables los métodos para proporcionar inmunidad antitumoral en mamíferos cuyo único paso esencial comprende la administración conjunta de principios activos. No son patentables los métodos de fabricación de células efectoras inmunes que comprenden un paso <i>in vivo</i> que consiste en contactar dichas células con un inhibidor de BTK, cuando las células efectoras inmunes son obtenidas de un sujeto al que se le ha administrado el inhibidor BTK de manera previa a la obtención de sus células T y la transducción de las mismas con el ácido nucleico que codifica el CAR CD19. No son patentables los métodos que se refieren a características de dosificación y formulación de composiciones (administración por ciclos con duraciones determinadas, y formulación para entregas inmediatas o secuenciales, formulación en dosis única o de dos formas de dosis), aun cuando la reivindicación esté encabezada como reivindicación de producto (en este caso, composiciones). No son patentables los métodos de fabricación de células efectoras inmunes CAR CD19 que comprenden tratamientos posteriores a la estimulación o transducción de dichas células, en tanto no se relacionan <i>per se</i> con la producción de las células, y en tanto la adición de ibrutinib posterior a la estimulación hace referencia implícita a que las células deben ser administradas a un sujeto (para la estimulación) y, posterior a la estimulación, debe suministrarse el inhibidor CAR, lo cual se traduce en la administración sucesiva de compuestos a un sujeto, esto es, un método de tratamiento terapéutico.	Concedida.
NC2017/0000506	Receptor quimérico de antígeno CLL-1.	No es patentable la administración a un mamífero de una célula que comprende el ácido nucleico o el polipéptido de CAR.	Concedida.
NC2017/0000507	Receptor quimérico de antígeno BCMA.	No es patentable la administración a un mamífero de una cantidad eficaz de una célula que comprende el ácido nucleico o el polipéptido de CAR.	Concedida.

EXPEDIENTE	TÍTULO	OBJECIONES DE PATENTABILIDAD DE LA SIC	ESTADO
NC2017/0000510	Dominios de unión anti-CD33 y receptores de antígeno quimérico anti-CD33.	No es patentable la administración a un mamífero de una cantidad eficaz de una célula que comprende el ácido nucleico o el polipéptido de CAR. No son patentables los métodos para proporcionar una inmunidad anti-tumoral en mamíferos, que comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz de una célula (por ejemplo, células efectoras inmunes que pueden ser células T autólogas o alogénicas).	Concedida.
NC2017/0001573	Receptor quimérico de antígeno anti-CD123.	No es patentable la administración a un mamífero de una cantidad eficaz de una célula que comprende el ácido nucleico o el polipéptido de CAR.	Concedida.
NC2017/0005538	Receptores quiméricos de antígeno anti-CLDN.	No es patentable la administración de composiciones farmacéuticas a pacientes para tratar el cáncer. No son patentables los métodos que consistan en poner en contacto poblaciones de células tumorales con composiciones farmacéuticas.	Negada.
NC2017/0006808	Receptores de antígenos quiméricos de BCMA.	No son patentables los métodos para tratar afecciones relacionadas con células B que comprenden la administración de composiciones a sujetos.	Concedida.
NC2017/0008804	Receptores de antígeno quiméricos anti-DLL3 y métodos de uso.	No son patentables los métodos de tratamiento que consisten en la administración de composiciones.	Negada.
NC2017/0010502	Receptores del antígeno quimérico dirigidos al antígeno de maduración de células B.	No son patentables los métodos de tratamiento que consisten en la administración de células inmunes o composiciones a sujetos.	Concedida.
NC2018/0001405	Receptores de antígenos quiméricos basados en anticuerpos de dominio simple.	No son patentables los métodos de tratamiento que consisten en la administración de composiciones.	Bajo examen de fondo.
NC2018/0010475	Moléculas de unión a BCMA y métodos de uso de las mismas.	No son patentables los métodos de tratamiento terapéutico que consisten en la formulación de composiciones para su administración en sujetos, aun cuando la reivindicación esté encabezada como reivindicación de producto (en este caso, composiciones que no están caracterizadas por componentes o proporciones). No son patentables los métodos para inducir inmunidad contra tumores, o para tratar cáncer en sujetos que lo necesitan, los cuales se basan en la administración a los sujetos de cantidades efectivas de productos reclamados.	Negada.
NC2018/0010453	Receptores de antígenos quiméricos y células T y métodos de uso.	No son patentables los métodos de tratamiento terapéutico que consisten en la formulación de composiciones para su administración en sujetos, aun cuando la reivindicación esté encabezada como reivindicación de producto (en este caso, composiciones que no están caracterizadas por componentes o proporciones). No son patentables los métodos para inducir inmunidad contra tumores, definidos por un único paso que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de una célula que comprende el polinucleótido.	Negada.
NC2018/0011804	Receptores de antígenos quiméricos que se unen específicamente a FLT3.	No son patentables las células inmunitarias aisladas del cuerpo de un paciente o donante y cultivadas a partir de una muestra tomada de dicho paciente o donante.	Bajo examen de fondo.
NC2019/0000946	Receptores de antígenos quiméricos (CAR) y dominios VHH que se unen a BCMA.	No son patentables los métodos para tratar el cáncer en individuos que comprenden administrarles a dichos individuos una cantidad eficaz de una composición farmacéutica.	Bajo examen de fondo.

EXPEDIENTE	TÍTULO	OBJECIONES DE PATENTABILIDAD DE LA SIC	ESTADO
NC2019/0013654	Receptores de antígenos quiméricos que se dirigen a FLT3.	No son patentables los métodos para el tratamiento de sujetos que comprenden administrar células, poblaciones de células o composiciones a los sujetos. No son patentables los métodos para inhibir el crecimiento o evolución de tumores, para inhibir la metástasis de células malignas, para inducir la regresión de un tumor, y para promover la recuperación de células progenitoras de médula ósea, que comprenden como único paso la administración a un sujeto de un anticuerpo, un análogo de nucleósido, una composición farmacéutica o células inmunitarias modificadas.	Bajo examen de fondo.

Las objeciones señaladas en la tabla 6 ponen de presente la clara correlación entre las invenciones asociadas a terapia génica CAR-T y la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano.

En efecto, por lo general, los solicitantes de patentes sobre este tipo de invenciones buscaban reivindicar métodos asociados directamente al tratamiento del cáncer a través de redacciones tales como la de métodos para proporcionar inmunidad tumoral a un mamífero, inhibir el crecimiento o evolución de tumores, o inhibir la metástasis de células malignas, métodos de tratamiento que consisten en la administración de productos específicos (por ejemplo, células, ácidos nucleicos y polipéptidos) o en poner en contacto dichos productos con células cancerosas, y la dosificación, formulación y administración de composiciones, entre otros, redacciones que, sin embargo, fueron objetadas por la SIC en la medida en que pretendían proteger métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, aun en los casos en los cuales la redacción de las reivindicaciones buscaba que las mismas fueran identificadas como reivindicación de producto y no de método, probablemente buscando superar las objeciones del artículo 20, literal d) (NC2016/0002762, NC2018/0010475 y NC2018/0010453).

Algunas consideraciones específicas de la SIC, adicionales a las señaladas previamente, llaman la atención. En particular, en el expediente NC2016/0002762 la SIC establece, por un lado, que no son patentables los métodos de fabricación de células que comprenden pasos *in vivo* en los que las células son puestas en contacto con inhibidores de BTK administrados al paciente previo a la transducción de las células con el ácido nucleico que codifica el CAR CD19 y, por el otro lado, los métodos de fabricación de células que comprenden tratamientos posteriores a la estimulación o transducción de las mismas, al no estar relacionados dichos pasos con la fabricación de las células, teniendo en cuenta además que existe una referencia implícita a que las células deben ser administradas al sujeto para ser estimuladas, previo a que se suministre el inhibidor CAR.

Estas objeciones son especialmente interesantes, pues de manera mucho más clara trascienden la lectura literal de la reivindicación al derivarse de una revisión integral de la solicitud, lo cual lleva a la SIC a determinar que en tanto de manera implícita existen pasos *in vivo* asociados a las etapas de la terapia génica CAR-T, las reivindicaciones asociadas a dichas etapas no son patentables bajo el artículo

20, literal d), de la Decisión 486 de 2000. De cualquier forma, existen también objeciones de la SIC (NC2019/0013654, NC2016/0002762, NC2018/0010453 y NC2019/0013654) que señalan que los métodos no son patentables cuando su único paso es la administración de productos (por ejemplo, células), objeciones más conservadoras si se estudian a la luz de ciertos lineamientos de la EP, como el de que un método no será patentable si al menos una etapa del método posee carácter terapéutico, independientemente de que existan otras etapas que no tengan dicho carácter (es decir, no es necesario que el método tenga un único paso o etapa con carácter terapéutico, sino que basta con que, entre los múltiples pasos o etapas del método, un paso o etapa tenga carácter terapéutico para que la excepción de patentabilidad sea aplicable).

A diferencia de lo que ocurre con la respuesta a objeciones de patentabilidad asociadas a los requisitos de novedad y nivel inventivo, donde es común que los solicitantes de patentes de invención esgriman razones por las cuales los documentos identificados por la SIC en el estado de la técnica no afectan la novedad y nivel inventivo de la invención sobre la cual se reivindica protección, las respuestas de los solicitantes a las objeciones de la SIC sobre la patentabilidad de las invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T señaladas en los expedientes de la tabla 3, a la luz de los artículos 14 y 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, tendieron generalmente a la modificación de los capítulos reivindicatorios, de manera que la nueva redacción de los capítulos reivindicatorios no llevase a nuevas objeciones en razón de los artículos mencionados.

Una excepción a esta generalidad es la asociada al expediente NC2016/0002762. Al respecto, como consta en la tabla 6, la SIC señaló, con base en el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, que no son patentables ni los métodos de fabricación de células que comprenden pasos *in vivo* en los que las células son puestas en contacto con inhibidores de BTK administrados al paciente previo a la transducción de las células con el ácido nucleico que codifica el CAR CD19, ni los métodos de fabricación de células que comprenden tratamientos posteriores a la estimulación o transducción de las mismas, al no estar relacionados dichos pasos con la fabricación de las células, teniendo en cuenta además que existe una referencia implícita a que las células deben ser administradas al sujeto para ser estimuladas, previo a que se suministre el inhibidor CAR.

Al respecto, el solicitante realizó modificaciones al capítulo reivindicatorio y señaló, por un lado, que el contacto entre las células y el inhibidor BTK puede realizarse *in vitro* en diferentes escenarios, posterior al aislamiento de las células; y, por el otro lado, que el método de fabricación de células es un método *in vitro*, esto es, no llevados a cabo en el sujeto. Por lo anterior, el solicitante consideró que las invenciones sobre las cuales se reivindicaba protección eran patentables, superándose las objeciones del artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000. La SIC estuvo de acuerdo con los argumentos del solicitante, toda vez que concedió

la patente de invención con reivindicaciones asociadas a los métodos de fabricación de células previamente señalados.

Ahora bien, con el objetivo de determinar la forma como, a partir de la modificación de capítulos reivindicatorios, los solicitantes de patentes de invención sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T han buscado responder a las objeciones de patentabilidad de la SIC basadas en los artículos 14 y 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, en la tabla 7 se señalan los resultados del análisis de los capítulos reivindicatorios finales de los 19 expedientes identificados en la tabla 6 en los cuales la SIC ha elevado este tipo de objeciones, haciendo énfasis en las reivindicaciones relacionadas con métodos.

TABLA 7. REIVINDICACIONES ASOCIADAS A MÉTODOS EN CAPÍTULO REIVINDICATORIOS FINALES EN EXPEDIENTES EN LOS CUALES LA SIC HA ELEVADO OBJECIONES DE PATENTABILIDAD CON BASE EN LOS ARTÍCULOS 14 Y 20, LITERAL D), DE LA DECISIÓN 486 DE 2000

EXPEDIENTE	TÍTULO	ESTADO	REIVINDICACIONES RELACIONADAS CON MÉTODOS EN CAPÍTULO REIVINDICATORIO FINAL
13137536	Receptor de antígeno quimérico aislado (CAR) para tratamiento de cáncer.	Negada.	No se identificaron reivindicaciones relacionadas con métodos en el capítulo reivindicatorio final.
15198049	Receptores quiméricos de antígeno anti EGFRvIII humanizado.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos <i>in vitro</i> para la preparación de células, que comprenden transducir células T con ácidos nucleicos o vectores reivindicados en otras reivindicaciones. Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos <i>in vitro</i> para generar poblaciones de células modificadas en ácido ribonucleico (ARN) que comprenden la introducción de ARN transcrito <i>in vitro</i> o ARN sintético en una célula, comprendiendo dicho ARN ácidos nucleicos reivindicados en otras reivindicaciones.
15224030	Receptores quiméricos de antígeno anti-CD19 humanizados.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos <i>in vitro</i> para producir células que comprenden transducir una célula T con vectores reivindicados en otras reivindicaciones. Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos para generar poblaciones de células modificadas en ARN que comprenden la introducción de ARN transcrito <i>in vitro</i> o ARN sintético en una célula, comprendiendo dicho ARN ácidos nucleicos reivindicados en otras reivindicaciones. Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos para producir ARN transcrito <i>in vitro</i> que codifica un CAR CD19, incluyendo ARN que comprende opcionalmente un cap 5' y una cola poli (A) de entre 100 y 5000 adenosinas, que comprenden llevar a cabo la transcripción <i>in vitro</i> en una secuencia de ADN que codifica un CAR CD19, teniendo en cuenta productos reivindicados en otras reivindicaciones (moléculas).
NC2016/0001569	Receptor antígeno quimérico (CAR) con dominios de unión al antígeno de la región constante del receptor de células T beta.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos <i>in vitro</i> para producir células T o NK, que comprenden la transducción o transfección de células con secuencias de ácido nucleico o vectores reivindicados en otras reivindicaciones.

EXPEDIENTE	TÍTULO	ESTADO	REIVINDICACIONES RELACIONADAS CON MÉTODOS EN CAPÍTULO REIVINDICATORIO FINAL
NC2016/0002762	Método de fabricación de una célula que expresa un receptor de antígeno quimérico que se une a CD19.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de fabricación <i>in vitro</i> para hacer células efectoras inmunes (células T, NK o ambas) que expresan CAR que se une a CD19, los cuales incluyen poner en contacto las células con inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (BTK) (como ibrutinib) <i>in vitro</i> , e introducir ácidos nucleicos que codifican moléculas de CAR19 que comprenden dominios de unión anti-CD19 en células efectoras inmunes, reivindicaciones asociadas a productos con características específicas reivindicadas en otras reivindicaciones.
NC2017/0000506	Receptor quimérico de antígeno CLL-1.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de fabricación <i>in vitro</i> de células que comprende transducir células efectoras inmunes con vectores reivindicados en otras reivindicaciones. Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de generación de poblaciones de células con ARN modificado, que comprenden la introducción de ARN transcrito <i>in vitro</i> o ARN sintético en células efectoras inmunes, donde el ARN comprende moléculas de ácido nucleico reivindicadas en otras reivindicaciones.
NC2017/0000507	Receptor quimérico de antígeno BCMA.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de fabricación de células que comprenden transducir células inmunes efectoras con vectores reivindicados en otras reivindicaciones. Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de generación de poblaciones de células de ARN-ingiería, que comprende introducir ARN transcrito <i>in vitro</i> o ARN sintético en células, en los que el ARN comprende ácido nucleico que codifica el polipéptido CAR reivindicado en otras reivindicaciones.
NC2017/0000510	Dominios de unión anti-CD33 y receptores de antígeno quimérico anti-CD33.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de fabricación de células que comprenden transducir células efectoras inmunes con vectores reivindicados en otras reivindicaciones. Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de generación de poblaciones de células modificadas por ARN que comprenden la introducción de ARN transcrito <i>in vitro</i> o ARN sintético en células, donde el ARN comprende ácido nucleico que codifica polipéptidos CAR reivindicados en otras reivindicaciones.
NC2017/0001573	Receptor quimérico de antígeno anti-CD123.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de fabricación de células efectoras inmunes, que comprenden transducir células efectoras inmunes con moléculas de ácido nucleico o vectores reivindicados en otras reivindicaciones. Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de generación de poblaciones de células efectoras inmunes (que además pueden expresar moléculas quiméricas con características reivindicadas en otras reivindicaciones, y que pueden ser células T o NK), que comprenden introducir ARN en células efectoras inmunes, donde el ARN comprende moléculas de ácido nucleico reivindicadas en otras reivindicaciones.
NC2017/0005538	Receptores quiméricos de antígeno anti-CLDN.	Negada.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos para la producción de células huésped reivindicadas en otras reivindicaciones, los cuales comprenden la transducción de células huésped con vectores reivindicados en otras reivindicaciones, el cultivo de células huésped en medios que contienen antibióticos para seleccionar las células huésped transducidas que contienen el vector, y analizar las células huésped transducidas para la expresión de scFv anti-CLDN en la superficie celular.
NC2017/0006808	Receptores de antígenos quiméricos de BCMA.	Concedida.	No se identificaron reivindicaciones relacionadas con métodos en el capítulo reivindicatorio final.

PROTECCIÓN A TRAVÉS DE PATENTES DE INVENCION DE LAS TERAPIAS GÉNICAS EN COLOMBIA
CON ENFOQUE EN SALUD PÚBLICA: ESTUDIO DEL CASO CAR-T

EXPEDIENTE	TÍTULO	ESTADO	REIVINDICACIONES RELACIONADAS CON MÉTODOS EN CAPÍTULO REIVINDICATORIO FINAL
NC2017/0008804	Receptores de antígeno quiméricos anti-DLL3 y métodos de uso.	Negada.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de producción de linfocitos sensibilizados a DLL3, que comprenden las etapas de transformación, transducción y transfección de linfocitos con DLL3 CAR.
NC2017/0010502	Receptores del antígeno quimérico dirigidos al antígeno de maduración de células B.	Concedida.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de manipulación de células inmunes que comprenden proveer una célula inmune e introducir dentro de dicha célula al menos un polinucleótido que codifica el CAR específico de BCMA (y también que no sea específico para BCMA), con base en CAR reivindicados en otras reivindicaciones.
NC2018/0001405	Receptores de antígenos quiméricos basados en anticuerpos de dominio simple.	Bajo examen de fondo.	No se identificaron reivindicaciones relacionadas con métodos en el capítulo reivindicatorio final.
NC2018/0010475	Moléculas de unión a BCMA y métodos de uso de las mismas.	Negada.	No se respondieron requerimientos de la SIC.
NC2018/0010453	Receptores de antígenos quiméricos y células T y métodos de uso.	Negada.	No se respondieron requerimientos de la SIC.
NC2018/0011804	Receptores de antígenos quiméricos que se unen específicamente a FLT3.	Concedida.	No se identificaron reivindicaciones relacionadas con métodos en el capítulo reivindicatorio final.
NC2019/0000946	Receptores de antígenos quiméricos (CAR) y dominios VHH que se unen a BCMA.	Concedida.	No se identificaron reivindicaciones relacionadas con métodos en el capítulo reivindicatorio final.
NC2019/0013654	Receptores de antígenos quiméricos que se dirigen a FLT3.	Bajo examen de fondo.	Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de modificación de células inmunitarias que expresan CAR específico para FLT3, y que comprenden proporcionar una célula inmunitaria e introducir en dicha célula al menos un polinucleótido que codifica un CAR específico para FLT3 reivindicado en otras reivindicaciones (así como CAR no específico para FLT3), mediante lo cual la célula inmunitaria expresa el CAR específico para FLT3. Reivindicaciones de procedimiento asociadas a métodos de clasificación <i>in vitro</i> de poblaciones de células inmunitarias, donde un subconjunto de la población comprende células inmunitarias modificadas que expresan un CAR específico para FLT3 reivindicado en otras reivindicaciones, comprendiendo el método poner en contacto la población de células inmunitarias con un anticuerpo monoclonal específico para el epítipo y seleccionar las células inmunitarias que se unen al anticuerpo monoclonal para obtener una población de células enriquecida con células inmunitarias modificadas, anticuerpo monoclonal y epítipo con características reivindicadas en otras reivindicaciones.

De lo anterior es claro que, si bien existieron (o han existido a la fecha, en los casos en los cuales las solicitudes de patente de invención siguen en trámite) modificaciones sustanciales a los capítulos reivindicatorios en 17 de los 19 expedientes señalados en la tabla 7, a la luz de las objeciones de patentabilidad esgrimidas por la SIC con base en los artículos 14 y 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000, la subsanación de dichas objeciones por parte de los solicitantes puede estar relacionada, entre otros, con modificaciones en la forma como se redactaron inicialmente las reivindicaciones sobre métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano (o usos asociados a estos), sin que ello signifique necesariamente que haya dejado de buscarse la protección de las etapas que componen dichos métodos.

Lo anterior teniendo en cuenta que en 12 de los 17 expedientes en los cuales los solicitantes dieron respuesta a las objeciones de patentabilidad de la SIC (esto es, el 70,6 %) existen reivindicaciones relacionadas con métodos que mutaron a una redacción mayoritariamente asociada a métodos de fabricación de células inmunitarias *in vitro*, los cuales comprenden, entre otros, la modificación de las células mediante su transducción con productos reivindicados en otras reivindicaciones (moléculas de ácido nucleico, vectores, entre otros).

C. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE LAS SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCIÓN SOBRE INVENCIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA GÉNICA CAR-T

A partir de los análisis realizados en la primera y segunda parte del presente capítulo, es razonable afirmar que, en Colombia, existe un alto grado de correlación entre las invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T y la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano establecida en el artículo 20 d) de la Decisión 486 de 2000, sumado a la posibilidad de que reivindicaciones asociadas a ciertas etapas de dichos métodos, como las que recaen sobre el uso de productos (células, moléculas, entre otros) sean objetadas bajo el artículo 14 *ibidem*.

Lo anterior es evidenciable en el alto número de expedientes frente a los cuales la SIC ha emitido objeciones basadas en dichos artículos (76 % del total de expedientes frente a los cuales existen requerimientos de la SIC a la fecha fueron objetados por la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, y 50 % por la imposibilidad de reivindicar usos) y en las múltiples objeciones a los títulos de las invenciones (58,3 % del total de expedientes fue objetado porque el título hacía referencia a métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano o a usos asociados a las invenciones sobre las cuales se reivindicaba protección), como lo indican las expuestas.

Sin embargo, si bien las objeciones de la SIC se fundamentaron, en relación con los métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, en lo establecido en el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000 y en los lineamientos de la Guía de la SIC, el análisis señalado en la tabla 7 pone de presente que dichas objeciones son fácilmente eludibles mediante la diseminación de los métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano en etapas que se realicen por fuera del cuerpo humano, esto es, *in vitro*, teniendo en cuenta además que en ningún caso el solicitante manifestó estar en desacuerdo con las objeciones esgrimidas por la SIC asociadas al artículo 20, literal d).

En efecto, en el 70,6 % de los expedientes objetados bajo lo establecido en el artículo 20, literal d), los solicitantes reivindicaron métodos de fabricación de células (por ejemplo, células CAR-T) *in vitro*, cambios que fueron mayoritariamente validados por la SIC, aun cuando de los capítulos descriptivos y de los capítulos

reivindicatorios previos es fácil concluir que los productos de dichos métodos de fabricación serán eventualmente administrados a un paciente.

La facilidad para eludir las objeciones de la SIC fundamentadas en el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000 reducen significativamente el efecto de dicha excepción de patentabilidad en lo que respecta a la terapia génica CAR-T y, en consecuencia, son limitados los beneficios relacionados con la aplicación de dicha excepción en relación con la existencia de una libertad de operación amplia para la construcción y consolidación de capacidades locales, en el mediano y largo plazo, en I+D+i asociadas a la terapia génica CAR-T, minimizando la posibilidad de ampliar el acceso a dicha terapia en términos de oferta y disponibilidad.

Lo anterior a pesar de que Colombia y los países miembros de la CAN podrían aplicar de forma más estricta la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano frente a invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T, teniendo en cuenta ciertas flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC relacionadas con salud pública y, en particular, el artículo 8, numeral 1, *ibidem*, que permite que los países miembros adopten las medidas necesarias para proteger la salud pública o promover el interés público en sectores de importancia vital para su desarrollo socioeconómico y tecnológico al formular o modificar sus reglamentos, y lo establecido en la Declaración de Doha, que señala que el Acuerdo sobre los ADPIC deberá interpretarse y aplicarse de manera que apoye el derecho de los países miembros de proteger la salud pública y promover el acceso a medicamentos, flexibilidades que pueden leerse en consonancia con la flexibilidad establecida en la sección 5, artículo 27, numeral 3, asociada a la posibilidad de que los países miembros implementen la excepción de patentabilidad de “los métodos de diagnóstico, terapéuticos y quirúrgicos para el tratamiento de personas o animales”.

En particular, en Colombia se podrían establecer lineamientos para los examinadores de solicitudes de patente de invención de la SIC que propendan por excluir de patentabilidad, de manera integral, los métodos terapéuticos que, buscando curar una enfermedad, tengan al menos una etapa que se desarrolle en el cuerpo humano, aun cuando existan pasos o etapas de dichos métodos que se realicen *ex vivo* o *in vitro*, de manera que, cuando existan reivindicaciones en solicitudes de patente de invención sobre invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T que hagan referencia de manera exclusiva a pasos o etapas realizados *ex vivo* o *in vitro* los examinadores puedan estudiar dichas reivindicaciones a la luz tanto de las reivindicaciones restantes, como del capítulo descriptivo del expediente, y en caso de identificar, de manera explícita o implícita, que los productos de las etapas realizadas *ex vivo* o *in vitro* serán nuevamente administrados al sujeto, dar aplicación a la exclusión de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, considerando la reivindicación como no patentable.

El establecimiento de estos lineamientos para los examinadores de solicitudes de patente de invención de la SIC permitiría limitar el alcance del uso de un lenguaje

en las reivindicaciones que conlleven a evadir la aplicación de la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano frente a invenciones asociadas a la terapia génica CAR-T como, por ejemplo, las reivindicaciones de métodos de fabricación de células (por ejemplo, células CAR-T) *in vitro*, ampliando así el aprovechamiento de la excepción, en la medida en que el ámbito de protección de la solicitud de patente de invención se reducirá (no se eliminará, teniendo en cuenta que existen reivindicaciones de producto y procedimiento asociadas a la terapia génica CAR-T que son y serán patentables bajo los requisitos de patentabilidad establecidos en la normativa internacional, comunitaria y nacional en materia de patentes) y, en consecuencia, la libertad de operación para la construcción y consolidación de capacidades locales en terapias génicas CAR-T será más amplia.

En últimas, con el fin de ilustrar el papel del lenguaje de las reivindicaciones en el alcance de la protección de las patentes de invención asociadas a la terapia génica CAR-T, podría traerse a colación el aforismo filosófico de Wittgenstein que señala que “los límites del lenguaje son los límites de mi mundo” [traducción propia]⁷¹.

IV. CONCLUSIONES

La concesión de patentes sobre invenciones farmacéuticas ha estado directamente relacionada con la construcción y consolidación de capacidades locales en materia farmacéutica. En efecto, si bien las patentes son valiosos incentivos económicos para la generación de conocimiento y, a su vez, instrumentos útiles para hacer pública información tecnológica que de otra manera sería mantenida como secreta, la construcción y consolidación de capacidades farmacéuticas creció de manera paralela, hasta finales del siglo XIX, a normas flexibles en materia de patentabilidad, las cuales promovían la explotación local de patentes, la emisión de licencias obligatorias y las excepciones de patentabilidad asociadas a invenciones farmacéuticas. En este sentido, la armonización normativa, que elevó los estándares mínimos de protección del conocimiento a través de derechos de propiedad intelectual, debilitó la construcción y consolidación de capacidades locales en materia farmacéutica en los llamados países en vía de desarrollo y menos desarrollados.

De cualquier forma, el Acuerdo sobre los ADPIC estableció, a su vez, que los llamados países en vía de desarrollo y países menos desarrollados puedan tomar medidas que propendan por garantizar el acceso a medicamentos a sus habitantes, como por ejemplo establecer requisitos estrictos de patentabilidad para apelar a una libertad de operación sólida que permita la construcción y consolidación de capacidades locales en materia farmacéutica. Entre estas flexibilidades se encuentra la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, que ha sido ampliamente implementada por los países miembros,

⁷¹ Ludwig J. J. Wittgenstein. *Tractatus logico-philosophicus*. 1921.

entre los cuales es pertinente hacer mención a los países de la UE, pues la EPO ha interpretado dicha excepción mediante lineamientos valiosos para su aplicación. Esta flexibilidad de exclusión de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano juega un papel importante en relación con la patentabilidad de la terapia génica CAR-T, dado que algunos de sus componentes podrían ser excluidos de patentabilidad a la luz de esta. Por ejemplo, la aplicación de los lineamientos esgrimidos por la EPO sobre la excepción de patentabilidad permite concluir que algunos de los componentes de la terapia génica CART están excluidos de patentabilidad, independientemente de que la modificación y multiplicación de células T se realice *ex vivo* o *in vitro*.

En Colombia, existe actualmente un panorama de patentamiento de la terapia génica CART amplio y en crecimiento, habiendo sido identificados 38 expedientes nacionales relacionados con solicitudes de patente de invención sobre invenciones asociadas a dicha terapia génica. De los 24 expedientes sobre los cuales la SIC ha emitido requerimientos, 19 contienen objeciones de patentabilidad con base en el artículo 20, literal d), de la Decisión 486 de 2000 (exclusión de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano), incluyendo 12 que además contienen objeciones con base en el artículo 14 *ibidem* (alcance de la invención), lo cual pone de presente que los solicitantes buscan reivindicar, entre otros, métodos asociados directamente al tratamiento del cáncer, así como usos asociados a productos que corresponden a la etapa de la terapia génica CAR-T en la que las células CAR-T son administradas nuevamente al paciente. Sin embargo, fueron identificados también mecanismos a través de los cuales es posible superar las objeciones fundamentadas en los artículos 14 y 20, literal d), al tiempo que se reivindica la protección de etapas de la terapia génica CAR-T, como las reivindicaciones de métodos de fabricación de células *in vitro*.

Por lo anterior, y con base en las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC asociadas a la protección de la salud pública y la promoción del acceso a medicamentos en los países miembros, reivindicadas por la Declaración de Doha, en Colombia se podrían establecer lineamientos institucionales estrictos asociados a la excepción de patentabilidad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cuerpo humano, los cuales propendan por excluir de patentabilidad, de manera integral, los métodos que, buscando curar una enfermedad, tengan al menos una etapa que se desarrolle en el cuerpo humano, aun cuando existan pasos o etapas de dichos métodos que se realicen *ex vivo* o *in vitro*. Esto con el objetivo de ampliar el aprovechamiento de la excepción de patentabilidad y, en consecuencia, garantizar una libertad de operación más amplia que permita construir y consolidar capacidades locales, en el mediano y largo plazo, en I+D+i asociadas a la terapia génica CAR-T, ampliando el acceso a dicha terapia en términos de oferta y disponibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Abate-Daga, Daniel y Davila, Marco L. "CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function". *Molecular Therapy. Oncology*, Nature Publishing Group, vol. 3, 2016, 16014. <https://doi.org/10.1038/mto.2016.14>
- Adolf, Huala. "Trade-related aspects of intellectual property rights and developing countries". *The Developing Economies*, Institute for International Economies, vol. xxxix, n.º 1, 2001, pp. 49-84.
- Arango Vélez, E. F.; Arroyave, C. L.; Zuleta, J. J.; Restrepo, M. V.; Lopera, A. J.; Zuluaga, H.; Pachón, I. y Botero, J. P. *Células CAR-T en el tratamiento del cáncer*. 2019.
- Arnaudo, Luca. "On CAR-Ts, decentralized in-house models, and the hospital exception. Routes for sustainable access to innovative therapies". *Journal of Law and the Biosciences*, vol. 9, iss. 2, 2022, pp. 1-19. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsaco27>
- Arrow, Kenneth J. "The rate and direction of inventive activity: economic and social factors". En: Universities-National Bureau Committee for Economic Research & Committee on Economic Growth of the Social Science Research Council (eds.), *Economic welfare and the allocation of resources for invention* (pp. 609-626). Princeton University Press, 1962.
- Carbone, Julia; Gold, E. Richard; Sampat, Bhaven; Chandrasekharan, Subhashini; Knowles, Lori; Angrist, Misha y Cook-Deegan, Robert. "DNA patents and diagnostics: not a pretty picture". *Nature Biotechnology*, vol. 28, 2010, pp. 784-791. <https://doi.org/10.1038/nbto810-784>
- Chand, Bakshi Tek. *Report of the Patents Enquiry Committee*. Government of India Press, 1950.
- Chaparro-Giraldo, Alejandro; Carreño, A. y Rojas, D. "Biodiversidad, biotecnología y propiedad intelectual". En: A. Chaparro-Giraldo (Ed.), *Crear y proteger. Propiedad intelectual y transferencia de tecnología en la universidad* (pp. 145-185). Universidad Nacional de Colombia, 2017.
- Cirera, Xavier y Maloney, William F. *La paradoja de la innovación. Las capacidades de los países en desarrollo y la promesa incumplida de la convergencia tecnológica*. Universidad de los Andes y Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento, 2020.
- Conde Gutiérrez, Carlos Augusto. "Métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento del cuerpo humano o animal y métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales". En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 581-610). Universidad Externado de Colombia, 2016.
- Conde Gutiérrez, Carlos Augusto. *Innovación y capacidades en la industria farmacéutica: una perspectiva desde Colombia*. Universidad Externado de Colombia, 2020.
- Conde Gutiérrez, Carlos Augusto. "Relación entre el ciclo de vida de las patentes y el derecho de la competencia: en la búsqueda de un equilibrio en la práctica". En E. Rengifo García (dir.) y F. E. Beneke Ávila (coord.), *Los derechos de propiedad intelectual y la libre competencia* (pp. 319-347). Max Planck Institute for Innovation and Competition y Universidad Externado de Colombia, 2021.
- Conde Gutiérrez, Carlos Augusto y Herrera Sierra, Luisa Fernanda. "La estandarización internacionalización de las patentes y sus efectos en el acceso a medicamentos". En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 107-135). Universidad Externado de Colombia, 2016.

- Contreras Jaramillo, Juan Camilo. “¿Sirven las patentes para la innovación en salud?” En: C. P. Vaca, L. M. Gómez Pinto y J. D. Rengifo Martínez (eds.), *Verdades incómodas de la salud pública global* (pp. 79-91). Universidad Nacional de Colombia y Universidad de los Andes, 2021.
- Correa, Carlos M. *Guidelines for the examination of patent applications relating to pharmaceuticals*. United Nations Development Programme, 2016.
- Correa, Carlos. *Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective – A working paper*. International Centre for Trade and Sustainable Development, World Health Organization, United Nations Conference on Trade and Development, 2017.
- Cortés Gamba, Miguel Ernesto; Rossi Buenaventura, Francisco y Vásquez Serrano, Mayra Damaris. *Impacto de 10 años de protección de datos en medicamentos en Colombia*. Ifarma, 2012.
- Damond, Joseph. “Global congress on intellectual property and the public good”. En: O’Neill Institute for National y Global Health Law (eds.), *Big Debate: Does More Intellectual Property Help or Hurt Global Health, Creativity, and Development?*, 23 de septiembre de 2018.
- Díaz Vera, Lina María. *Criterios de patentabilidad y derecho de la competencia: comparación entre la legislación estadounidense y la colombiana desde la perspectiva de la biotecnología*. Universidad Externado de Colombia, 2014.
- DiMasi, Joseph A. y Grabowski, Henry G. “R&D costs and returns to new drug development: A review of the evidence”. En: P.M. Danzon y S. Nicholson (eds.), *The Oxford handbook of the economics of the biopharmaceutical industry* (pp. 21-46). Oxford University Press, 2012. <https://doi.org/10.1093/OXFORDHOB/9780199742998.013.0002>
- Drahos, Peter. *The global governance of knowledge. Patent offices and their clients*. Cambridge University Press, 2010.
- Federal Trade Commission. *Generic drug entry prior to patent expiration: An FTC study*. Federal Trade Commission, julio de 2002.
- Gejman, Ron S.; Chang, Aaron Y.; Jones, Heather F.; Dikun, Krysta; Hakimi, Abraham A., Schietinger, Andrea y Scheinberg, David A. “Rejection of immunogenic tumor clones is limited by clonal fraction”. *eLife*, 7:e41090, 2018. <https://doi.org/10.7554/eLife.41090>
- Genovesi, L. Mariano y Roffe, Pedro. “Vinculación o linkage entre patentes y autorización sanitaria de medicamentos”. En: M. Genovesi, A. López, J. C. Pérez, P. Roffe, M. Vidal y D. Vivas (eds.), *Propiedad intelectual, competencia y aspectos regulatorios del medicamento. Determinantes internacionales y política pública*. Pontificia Universidad Javeriana, 2013.
- Gil Abinader, Luis y Contreras, Jorge L. “The patentability of genetic therapies: CAR-T and medical treatment exclusions around the world”. *American University International Law Review*, Washington, t. 34, n.º 4, 2019, pp. 705-762. <https://papers.ssrn.com/abstract=3391788>
- Guzmán Delgado, Diego Fernando y Herrera Sierra, Luisa Fernanda. “Aplicación industrial”. En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 249-292). Universidad Externado de Colombia, 2016.
- Halewood, Michael. “Regulating patent holders: local working requirements and compulsory licences at international law”. *Osgoode Hall Law Journal*, vol. 35, n.º 2, 1997. <https://digitalcommons.osgoode.yorku.ca/ohlj/vol35/iss2/2>
- Hardin, Garrett. “The tragedy of commons”. *Science*, vol. 162, iss. 3859, 1968, pp. 1243-1248.

- Heller, Michael A. y Eisenberg, Rebecca S. "Can patents deter innovation? The anticommons in biomedical research". *Science*, vol. 280, iss. 5364, 1998, pp. 698-701. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.280.5364.698>
- Herrera Sierra, Luisa Fernanda. "Las patentes y las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC". En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 615-657). Universidad Externado de Colombia, 2016.
- Herrera Sierra, Luisa Fernanda. *El derecho de la competencia y las licencias FRAND: herramientas para el acceso a invenciones*. Universidad Externado de Colombia, 2019.
- Herrera Sierra, Luisa Fernanda. "El derecho de la competencia y la gestión contractual de las patentes: un balance necesario para el acceso a invenciones". En: E. Rengifo García (dir.) y F. E. Beneke Ávila (coord.), *Los derechos de propiedad intelectual y la libre competencia* (pp. 349-419). Max Planck Institute for Innovation and Competition y Universidad Externado de Colombia, 2021.
- Hill, Andrew; Redd, Christopher; Gotham, Dzintars; Erbacher, Isabelle; Meldrum, Jonathan y Harada, Ryo. "Estimated generic prices of cancer medicines deemed cost-ineffective in England: a cost estimation analysis". *BMJ Open*, vol. 7, n.º 1, 2017, e011965. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2016-011965>
- Holguín, Germán. *La guerra contra los medicamentos genéricos. Un crimen silencioso*. Penguin Random House, 2014.
- Ifarma y AIS Latinoamérica & Caribe. *Precio, disponibilidad y asequibilidad de medicamentos y componentes del precio en Colombia. Informe de una encuesta realizada en octubre 2008-febrero 2009*. Informe final, 7 de abril de 2009.
- Ifarma, Alianza CAN UE por el Acceso a los Medicamentos y AIS Latinoamérica & Caribe. *Estudio de impacto. Acceso a medicamentos en el TLC UE. Impacto sobre el precio y consumo de medicamentos del Acuerdo Comercial (TLC) con la Unión Europea para Perú y Colombia. Resumen del primer informe*. 2009.
- Jürgens, Björ y Clarke, Nigel S. "Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity". *Nature Biotechnology*, vol. 37, n.º 4, 2019, pp. 370-375. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0083-5>
- Kapczynski, Amy; Park, Chan y Sampat, Bhaven. "Polymorphs and prodrugs and salts (oh my!): an empirical analysis of 'secondary' pharmaceutical patents". *Plos One*, vol. 7, n.º 12, 2012, e49470. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0049470>
- Kapoor, Rahul; Klueter, Thomas y Wilson, James M. "Challenges in the gene therapy commercial ecosystem". *Nature Biotechnology*, vol. 35, n.º 9, 2017, pp. 813-815. <https://doi.org/10.1038/nbt.3931>
- Lamprea Bermúdez, Natalia y Lizarazo-Cortés, Óscar. "Técnica de edición de genes CRISPR/Cas9. Retos jurídicos para su regulación y uso en Colombia". *Revista La Propiedad Inmaterial*, n.º 21, 2016, pp. 79-110. <https://revistas.uexternado.edu.co/index.php/propin/article/view/4603>
- Lemley, Mark A. y Sherkow, Jacob S. "The antibody paradox". *Yale Law Journal*, vol. 132, n.º 4, 2023, pp. 910-1212. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/SSRN.4032912>
- List, McKenzie. *CAR T cells as a patentable therapeutic* [Honors Program Theses]. Rollings College, 2019. <https://scholarship.rollins.edu/honors/90/>
- Lizarazo-Cortés, Óscar y Lamprea Bermúdez, Natalia. "Implementación del procedimiento acelerado de patentes (PPH) en Colombia. Análisis jurídico, técnico y efectos iniciales".

- Revista La Propiedad Inmaterial*, n.º 18, 2014, pp. 281-321. <https://revistas.ueexternado.edu.co/index.php/propin/article/view/3919/4212>
- Lizarazo-Cortés, Óscar. “Patentes, libertad de operación e imitación: lecciones del medicamento sofosbuvir”. En: *Verdades incómodas de la salud pública global* (pp. 92–104). Universidad Nacional de Colombia y Universidad de los Andes, 2021.
- Martínez Barrabés, Mireia. *La patente biotecnológica y la OMC*. Marcial Pons, 2014.
- Matthews, Duncan. *Globalising intellectual property rights. The TRIPS Agreement*. Routledge, 2002.
- Maus, Marcela V. y June, Carl H. “Making better chimeric antigen receptors for adoptive T-cell therapy”. *Clinical Cancer Research*, vol. 22, n.º 8, 2016, pp. 1875-1884. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1433>
- Özdoğan, Ayben Işıl. “The patentability of gene related inventions in personalized medicine under European and US Patent Law” (September 12, 2019). MIPLC Master Thesis Series (2018/19). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3681939
- Oficina Europea de Patentes. Decisión T 385/86 (OJ EPO 8/1988, 308), 25 de septiembre de 1987.
- Oficina Europea de Patentes. Caso T 81/84 Rorer/Dysmenorrhoea, 15 de mayo de 1987.
- Oficina Europea de Patentes. Caso T 0116/85 (Pigs I), 14 de octubre de 1987.
- Oficina Europea de Patentes. Caso T 0019/86 (Pigs II), 15 de octubre de 1987.
- Oficina Europea de Patentes. Caso T 0290/86 (Cleaning plaque), 13 de noviembre de 1990.
- Oficina Europea de Patentes. Caso T 24/91 (OJ 8/1995, 512), 1991.
- Oficina Europea de Patentes. Caso T 0182/90 (Blood flow), 30 de julio de 1993.
- Oficina Europea de Patentes. Caso G 0001/04 (Diagnostic methods), 16 de diciembre de 1995.
- Oficina Europea de Patentes. Caso T 0469/94 (Perception of fatigue/MIT), 1 de julio de 1997.
- Oficina Europea de Patentes. Caso G 0001/07 (Treatment by surgery/Medi-Physics), 15 de febrero de 2010.
- Oficina Europea de Patentes. Caso G 0002/08 (Dosage regime/Abbott Respiratory), 19 de febrero de 2010.
- Oficina Europea de Patentes. Caso T 0385/09, 25 de noviembre de 2010.
- Oficina Europea de Patentes. *Guidelines for examination in the European Patent Office*, 2022.
- Oficina Internacional de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. *Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina*. 2004.
- Oficina de Propiedad Intelectual del Reino Unido [IPO]. *Examination guidelines for patent applications relating to medical inventions in the United Kingdom Intellectual Property Office*. IPO, 2008.
- Organización Mundial de la Propiedad Intelectual [OMPI]. “Determinados aspectos de las legislaciones nacionales y regionales en materia de patentes”, situación en agosto de 2024. https://www.wipo.int/export/sites/www/scp/es/national_laws/exceptions.pdf
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. *Human genome editing: recommendations*. OMS, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030381>
- Organización Mundial de la Salud, Organización Mundial del Comercio y Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. *Briefing series on trilateral cooperation*. OMS, OMC y OMPI, 2019.

- Pacanchique Vargas, Rubiela y Uribe Arbeláez, Martín. “Patentes farmacéuticas y abuso de posición dominante”. En: E. Rengifo García (dir.) y F. E. Beneke Ávila (coord.), *Los derechos de propiedad intelectual y la libre competencia* (pp. 421-464). Max Planck Institute for Innovation and Competition y Universidad Externado de Colombia, 2021.
- Picanço-Castro, Virgínia; Gonçalves Pereira, Cristiano; Swiech, Kamila; Ribeiro Malmegrim, Kelen Cristina; Covas, Dimas Tadeu y Silveira Porto, Geciane. “Emerging CAR T cell therapies: clinical landscape and patent technological routes”. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol. 16, n.º 6, 2019, pp. 1424-1433. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1689744>
- Picanço-Castro, Virgínia; Gonçalves Pereira, Cristiano; Covas, Dimas Tadeu; Silveira Porto, Geciane; Athanassiadou, Aglaia y Figueiredo, Marxa Leão. “Emerging patent landscape for non-viral vectors used for gene therapy”. *Nature Biotechnology*, vol. 38, n.º 2, 2020, pp. 151-157. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0402-x>
- Plata López, Luis Carlos y Yepes Caballos, Donna. “Naturaleza jurídica de las normas comunitarias andinas”. *Revista de Derecho*, Universidad del Norte, n.º 31, 2009.
- Raisbeck, Ian. *Patentes de invención*. Diké, 2020.
- Rengifo Carda, Andrés. “Propiedad intelectual: razón y justificación de las patentes”. En: E. Rengifo García (dir.), *Derecho de patentes* (pp. 59-105). Universidad Externado de Colombia, 2016.
- Schumpeter, Joseph Alois. *Capitalismo, socialismo y democracia: volumen 1*. Página Indómita, 2015.
- Seuba, Francesc Xavier. *La protección de la salud ante la regulación internacional de los productos farmacéuticos*. Marcial Pons, 2010.
- Sherkow, Jacob S.; Zettler, Patricia J. y Greely, Henry T. “Is it ‘gene therapy?’”. *Journal of Law and the Biosciences*, vol. 5, n.º 3, 2018, pp. 786-793. <https://doi.org/10.1093/JLB/LSYo20>
- South Centre. *Módulos de introducción a la propiedad intelectual y salud pública*. South Centre, 2020.
- Sterckx, Sigrid y Cockbain, Julian. *Exclusions from patentability: how far has the European Patent Office eroded boundaries?* Cambridge University Press, 2012.
- Superintendencia de Industria y Comercio. *Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad*. SIC, 2014.
- Tenni, Brigitte; Moir, Hazel V.J.; Townsend, Belinda; Kilic, Buruc; Farrell, Anne-Maree; Keegel, Tessa y Gleeson, Deborah. “What is the impact of intellectual property rules on access to medicines? A systematic review”. *Globalization and Health*, vol. 18, n.º 1, 2022, art. 40. <https://doi.org/10.1186/S12992-022-00826-4>
- Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 7-IP-89, 1989.
- Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 11-IP-95, 1998.
- Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 198-IP-2006, 2006.
- Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 173-IP-2013, 2013.
- Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 612-IP-2015, 2016.
- Velásquez, Germán. “Pautas de patentabilidad y acceso a medicamentos”. En: M. Becerra Ramírez y R. Martínez Olivera (coords), *Industria farmacéutica, derecho a la salud y propiedad intelectual: el reto del equilibrio*. Universidad Nacional Autónoma de México, 2018.
- Vergara Quintero, Luis Rafael. *Tratado de derecho procesal andino*. Tirant Lo Blanch, 2021.
- Wittgenstein, Ludwig J.J. *Tractatus logico-philosophicus*. 1921.

- Yin, Nina. "Pharmaceuticals, incremental innovation and market exclusivity". *International Journal of Industrial Organization*, vol. 87, n.º 5, 2023, 102922. DOI:10.1016/j.ijindorg.2023.102922
- Zuleta Jaramillo, Luis Alberto y Parra Torrado, Mónica Lylián. *Incidencia del régimen de patentes de la industria farmacéutica sobre la economía colombiana. Informe final*. Fedesarrollo, julio de 1999. <http://hdl.handle.net/11445/997>