

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 12132 del 21 de febrero de 2018 la Superintendencia de Industria y Comercio, denegó patente de invención a la creación denominada: “LIPORRELLENO CON CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSEO EXPANDIDAS EX VIVO MEZCLADAS CON TEJIDO GRASO Y METODO DE PREPARACIÓN DE RELLENO MAMARIO O PARA EL RELLENO Y/O REJUVENECIMIENTO FACIAL”, con fundamento en los artículos 18 y 20 literal d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia de las reivindicaciones 1 y 2 no cumplió con el requisito de nivel inventivo y la materia de las reivindicaciones 3 a 6 es una excepción a la patentabilidad.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 6 de abril de 2018 con el N° NC2018/0003730, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad STEMFORM APS., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan.

2.1. Objeto de la invención.

En primer lugar, la sociedad recurrente manifiesta que “(...) *La invención bajo estudio se refiere a un relleno de tejido blando con células madre derivadas de tejido adiposo expandidas ex vivo o injertos de grasa enriquecida con células madre derivadas de tejido adiposo expandidas ex vivo. Estos se pueden usar para el relleno/aumento mamario cosmético o para el relleno y/o rejuvenecimiento facial.*

La presente invención tiene por objetivo proveer una composición que comprende células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) expandidas in vivo o células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) expandidas ex vivo mezcladas con tejido graso para el relleno/aumento mamario cosmético o para el relleno/rejuvenecimiento facial”.

2.2. Modificación al capítulo reivindicatorio.

La sociedad recurrente presenta un nuevo pliego reivindicatorio mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0003731 del 06 de abril de 2018 y señala que “(...) *En respuesta a la observación del Superintendente, la solicitante presenta un capítulo reivindicatorio modificado, en el cual ha decidido retirar las reivindicaciones 4 a 6.*

Así mismo, la solicitante ha modificado la reivindicación 3 con el fin de reivindicar la materia objeto de las antiguas reivindicaciones 4 a 6, sin hacer mención al método cosmético objetado por el Superintendente.

Sin embargo, la solicitante desea mencionar que la presentación del capítulo reivindicatorio mencionado no debería interpretarse en el sentido de que la solicitante está necesariamente de acuerdo con las observaciones hechas por el Superintendente.



Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

Por lo tanto, la solicitante ha decidido realizar dichas modificaciones con el único propósito de lograr la concesión de la patente”.

2.3. Análisis de Patentabilidad - Nivel inventivo.

2.3.1. Estado de la técnica.

A continuación, se indica que “(...) La solicitante respetuosamente discrepa de la posición del Superintendente y señala que ninguno de los documentos citados en el estado de la técnica menciona que lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) pueda ser usado como medio de cultivo para cosechar una gran cantidad de ASC en pasaje primario. Adicionalmente, a partir de la sección ‘producción de pHPL’ de la descripción de la presente solicitud (página 6, líneas 4 a 26) se puede evidenciar que las ASC de la presente invención son cultivadas preferiblemente en un medio que comprende pHPL al 2-20%.

Por otra parte, al reconocer que las reivindicaciones de la presente solicitud y, por lo tanto, las reivindicaciones presentadas con el presente recurso, cumplen con el requisito de novedad, el Superintendente ha reconocido intrínsecamente que no hay indicación en ninguno de los documentos citados en el estado de la técnica de que el pHPL puede ser utilizado como medio de crecimiento para cultivar una alta cantidad de ASC en pase primario.

Teniendo en cuenta lo anterior, el solicitante solicita respetuosamente se reconozca el nivel inventivo del método reclamado en la reivindicación 1 frente a los documentos D1 y D2 citados en el estado de la técnica” -Resaltado y subrayado por fuera del texto-.

2.3.2. Efecto técnico.

2.3.2.1. Respecto de la suplementación del medio de cultivo con lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL).

La sociedad recurrente argumenta que: “(...) El suero fetal bovino (FBS) es el medio de cultivo estándar para el crecimiento de células mesenquimales de distintos tipos de tejidos, incluyendo tejido adiposo, las cuales se conocen como células madre derivadas de tejido adiposo (ver Hemeda H. et. al). Por lo tanto, gran parte de los estudios previos in vitro e in vivo han sido llevados a cabo con FBS. Sin embargo, es de suma importancia identificar medios de cultivo alternativo de origen humano efectivos para la expansión de ASC, especialmente para evitar el suministro de medios de cultivo xenogénicos como, por ejemplo, el lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) al 2-20 % de la presente solicitud.

(...)

la solicitante especula que el punto esencial del uso de pHPL al 2-20% como un medio de cultivo de origen humano y alternativo al FBS, es la liberación de un abundante contenido de factores de crecimiento, tales como PDGF, EGF, VEGF, IGF and FGF, los cuales se encuentran por naturaleza en los gránulos de plaquetas. Por lo tanto, durante un proceso de congelamiento y deshielo, las plaquetas y gránulos se romperían liberando su contenido de factores de crecimiento. Entonces, un medio que comprende pHPL al 2-20% tendría una composición considerablemente distinta a la de un medio que comprende FBS, lo cual afecta las ASC”.



Ref. Expediente N° 16006769

2.3.2.2. Morfología, tamaño y diferenciación de las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MS).

Respecto de la morfología y tamaño de las células madre derivadas de tejido adiposo, la sociedad recurrente argumenta lo siguiente: *“(...) en la descripción de la presente solicitud, se menciona que las ASC deben ser controladas cuidadosamente antes de liberarlas para uso clínico. Dentro de los parámetros que se tienen en cuenta para este control, se encuentra la morfología de las células (página 7, líneas 11 a 16).*

Una persona normalmente versada en la materia que llevara a cabo la invención de la presente solicitud, inevitablemente concluiría la morfología de las ASC expandidas utilizando pHPL al 2-20% es significativamente distinta a la morfología de las ASC expandidas utilizando suero fetal bovino tradicional. Estas diferencias se pueden percibir fácilmente si las ASC se tiñen por la presencia de gotas de lípidos intracelulares (por ejemplo, con verde LipidTOX o aceite rojo O). Como evidencia de lo anterior, la solicitante presenta figuras a color en donde se muestran las ASC cultivadas en medio que contiene FBS y en medio que contiene pHPL al 2-20%, respectivamente.

Como puede verse en las figuras anexas, las ASC cultivadas con en medio con pHPL al 2-20% (figuras C y D), contrario a las ASC cultivadas en medio con FBS (figuras A y B), en ausencia de un estímulo adipogénico específico, contienen espontáneamente numerosas vacuolas lipídicas (teñidas con aceite rojo O). Es necesario aclarar ninguna de las ASC mostradas en las figuras A-D fueron estimuladas para diferenciarse en un tipo específico de células, por lo cual actúan como controles. Para una persona normalmente versada en la materia sería evidente que esto refleja una capacidad incrementada de las ASC cultivadas en con pHPL al 2-20% para diferenciarse espontáneamente hacia células grasas. Adicionalmente, la persona versada en la materia concluiría que las ASC expandidas ex vivo con pHPL al 2-20% son en efecto morfológicamente diferentes de, por ejemplo, ASC cultivadas en FBS. La morfología de las ASC de la presente invención, además de ser una parte integral de las características de las ASC cultivadas en medio que contiene pHPL al 2-20%, se mantiene incluso después de que el proceso de expansión ha finalizado.

(...) Adicionalmente, como se menciona en el documento anexo de Castegnaro S. et al., las ASC cultivadas con FBS producen un mayor número de adipocitos que las ASC cultivadas en medio suplementado con lisado de plaquetas humanas cuando son expuestas a un estímulo específico (pág. 108, col. 2, última línea y pág. 109, col. 1, línea 1). Lo anterior refuerza el efecto inesperado de los hallazgos con respecto a la diferenciación espontánea hacia células grasas de las ASC cultivadas en pHPL al 2-20%”.

2.3.2.3. Expresión de marcadores de superficie en las células madre derivadas de tejido adiposo.

La sociedad recurrente argumenta que *“(...) Se encontraron diferencias en la presencia de tres marcadores de superficie: las ASC cultivadas en PL tenían niveles significativamente altos de CD73 (intensidad de fluorescencia media MF: PL 765±239 vs. FBS 50±12, $p<0,05$; Fig. 3a); CD90 (MF: PL 3,18011,065 vs. FBS 206189, $p<0,05$; Fig. 3b) y CD166 (MF: PL 164±76 vs. FBS 1714, $p<0,05$; Fig. 3c) (Naaijken BA et al., pág. 24, col. 2, líneas 4-9).*

La sociedad recurrente se refiere al documento Laitinen A. et al. y señala lo siguiente: *“(...) en el documento adjunto, las células estromales mesenquimales derivadas de médula ósea (BM-MS) cultivadas en medio suplementado con lisado de plaquetas fueron consistentemente positivas para el complejo HLA-DR; en contraste, las células*



Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

BM-MSC cultivadas en medio suplementado con FBS fueron HLA-DR negativo (Fig. 6) (Laitinen A. et al., pág. 901). A pesar de que este estudio utiliza células derivadas de médula ósea en lugar de células derivadas de tejido graso, los resultados reflejan que el FBS y el lisado de plaquetas inducen diferentes propiedades en las células cuando se utilizan como suplementos de crecimiento”.

2.3.2.4. Adhesión y migración en ausencia y presencia de estímulo de las células madre derivadas de tejido adiposo.

A continuación, la sociedad recurrente argumenta lo siguiente: “(...) Tal y como se muestra en la figura 1c del estudio citado, tanto las ASC cultivadas con FBS como las ASC cultivadas con lisado de plaquetas tienen capacidad para adherirse a células endoteliales, con una diferencia significativa luego de 60 min (FBS: $28.0 \pm 7.1\%$ vs. PL: $46.7 \pm 1.9\%$, $p < 0.05$) (pág. 124, col. 1, líneas 2-5).

Adicionalmente, comparando la migración Transwell, las ASC cultivadas con FBS mostraron una migración del $15,1 \pm 7,1\%$ en ausencia de estímulo y mostraron un aumento de solo 0,5 veces en presencia de estímulo. Por el contrario, las ASC cultivadas con lisado de plaquetas mostraron una migración del $5,6 \pm 5,1\%$ en ausencia de estímulo y mostraron un aumento significativo de cinco veces ($p < 0,001$) este valor en presencia de estímulo (Fig. 4). Además, el número de ASC cultivadas en lisado de plaquetas fue significativamente superior al número de ASC cultivadas en FBS en presencia de estímulo ($33,2 \pm 4,4$ vs. $22,3 \pm 8,4\%$, respectivamente; $p < 0,05$). (pág. 24, col. 2, líneas 11-22)”.

2.3.2.5. Inhibición de la proliferación linfocitaria por las células madre derivadas de tejido adiposo.

La sociedad recurrente asegura lo siguiente: “(...) es claro que las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC) mostraron un efecto inhibitor más fuerte de la proliferación de linfocitos, cuando estas células fueron cultivadas con lisado de plaquetas, con respecto a cualquier otra condición de cultivo (resumen, sección de resultados).

Por lo tanto, parece irrefutable que la persona versada en la materia al momento de cultivar ASC de acuerdo con los métodos divulgados en la presente solicitud concluiría que las ASC cultivadas con lisado de plaquetas, en comparación con las ASC cultivadas con FBS, no solamente tienen una mayor tasa de proliferación, sino que también difieren en otras propiedades”.

2.4. Selección del pasaje primario (P₀) y cantidad de células ASC requeridas para el implante.

En relación con la información disponible para la persona versada en la materia, la sociedad recurrente asegura lo siguiente: “(...) el Superintendente afirma que una persona normalmente versada en la materia habría considerado usar no sólo células en pase primario sino también a una densidad mayor o similar a la divulgada en los documentos D1 o D2. Asimismo, el Superintendente afirma que no se observa el efecto técnico del pasaje celular en los resultados del producto obtenido por el método reclamado.

La solicitante difiere respetuosamente con la línea de argumentos del Superintendente. Existe un límite en relación a la cantidad de grasa que puede ser usada para el aislamiento y cultivo de ASC. Entonces, como puede verse en la siguiente ecuación, el

Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

volumen de tejido graso requerido sería, en la mayoría de escenarios, equivalente al volumen de grasa requerido para un trasplante:

(...)

Adicionalmente, obtener un número suficiente de ASC, incluso luego del primer pase celular, no sería posible si se utiliza FBS en el medio de cultivo. Un ejemplo representativo se encuentra en un estudio clínico reciente (Qayyum et al., Stem Cells International, 2017), en el cual aproximadamente 100 ml de tejido adiposo dio como resultado $72.0 \pm 44.9 \times 10^6$ de ASC luego de expansión con dos pases celulares durante un período de 32 ± 14 días (media $\pm$ desviación estándar). Por lo tanto, incluso con un volumen de 600 ml de tejido graso para el aislamiento y cultivo de ASC, solo se obtendrían en promedio aproximadamente 430×10^6 de ASC, utilizando FBS y llevando a cabo dos pases celulares, lo cual es casi 28 veces menor a la cantidad de células necesarias para el procedimiento de trasplante mencionado anteriormente, sumado a una variación e impredecibilidad significativas.

En el documento D1, se describen resultados similares a los obtenidos en el estudio clínico citado, donde las ASC son cultivadas de acuerdo al método descrito en el ejemplo 1 (párrafo [0015]) luego de un proceso de 'subcultivo' y 'sembrado celular adicional', es decir, pase celular. Por lo tanto, contrario a la afirmación del Examinador, las células descritas en D1 en realidad no son necesariamente células de pase primario P0. En el ejemplo 2 (párrafos [0018] a [0021]), las células de 100 ml de tejido graso fueron cultivadas de acuerdo al método descrito en el ejemplo 1, por un total de 40 días (...).

Finalmente, frente al resultado del estudio de nivel inventivo la sociedad recurrente afirma que "(...) las enseñanzas contenidas en D1 y D2 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones 1 a 6 por cuanto los documentos D1 y D2, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el liporelleno con células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) expandidas in vivo de la presente invención.

En concreto se puede afirmar que el presente invento cuenta con nivel inventivo en la medida que se pueden encontrar los siguientes indicios de nivel inventivo:

- Efecto técnico sorprendente.*
- Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias".*

2.5. Concesiones extranjeras.

Por último, la sociedad recurrente señala que "(...) desea aprovechar la oportunidad para informarle al Señor Superintendente que la solicitud de patente EP3013379 correspondiente al caso europeo para este mismo caso, fue recientemente otorgado. Adjuntamos copia de la solicitud de patente, las reivindicaciones aceptadas para otorgamiento y la decisión de otorgamiento para la inmediata referencia del Superintendente.

Agradecemos que esta decisión sea tenida en cuenta en la evaluación de este caso en Colombia, teniendo en cuenta que los requisitos de patentabilidad se interpretan de manera similar en la Oficina de Patentes Europea y en la SIC, y en consecuencia, es viable que el Despacho decida a favor del solicitante tal y como se hizo en el caso europeo".

Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

El artículo 80 del Código de Procedimiento administrativo y de lo contencioso administrativo (CPACA) establece lo siguiente: “- *Decisión de los Recursos. Vencido el período probatorio, si a ello hubiere lugar, y sin necesidad de acto que así lo declare, deberá proferirse la decisión motivada que resuelva el recurso.*

La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

De la revisión del procedimiento adelantado en el presente caso se advierte lo siguiente:

3.1. Objeto, alcance y actuación administrativa.

Tal y como lo señala la recurrente el objeto de la invención consiste en un relleno para tejidos blandos (composición) que comprende células madre derivadas de tejido adiposo, expandidas (AT-MS) *ex vivo* e injertos de grasa, enriquecida con células madre derivadas de tejido adiposo expandidas *ex vivo* y su procedimiento de elaboración.

Respecto al trámite de la solicitud este Despacho verificó la actuación administrativa y encontró que en el estudio preliminar sobre la patentabilidad de la invención, comunicado mediante el Oficio N° 12095 del 16 de agosto de 2017 y en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 en el caso principal 16006769, esta Superintendencia (SIC) comunicó las objeciones en relación con el nivel inventivo de la materia reclamada en la reivindicación 1, considerando para ello el arte previo comprendido en los documentos D1 - CN102284084 - y D2 -DE102011121982-. En relación con el contenido de la reivindicación 2, la SIC indicó que correspondía a una exclusión a la patentabilidad, al reclamar materia tal y como se encuentra en la naturaleza y respecto a las reivindicaciones 3 a 6 indicó que correspondía a un método de tratamiento terapéutico.

A pesar de la respuesta aportada, subsistieron los impedimentos para la concesión y la patente de invención fue denegada para las reivindicaciones incluidas en el radicado bajo el N° 16-006769-00004-0000 del 18 de abril de 2016, mediante la Resolución N° 12132 del 22 de febrero de 2018, al considerar que la materia contenida en las reivindicaciones 1 a 2 carecía de nivel inventivo, en virtud de las enseñanzas de los documentos: D1 y D2 y además, las reivindicaciones 3 a 6 incluían materia exceptuada de patentabilidad, al caracterizar un método de tratamiento terapéutico.

3.2. Modificación al capítulo reivindicatorio.

En relación con el cumplimiento de los requisitos para la presentación de una modificación a una solicitud en trámite y específicamente, frente a la modificación del capítulo reivindicatorio propuesta por la sociedad recurrente, allegada con el radicado bajo el N° NC2018/0003731 del 06 de Abril de 2018, este Despacho la acepta teniendo en cuenta que se canceló la tasa correspondiente a la modificación voluntaria de acuerdo con el recibo N° 1825003 cancelado el 06 de abril de 2018, la modificación fue presentada durante el trámite administrativo adelantado en el caso de la solicitud y no constituye ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Ahora bien, en relación con la última conclusión según la cual, la materia reclamada no excede la divulgación inicial de la solicitud y por lo tanto, no constituye ampliación de la materia inicialmente divulgada en virtud de las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, es del caso señalar que se deriva del análisis comparativo realizado entre la materia divulgada en la solicitud parental N°16006769, la materia caracterizada en el

Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

capítulo reivindicatorio evaluado mediante la Resolución N° 12132 del 21 de febrero de 2018 y finalmente, el capítulo reivindicatorio presentado junto con el escrito del recurso de reposición de acuerdo con la modificación propuesta con el radicado bajo el N° NC2018/0003730. El análisis muestra que las modificaciones presentadas se limitan a excluir las reivindicaciones 4 a 6 y a modificar la reivindicación dependiente 3, por lo que el alcance de la materia ahora se circunscribe al contenido de las reivindicaciones 1 a 3, las que por demás, delimitan el objeto reclamado por lo que procede su aceptación al trámite.

En relación con el objeto caracterizado en el nuevo pliego reivindicatorio este Despacho encuentra que se define a lo largo de tres (3) reivindicaciones comprendidas en las categorías de producto y procedimiento, en donde la reivindicación 1 hace referencia a:

“Un método de fabricación de una composición que comprende células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) de cultivo primario (P0) expandidas ex vivo, mezcladas con tejido graso recolectado; donde el método comprende:

- *expandir ex vivo las ASC provenientes de una fracción vascular estromal (SVF) aislada en un medio de crecimiento que consiste en el medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) o el medio esencial mínimo alfa (α -MEM), penicilina-estreptomicina al 1-5 %, 1-5 UI/mL de heparina libre de conservantes y lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) al 2-20 %,*
- *recolectar dichas ASC en el pasaje primario (P0) y*
- *mezclar dichas ASC con el tejido graso recolectado en una relación de 20 x 10⁶ – 20 x 10⁷ ASC/mL de graso”.*

En tanto que las reivindicaciones 2 y 3 caracterizan un producto tipo composición, como se indica a continuación:

“Una composición que comprende células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) de cultivo primario (P0) expandidas ex vivo con tejido graso recolectado en una relación de al menos 20 x 10⁶ – 20 x 10⁷ ASC/mL de graso, donde dichas células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) de cultivo primario (P0) expandidas ex vivo se han cultivado en un medio de crecimiento que consiste en el medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) o el medio esencial mínimo alfa (α -MEM), penicilina-estreptomicina al 1-5 %, 1-5 UI/mL de heparina libre de conservantes y lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) al 2-20 % y se han recolectado en el pasaje primario (P0)”.

3.3. Análisis de Patentabilidad - Nivel inventivo.

3.3.1. Estado de la técnica

En primer lugar, se advierte que el documento D1 -CN102284084- revela un material inyectable para la restauración mamaria que comprende: a.) Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo del mismo paciente expandidas en un medio DMEM suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10% y b.) Tejido adiposo autólogo. Adicional a lo anterior, divulga su procedimiento de elaboración. Por lo que el documento D1 es un antecedente válido para afectar el nivel inventivo de la solicitud puesto que comparte una serie de características técnicas estructurales de la materia reclamada, pertenece al campo técnico de la solicitud -células madre derivadas de tejido adiposo para terapia celular- y además, es una forma alternativa de resolver el problema técnico.

Por su parte, el documento D2 -DE102011121982- divulga métodos de preparación de composiciones inyectables útiles para la reconstrucción o relleno de tejidos blandos que comprenden a.) células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo autólogas o alogénicas inducidas hacia diferenciación adipogénica expandidas en un medio DMEM o M199 y/o MCDB-201 libre de proteínas no humanas suplementadas suero sanguíneo humano al 1%, PBS, EFG y PDGF y b.) graso (Ej. 9). Por lo que el documento D2 también

Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

es un antecedente válido para afectar el nivel inventivo de la solicitud puesto que comparte múltiples las características técnicas estructurales de la materia reclamada; pertenece al mismo campo técnico de la solicitud -células madre derivadas de tejido adiposo para terapia celular- y resuelve el mismo problema técnico similar.

Sin embargo, este Despacho encuentra que la totalidad de las características técnicas esenciales de la invención no se ven anticipadas por la combinación de enseñanzas comprendidas en la pareja documental D1 y D2, toda vez que el documento D1 no revela:

- La suplementación del medio de cultivo DMEM con un lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) al 2-20 %.
- La recolección de las células ASC en el pasaje primario (P0) y
- La relación de la mezcla de las células ASC con el tejido graso recolectado de 20×10^6 – 20×10^7 ASC/mL de grasa.

Por su parte, el documento D2 no complementa las diferencias porque tampoco revela:

- La suplementación del medio de cultivo DMEM con un lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) al 2-20 %.
- La recolección de las células ASC en el pasaje primario (P0) y
- La relación de la mezcla de las células ASC con el tejido graso recolectado de 20×10^6 – 20×10^7 ASC/mL de grasa.

En conclusión, el estado de la técnica presentado en el examen de patentabilidad no resulta suficiente para afectar la patentabilidad de la solicitud, toda vez que no se evidencia la sugerencia o motivación razonable que le permita a la persona versada en la materia derivar las características técnicas esenciales del método reivindicado.

3.3.2. Efecto técnico.

3.3.2.1. De los artículos presentados en el escrito del recurso.

En cuanto a la información técnica publicada en los documentos presentados por la sociedad recurrente para probar el efecto técnico de su solicitud, este Despacho encuentra lo siguiente:

- El artículo de Castegnaro S. *et al* (2011) evalúa el efecto de la suplementación del medio DMEM con 10% suero fetal bovino (FBS), lisado de plaquetas humanas (hPL) y plasma humano pobre en plaquetas (hPPP,) sobre la proliferación y capacidad de diferenciación (adipocitos y osteocitos) de las células madre mesenquimales obtenidas a partir de tejido adiposo (AT-MCS).
- El artículo de Naaijken *et al*. (2012) revela el uso de las células estromales derivadas de tejido adiposo (AT-MS) expandidas en un medio DMEM suplementado con FBS 10% en la terapia celular, por ejemplo en el tratamiento de del infarto agudo del miocardio.
- El artículo de Laitinen *et al*. (2014) es un estudio que compara las células madre mesenquimales provenientes de médula ósea (BM-MS), expandidas en un medio de cultivo que comprende un medio D-MEM, penicilina 100 U/ml, 100 Ig/ml estreptomycin y heparina 40 IU/ml, suplementada con dos lisados de plaquetas (PL1 y PL2) y que utiliza como control el mismo medio suplementado con 10% de suero fetal bovino sin heparina, sin embargo es un documento publicado en una fecha posterior a la de prioridad reivindicada en la solicitud de patente bajo revisión del 23 de junio de 2013 – US61/839,578-, por lo tanto, no es procedente evaluar su contenido



Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

técnico ya que sus enseñanzas no resultan relevantes para efectos de determinar la patentabilidad de la solicitud.

- El artículo de Hemeda *et al.* (2014) hace una revisión de la suplementación con lisado de plaquetas humanas (hPL) y heparina en la expansión de células estromales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC), como alternativa a la suplementación con suero fetal bovino (FBS) puesto que esta última ha mostrado desventajas asociadas a que muchos de los componentes de la suplementación aún no se han definido, existe una alta variabilidad lote a lote, presentan alto contenido de endotoxinas y pueden provocar una respuesta inmunológica; en tanto que la suplementación con hPL ha demostrado soportar mejor el crecimiento de las células AT-MSC preservando su actividad inmunosupresora. Sin embargo, la suplementación con hPL también presenta algunas desventajas como: el tiempo reducido para el almacenamiento de los derivados sanguíneos debido a los efectos de la degradación, la necesidad de un agente anticoagulante (heparina) y mayor senescencia de las células obtenidas debido a su mayor velocidad de proliferación, lo que en apariencia favorece las aberraciones cromosómicas. Sin embargo es un documento publicado en una fecha posterior a la de prioridad reivindicada en la solicitud de patente bajo revisión del 23 de junio de 2013 – US61/839,578-, por lo tanto, no es procedente evaluar su contenido técnico ya que sus enseñanzas no resultan relevantes para efectos de determinar la patentabilidad de la solicitud.
- El artículo de Qayyum *et al.* (2017) es un documento publicado en una fecha posterior a la de prioridad reivindicada en la solicitud de patente bajo revisión del 23 de junio de 2013 – US61/839,578-, por lo tanto, no es procedente evaluar su contenido técnico ya que sus enseñanzas no resultan relevantes para efectos de determinar la patentabilidad de la solicitud.

Es decir, que aunque los cinco documentos aportados pertenecen al campo técnico particular de la solicitud, solo los artículos de Castegnaro S. *et al.* (2011) y Naaijken *et al.* (2012) fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada –fecha límite para determinar el estado de la técnica: 23 de junio de 2013, del documento US61/839,578 -, por lo que son los únicos comprendidos en el estado de la técnica cercano a la solicitud en estudio y sobre los cuales, esta instancia considera pertinente emitir un pronunciamiento.

Por otra parte, los anexos publicados con antelación a la prioridad, si bien demuestran algunas de las propiedades que diferencian a las ASC cultivadas en medios con lisado de plaquetas de las ASC cultivadas en medios con FBS, eventualmente podrían afectar los requisitos de patentabilidad.

3.3.2.2. Suplementación del medio de cultivo con lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL).

Frente al argumento de la recurrente según el cual, el estado de la técnica citado no anticipa la etapa de suplementación del medio de cultivo DMEM con un lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL), este Despacho advierte que le asiste razón a la sociedad recurrente ya que en efecto ésta es una diferencia técnica estructural entre la materia reclamada en la nueva reivindicación independiente 1 y el estado de la técnica citado, reconocido en el numeral 3.3.1.

Sin embargo, es oportuno aclarar que es parte del conocimiento de una persona de oficio normalmente versada en la materia que el efecto de la suplementación de un medio de cultivo artificial como DMEM con un lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) o

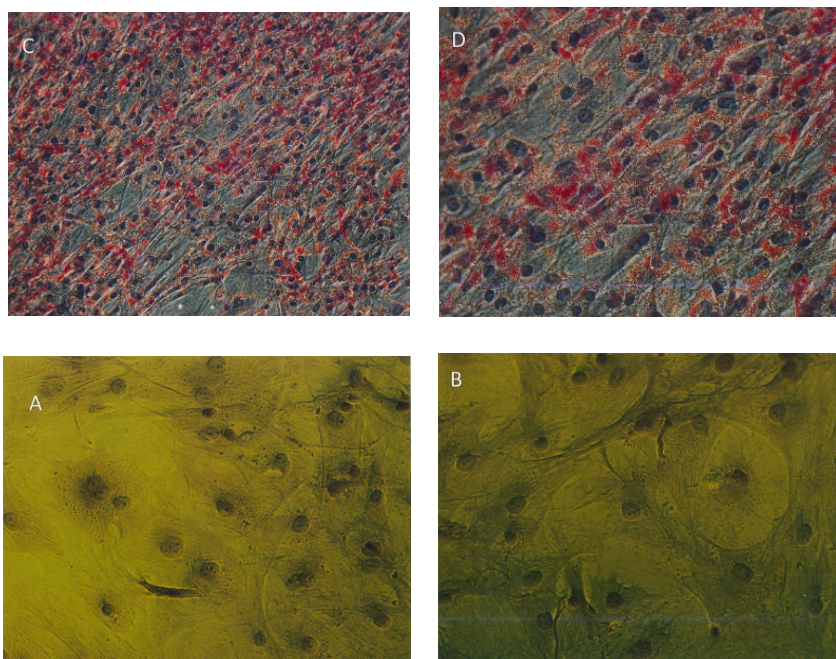


Ref. Expediente N° 16006769

con suero fetal bovino (FBS) consiste en proveer componentes esenciales para el crecimiento de células eucariotas tales como: hormonas, factores de crecimiento y enzimas, entre otros. Por lo que la composición cuali-cuantitativa y origen de la suplementación de medio determina el crecimiento de la célula, la expresión de las proteínas de superficie, su función (especificidad) y tropismo celular.

3.3.2.3. Morfología, tamaño, proliferación y diferenciación de las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC).

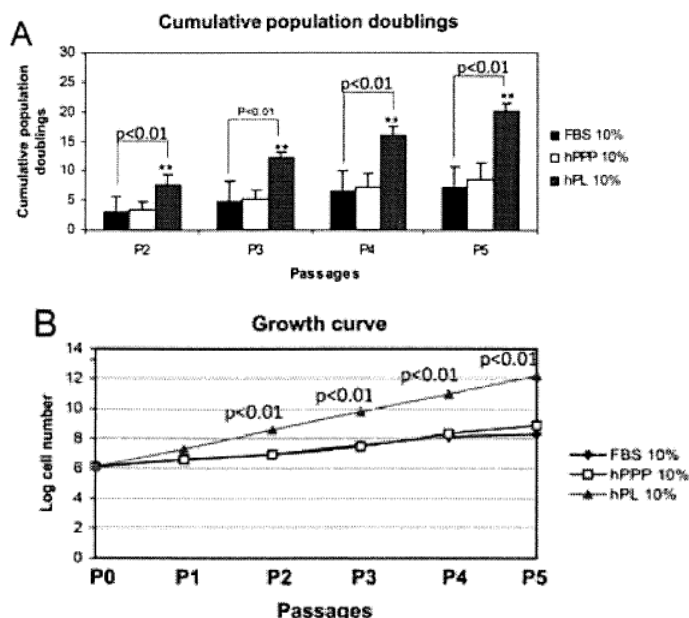
En relación con las pruebas técnicas allegadas junto con el escrito del recurso de reposición se advierte que, tal y como lo menciona la sociedad recurrente, la morfología de las AT-MSC expandidas utilizando pHPL al 2-20% (Figs. C y D) es significativamente distinta a la morfología de las AT-MSC expandidas utilizando FBS (Figs. A y B); toda vez que las células expandidas utilizando pHPL presentan un número mayor de vacuolas lipídicas que las células expandidas utilizando FBS (en ausencia de un estímulo adipogénico, coloración roja en las figuras A a D), lo que indica que la suplementación con pHPL incrementa la diferenciación de AT-MSC hacia adipocitos.



De lo anterior este Despacho encuentra que el efecto asociado a una diferencia técnica reconocida - suplementación con pHPL en el procedimiento reclamado-, no se logra derivar por el documento complementario citado en la Resolución impugnada. Es decir, el estado de la técnica citado no dirige la atención de la persona versada en la materia para que pueda derivar todos los elementos del método reivindicado.

Sin embargo, en relación con la morfología, tamaño, proliferación y diferenciación de las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC), el artículo de Castegnaro S. *et al.* (2011) sí revela el efecto de la suplementación con lisados de plaquetas reclamado al indicar que existe diferencia significativa en la proliferación celular entre las AT-MSC obtenidas con hPL (20 ± 2) respecto de las obtenidas con hPPP (8 ± 2) y FBS (6 ± 3), como se presenta en las figuras 1A y 1B del artículo, así.

Figura. 1A y 1B de Castegnaro S. *et al.* (2011)



Además, el documento revela que la diferenciación a adipocitos de la AT-MSC se ve influenciada directamente por los suplementos del medio de cultivo, específicamente que la suplementación con hPL genera un número mayor de adipocitos, frente a la suplementación con FBS y en el caso de la suplementación con hPPP - rara o ausencia de adipocitos- siendo esta situación inversa cuando se evalúa la generación de osteocitos con los mismos tres suplementos.

Asimismo, Naaijken *et al.* (2012) señala que existe un incremento de tres veces en la proliferación de las células madre mesenquimales, expandidas con lisado de plaquetas (PL-cultivadas), respecto a las células expandidas con suero fetal bovino (FBS-cultivadas) y además que las células expandidas con lisado de plaquetas son en promedio un 25% más pequeñas. Respecto a la migración, el documento señala que las células PL-cultivadas presentan una migración significativamente mayor y una capacidad similar de diferenciación a cardiomiocitos que las células FBS-cultivadas.

De lo anterior este Despacho concluye que es posible derivar los efectos técnicos sobre la morfología, tamaño, proliferación y diferenciación de las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC) descritos para la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de los artículos aportados por la sociedad recurrente, en particular de Castegnaro S. *et al.* (2011) y/o Naaijken *et al.* (2012) y en consecuencia las enseñanzas de estos documentos resultan ser más precisas para evaluar el requisito de nivel inventivo de la solicitud, que el estado de la técnica presentado en el examen de patentabilidad, conforme a la Resolución impugnada.

Y en vista de la modificación allegada junto al recurso de reposición, es del caso regresar el expediente a la etapa de examen, con el fin de que se evalúe la pertinencia de los precitados antecedentes.

3.3.2.4. Expresión de marcadores de superficie en las células madre derivadas de tejido adiposo.

Respecto de la expresión de proteínas de superficie (CD₄₄, CD₉₀ y CD₁₀₅) en las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC), en la publicación de Castegnaro S. *et al.* (2011) se muestra que no existe una diferencia significativa entre los

Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

marcadores moleculares de las células expandidas, lo que confirma la obtención de las células madre mesenquimales a través de los tres procedimientos de obtención (Tabla 1).

Tabla 1 de Castegnaro S. et al (2011)

Antibodies	FBS (%) n=7		hPPP (%) n=7		hPL (%) n=7	
	P0	P5	P0	P5	P0	P5
CD45-/CD105+	86 ±8	nd	92 ±8	nd	92 ±7	nd
CD45-/CD105+/ALDH ⁺	18 ±10	12 ±6	30 ±18	21 ±17	23 ±9	19 ±7
CD45-/CD105+/CD90+	84 ±10	82 ±3	91 ±8	92 ±7	87 ±9	90 ±8
CD45-/CD105+/CD44+	85 ±11	80 ±4	90 ±10	95 ±5	91 ±9	88 ±4
CD45	3 ±1	0	3 ±1	0	2 ±1	0
CD31	1	0	1	0	2	0

Es decir, que contrario a lo argumento por la sociedad recurrente, los procedimientos de obtención de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC) que emplean los tres tipos de suplementación resultan satisfactorios para la obtención de estas células y no presentan diferencias significativas en la expresión de las proteínas de superficie características de células madre.

3.3.2.5. Adhesión y migración en ausencia y presencia de estímulo de las células madre derivadas de tejido adiposo.

Respecto de la adhesión y migración en ausencia y presencia de estímulo de las células madre derivadas de tejido adiposo, el artículo de Naaijken *et al.* (2012) advierte que la suplementación con suero fetal bovino (FBS) en la expansión de células AT-MSC presenta múltiples problemas dentro de los que se incluyen: una alta variabilidad lote a lote, transmisión de patógenos y el desarrollo de anticuerpos reactivos en la persona que recibe la terapia, por lo que sugiere la suplementación con lisados de plaquetas, como lo plantea la solicitud en estudio, con lo cual, el documento se convierte en antecedente.

3.3.2.6. Inhibición de la proliferación linfocitaria por las células madre derivadas de tejido adiposo.

Respecto de la actividad inmunosupresora de linfocitos de las AT-MSC, que fuera argumentada por la sociedad recurrente, este Despacho advierte que el documento de Castegnaro S. *et al.* (2011) señala que el cocultivo de AT-MSC-células T induce una supresión en la proliferación de los linfocitos, la cual, es proporcional a la relación entre las células AT-MSC y células T, siempre y cuando las células estén en contacto directo. Por lo que contrario a lo argumentado, el estudio no es una prueba técnica de un efecto inhibidor más fuerte de la proliferación de linfocitos, asociable a que células fueron cultivadas con lisado de plaquetas, puesto que el efecto está asociado al cocultivo de AT-MSC-células T, sin importar el procedimiento de obtención de la células AT-MSC.

3.3.2.7. Selección del pasaje primario (P0) y cantidad de células ASC requeridas para el implante.

Una vez revisada la información tecnológica consignada en el estado de la técnica que fuera citado en la Resolución impugnada se advierte que no existe sugerencia o motivación razonable para seleccionar las células AT-MSC en el pasaje P₀, por lo que le asiste razón a la recurrente cuando argumenta que esta característica es una diferencia



Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

técnica adicional entre la materia reclamada y la materia divulgada en los documentos D1 y D2 –tal y como fue reconocida en el numeral 3.3.1-. Sin embargo, es oportuno señalar que esta selección del pasaje P₀ resulta obvia para la persona normalmente versada en la materia puesto que las células AT-MSC expandidas con lisados de plaquetas presentan mayor velocidad de proliferación - tres veces más - que las células expandidas con suero fetal bovino, por lo que se requiere un menor tiempo para obtener una misma densidad celular y por otra parte, un número menor de pasajes en las células AT-MSC disminuye el riesgo de que se presenten aberraciones cromosómicas.

En conclusión, ninguna de los documentos citados en la Resolución constituye evidencia técnica suficiente que permita derivar las características de la materia reivindicada, empero, los anexos técnicos allegados en el recurso evidencian que todo lo contrario a lo que manifiesta la recurrente, es decir, no demuestran que se supera un prejuicio técnico y además, los artículos eventualmente podrían ser considerados el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada, dadas las precisiones técnicas incorporadas en la modificación que se allega con el recurso. En consecuencia, este Despacho encuentra necesario revocar la decisión y en su lugar, remitir el expediente a la etapa procedimental correspondiente.

3.4. Concesiones extranjeras.

Frente a las concesiones extranjeras mencionadas por la sociedad recurrente, cabe indicar que en materia de patentes imperan los principios de territorialidad, autonomía e independencia, de manera que cada país es autónomo al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, debido a que lo hace con base en sus propios análisis y exámenes de patentabilidad, las circunstancias del caso y, la normativa aplicable.

Al respecto, vale la pena traer a colación lo que sobre el particular sostuvo Consejo de Estado en sentencia proferida el 4 de julio 2013¹, acogiendo lo señalado por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la interpretación prejudicial que emitiera dentro del proceso 85-IP-2011.

El Honorable Consejo señaló lo siguiente:

“Finalmente, respecto al otorgamiento de patentes por parte de las Oficinas Americana y Europea de Patentes, encuentra la Sala que ello no tiene incidencia en la decisión que deba tomar la Autoridad Nacional, ya que los países miembros de la Comunidad Andina adoptaron un sistema de patentes autónomo e independiente que solo se subsumen a la normatividad comunitaria”.

Por su parte, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en el citado proceso 85-IP-2011, manifestó sobre el tema lo siguiente:

“PRINCIPIO DE INDEPENDENCIA EN RELACIÓN CON EL ESTUDIO DE PATENTABILIDAD QUE REALIZAN OTRAS OFICINAS DE PATENTES.

La Superintendencia de Industria y Comercio argumentó que respecto de las patentes concedidas en otros países para la misma invención, es importante advertir que cada país es autónomo en este aspecto. Por lo tanto, es adecuado referirse al principio de independencia en relación con el estudio de patentabilidad que realizan otras oficinas de patentes.

¹ CONSEJO DE ESTADO, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Ref: Expediente núm. 2006-00131-00. Acción: Nulidad y Restablecimiento del Derecho. Actora: HOECHST SCHERING AGREVO GMBH.

Resolución N° 42207

Ref. Expediente N° 16006769

El sistema de otorgamiento de patentes que se adoptó en la Comunidad Andina, se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las oficinas competentes en cada País Miembro. El Capítulo I de la Decisión 344, denominado «De las Patentes de Invención», regula el procedimiento para la obtención de una patente e instaura en cabeza de las oficinas nacionales competentes el trámite del procedimiento y del respectivo examen de patentabilidad.

Dicha autonomía se manifiesta, tanto en relación con decisiones emanadas de otras oficinas de patentes (principio de independencia), como en relación con sus propias decisiones.

Que se haya obtenido una patente de invención en un País Miembro, no significa que indefectiblemente se deba conceder dicha patente de invención en otro País Miembro, así como si se ha negado la solicitud de patente de invención en un País Miembro se deba negar igualmente en otro.

Asimismo, que se haya obtenido una patente de invención en un país externo a la Comunidad Andina, no significa que las oficinas competentes de los Países Miembros deban otorgar axiomáticamente dicha patente. Siempre se debe adelantar el trámite respectivo ante la oficina de patentes respectiva, para que decida lo pertinente después del correspondiente análisis de patentabilidad.

Si bien en muchos casos se pueden utilizar antecedentes similares como soportes argumentativos a la solicitud de patente, lo cierto es que cada examen de patentabilidad es completamente independiente (...)»².

De manera que una concesión de derechos emitida por la oficina europea de patentes no vincula la decisión de la Superintendencia de Industria y Comercio en relación con la patentabilidad de la materia reivindicada en la solicitud de patente de invención bajo revisión, lo anterior teniendo en cuenta que el ordenamiento jurídico sobre propiedad industrial comprendido en la Decisión 486 es autónomo e independiente. Y por otra parte, no existe identidad técnica entre los pliegos reivindicatorios evaluados porque el protegido por la oficina europea comprende además reivindicaciones relativas al procedimiento cosmético a lo largo de las cláusulas 4 a 7, en tanto que en Colombia solo existen tres reivindicaciones.

Finalmente, es del caso señalar que el estado de la técnica citado no resulta suficiente para asegurar que la materia se deriva de forma evidente, puesto que no logra anticipar tres características técnicas estructurales de la materia definida en la reivindicación independiente. Además, a estas diferencias técnicas se atribuyen una serie de efectos técnicos que resulta del caso evaluar, por lo que resulta procedente revocar el acto administrativo impugnado y en su lugar remitir el expediente a la etapa de estudio de fondo, con el fin de que se considere la relevancia de los anexos técnicos.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución N° 12132 del 22 de febrero de 2018, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Enviar el expediente a la etapa procedimental correspondiente, para que se disponga lo relacionado con la práctica de un nuevo estudio de patentabilidad,

² TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Proceso 85-IP-2011.

Resolución N° 42207

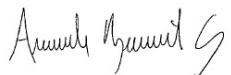
Ref. Expediente N° 16006769

esto de acuerdo con lo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y hacer el correspondiente traslado al solicitante, teniendo en cuenta el capítulo reivindicatorio incluido en el radicado bajo el N° NC2018/0003731 del 06 de Abril de 2018.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad STEMFORM APS., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la etapa de revisión.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 3 de septiembre de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2019.09.03
17:00:57 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

