

Doctora

EDNA MARCELA RAMIREZ OROZCO

Directora Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 526 0350

Tel +57 1 805 1166

Cel +57 320 334 0887

<http://www.tobos.com.co>

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. 16-006769
Solicitante: Stemform APS
Título: “Liporelleno con células madre derivadas de tejido adiposo
expandidas ex vivo para el relleno mamario cosmético o para el relleno
y/o rejuvenecimiento facial”

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO CORREO ELECTRÓNICO OFICIO NO. 2542

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad Stemform APS, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de prórroga.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. Reivindicaciones – Concisión

1.2.1. El Examinador señala que la reivindicación 2 no es concisa puesto que, a pesar de reclamar “una composición”, esta se encuentra caracterizada en función de las condiciones bajo las cuales se obtienen las células madre derivadas de tejido adiposo, las cuales fueron reclamadas en la reivindicación 1. Por lo tanto, el Examinador considera que la reivindicación 2 es repetitiva.

1.2.2. La Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la SIC, menciona lo siguiente con respecto a los productos definidos por su proceso de fabricación:

“Las reivindicaciones de productos definidas en términos de un proceso de fabricación son admisibles, solamente si los productos como tales cumplen los requisitos de patentabilidad, es decir, cuando son nuevos e inventivos, y cuando no se pueden definir por sus características estructurales”¹.

Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante desea insistir en la reivindicación 2, por cuanto es una reivindicación independiente que busca proteger la composición obtenida mediante el método reclamado en la reivindicación 1. Adicionalmente, dicha composición se define mediante la relación de proporción entre sus componentes, es decir, células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) de cultivo primario (P0) expandidas ex vivo y tejido graso, en una relación entre 20 x 10⁶ – 20 x 10⁷ ASC/ml de grasa.

Asimismo, dicha composición es nueva e inventiva, por cuanto una composición con estas características para ser usada como un agente de relleno mamario, un agente de relleno facial, relleno mamario cosmético, o para relleno facial cosmético, no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

2.1. El Examinador informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, concluyó que la novedad de las reivindicaciones 1 a 3 se encuentra afectada por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CN102284084	Injectable Breast Restoration Materials, their Preparation and their Use	21/diciembre/2011
D3	Naaijken. Cell and Tissue Research	Human platelet lysate as a fetal bovine serum substitute improves human adipose-derived stromal cell culture for future cardiac repair applications	07/marzo/2012

2.2. En cuanto a la reivindicación 1, el Examinador considera que:

“El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1, porque este documento divulga un proceso para obtener una composición con células madre de adipocitos que comprende cultivar células madre de tejido adiposo en un medio DMEM + 10%de suero fetal bovino (FBS), recolectar las células obtenidas y mezclar dichas células con partículas de grasa autólogas, donde la concentración es de 106 - 108 células en 100ml (Abstract; reiv. 1 a 3; párr. [0007] – [0008], [0015], [0016] y [0019]).

La diferencia entre el proceso reclamado en la solicitud con respecto al proceso divulgado en el documento D1, consiste en que el proceso de la solicitud refiere que el medio de cultivo de las células madre de adipocitos contiene penicilina, estreptomicina, heparina y lisado de plaquetas. El efecto técnico asociado a esta diferencia corresponde a la obtención de dichas células madre de tejido adiposo con mejor índice de diferenciación y proliferación.

(...)

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 81.

Sin embargo, el documento D3 divulga un proceso para obtener células madre de adipocitos, en donde las células obtenidas de la fracción estromal vascular se cultivan en un medio que consiste en el medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), que contiene penicilina 100UI/ml, estreptomicina 100µg/ml, 10UI/ml de heparina y lisado de plaquetas, en donde la inclusión de este medio de cultivo, particularmente la inclusión de lisado de plaquetas permite mayor expresión de marcadores de superficie (mejorando la diferenciación de dicha células), mejor tamaño promedio y mejor proliferación de las mismas (Pág. 121, col. izq., ACS culture y Attachment assay to tissue culture plastic; pág. 123, col. izq., Attachment to endothelial cells; pág. 124 y 125, fig. 2 y tabla 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a modificar el medio de cultivo para el crecimiento de células madre de adipocitos del documento D1, incluyendo en dicho medio de cultivo agentes como penicilina, estreptomicina, heparina y lisado de plaquetas según lo sugiere el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

2.3. Con respecto a las reivindicaciones dependientes 2 y 3, el Examinador considera que estas reivindicaciones no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual no tienen nivel inventivo.

3. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

3.1. El nivel inventivo de una solicitud se define en la Decisión 486 como:

“Artículo 18. Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

3.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

"2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- Superación de un prejuicio técnico (...).*
- Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- Efecto técnico sorprendente.*
- Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias (...).”².*

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 135.

Precisamente, las enseñanzas contenidas en D1 y D3 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto dichos documentos, a pesar de que se refieren a una invención relacionada con la presente solicitud, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el método y la composición de células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) mezcladas con tejido graso recolectado descritos en la presente solicitud.

3.3. El uso de lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) en lugar de suero fetal bovino (FBS) descrito por el inventor en el estudio de Kølle et al. (Lancet 2013, Volumen 382, páginas 1113 - 1120) muestra resultados contrarios a múltiples reportes en la literatura, por lo cual fue inesperado tener éxito en el uso de pHPL para el cultivo de células adiposas de acuerdo con la presente invención. En 2007, Schallmoser et al. demostraron que el lisado humano de plaquetas podía reemplazar el FBS para el cultivo de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BM-MS) (Transfusion, Volumen 47, páginas 1436-1446). Sin embargo, mientras que el lisado de plaquetas funcionó para las células BM-MS, Kocaoemer et al. demostraron que para células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MS o ASC) el suero AB humano y el plasma rico en plaquetas activado por trombina (tPRP) eran mejores alternativas al suero fetal de ternera (FCS). De hecho, el lisado de plaquetas se omitió en sus experimentos: “El lisado de plaquetas no se consideraba una alternativa al FCS porque, aunque proporcionaba un efecto proliferativo comparable, el manejo era significativamente más difícil. No fue posible purificar el sobrenadante rico en factor plaquetario de las membranas plaquetarias que formaron grandes agregados y se adhirieron a las superficies de las células AT-MS. Al mismo tiempo, la centrifugación a una tasa de g alta de para limpiar las membranas resultó en un efecto proliferativo disminuido” (página 1273, subrayado fuera de línea). Esto ha sido comentado y considerado también por Bieback et al. en 2010, en donde se comparó FBS con suero humano y tPRP, pero no lisado de plaquetas PL (Tissue Engineering. Volumen 16(11), páginas 3467-3484). Por lo tanto, a partir de la literatura disponible, una persona normalmente versada en la materia no habría esperado tener éxito al sustituir el FBS por lisado de plaquetas, o que tal sustitución pudiera proporcionar las diferencias morfológicas y funcionales superiores entre las ASC al ser usadas para injertos grasos.

3.4. Adicionalmente, como se menciona en el estudio 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).

Asimismo, en concordancia con los hallazgos de Castegnaro S. et al., Lange et al. demostraron en 2007 (Cell Physiology, Volumen 213, páginas 18-26) que el uso de lisado de plaquetas en lugar de suero fetal de ternera (FCS) disminuyó la acumulación de lípidos en células BM-MS humanas estimuladas adipogénicamente. Estos hallazgos fueron soportados posteriormente por el mismo grupo en 2012, en donde reportaron que las BM-MS cultivadas con lisado de plaquetas presentaron una expresión marcadamente disminuida de reguladores maestros de adipogénesis y marcadores de diferenciación,

tanto antes como después de la inducción de diferenciación de adipocitos, reflejando un potencial disminuido para diferenciarse en adipocitos (Experimental Cell Research, Volumen 318(18), páginas 2284-2296).

Por lo tanto, la anterior evidencia que los hallazgos descritos anteriormente con respecto a la diferenciación espontánea hacia células adiposas de las células ASC cultivadas en pHPL al 2 a 20%, en lugar de FBS, son en efecto sorprendentes e inesperadas.

3.5. Con respecto a las enseñanzas de D3, es importante resaltar que el estudio mostró resultados que soportan el uso de lisado de plaquetas (PL) para cultivar ASC, específicamente para su uso intravenoso y para reparación de tejido cardíaco, ya que menciona que *“cultivar ASC en un medio suplementado con PL tuvo múltiples efectos favorables en características in vitro que serán importantes cuando las ASC se usen para aplicaciones de reparación cardíaca”* (página 125, columna 2, línea 7) y *“Ya que estamos interesados en la aplicación intravenosa de ASC luego de infarto de miocardio, es importante que las células permanezcan lo más pequeñas posible durante la expansión in vitro”* (página 126, columna 2, línea 5 desde el final).

Además de una tasa de proliferación incrementada, los autores demostraron una expresión incrementada de algunos marcadores de superficie (CD73, CD90, y CD166), los cuales se describen como mediadores de la adhesión y migración de células, por ejemplo, en la migración transendotelial de leucocitos (página 127, columna 2, línea 23), y no como mediadores para mejorar el potencial de diferenciación de dichas células. Adicionalmente, se demostró que las células ASC cultivadas en PL tenían un menor tamaño, mayor adhesión a las células endoteliales y un mayor potencial de migración. Todos estos factores pueden ser importantes para la administración intravenosa de ASC, destinadas a albergar tejido inflamado como en el caso de un infarto de miocardio, puesto que se menciona que otra de las desventajas de cultivar ASC en medio suplementado con FBS es que aumenta el tamaño de la célula, lo que puede provocar la obstrucción de los capilares pequeños cuando se inyecta por vía intravenosa (página 120, columna 1, línea 4 desde la parte inferior). Adicionalmente, D3 menciona que *“después de la inyección intravenosa de ASC, las ASC deben unirse a las células endoteliales antes de la extravasación”*(página 123, columna 1, línea 2 desde abajo) y *“Cuando se inyecta ASC por vía intravenosa, deberían poder adherirse al endotelio lesionado”* (página 125, col.2, línea 5 desde abajo)).

En claro contraste, para el injerto de grasa, las ASC se inyectan por vía subcutánea. Por lo tanto, un tamaño celular más pequeño no es una ventaja *per se*, y puede esperarse que un aumento de la unión endotelial y la capacidad de migración desfavorezcan el efecto que desea lograrse con el injerto. En consecuencia, a partir de las observaciones de D3 no sería obvio reemplazar FBS con PL para el cultivo de ASC para el injerto de grasa.

3.6. Además de la característica anteriormente mencionada con respecto a la diferenciación espontánea hacia adipocitos, las siguientes características distintivas del injerto removido luego de cuatro

meses se describen en Kølle et al. (Lancet, Volumen 382, páginas 1113-1120). Cuando se examinó histológicamente el injerto, este mostró significativamente más tejido adiposo, menos tejido necrótico y menos tejido fibroso existente. Asimismo, sorprendentemente, se describe un aumento en el tejido conectivo recién formado en los injertos de grasa enriquecidos con ASC en comparación con los injertos de control (Lancet, Volumen 382, páginas 1113 – 1120, figuras 3b y 5b). Se considera que esta característica es de gran importancia para la retención sostenida del injerto y especialmente para la firmeza del injerto final y, de acuerdo con el conocimiento de la solicitante, esto no ha descrito anteriormente.

Para el enriquecimiento del injerto con 20×10^6 - 20×10^7 de ASCs/ml, recolectadas en el pasaje primario, se aplica lo siguiente: primero, la concentración de ASC es $20 - 20 \times 10^6$ más alta que la concentración descrita D1. De acuerdo con el conocimiento del solicitante, no se había utilizado antes ASC en el pasaje primario para ninguna aplicación clínica. Además, ni en D1 ni en D3 se menciona el uso de células en el pasaje primario. De igual manera, D3 aborda principalmente el uso para la reparación cardíaca por administración intravenosa y no menciona el uso en injertos de grasa.

3.7. El documento D1 describe que, en dos pacientes, el injerto de grasa a los senos resultó en un volumen residual promedio del 67% luego de seis meses de la inyección de 50 a 150 ml de tejido graso (párrafos [0021] y [0026]). Sin embargo, este documento no menciona que hubiese un grupo de control y tampoco proporciona información acerca de los cambios de peso durante dichos seis meses, lo cual podría haber inducido los cambios reportados.

Adicionalmente, la grasa fue inyectada como pequeñas gotas dispersadas a través del tejido mamario, es decir, se realizó un injerto estructural de grasa con el fin de mejorar la nutrición hacia el tejido graso injertado (párrafos [0021] y [0026]). En contraste, la solicitante obtuvo un volumen residual del 80% con respecto al volumen inyectado inicialmente, para injertos enriquecidos con células ASC, incluso cuando dichos injertos fueron inyectados en estado de bolo. El volumen residual de 80% debe considerarse en comparación con los injertos de tejido graso no enriquecidos, objeto del estudio de prueba de conceptos citado en los ejemplos del capítulo descriptivo de la presente solicitud (página 11, líneas 14 a 21), para los cuales se reportó un volumen residual del 16% del volumen inyectado inicialmente bajo condiciones idénticas a las descritas en la presente invención (Lancet, Volumen 382, páginas 1113 – 1120). Estos resultados enfatizan el efecto significativo del enriquecimiento con células ASC cultivadas de conformidad con la presente invención.

Cabe resaltar que el estado de bolo se considera como un estado indeseable o como “el peor de los casos” para la supervivencia de injertos de tejido graso, como puede observarse en los resultados de Kølle et al., en donde se menciona que los injertos de grasa se inyectaron como bolos grandes de 30 ml (Lancet, Volumen 382, páginas 1113 - 1119).

La solicitante señala que inyectar sólo 50 a 150 ml de grasa a los senos es un volumen muy pequeño, lo

cual significa que se esperaba obtener una supervivencia relativamente buena del injerto, pues el cirujano puede distribuir el injerto en alícuotas muy pequeñas en el tejido mamario vascularizado existente, asegurando así la entrega/difusión de nutrientes a las células adiposas, al incrementar el área superficial del injerto y al mantener el diámetro de las alícuotas de injerto por debajo de 3 mm (Carpaneda CA, Ribeiro M.T; Aesthetic Plast Surg, 1994, p 17 – 19).

3.8. Teniendo en cuenta lo anterior, el lisado de plaquetas no es una opción obvia para cultivar ASC para injertos de grasa autóloga puesto que:

a) En el momento en que se desarrolló la invención, e incluso varios años después, el FBS era el medio estándar para el cultivo celular empleado para casi todos los estudios in vitro e in vivo en células madre mesenquimales de cualquier origen, incluido el tejido adiposo, y además el FBS estaba disponible fácilmente a nivel comercial.

b) Todos los estudios previos sobre el injerto de grasa, es decir, por inyección subcutánea, se realizaron mediante el uso de FBS.

c) Algunos investigadores demostraron que el lisado de plaquetas en comparación con otras alternativas humanas no era eficiente para cultivar ASC.

d) Algunos estudios demostraron un potencial disminuido en MSC cultivadas en lisado de plaquetas (derivadas de médula ósea o adiposa) para diferenciarse en adipocitos (células grasas maduras). Esta última característica es esencial para la presente invención, ya que se cree que las ASC, las cuales son más resistentes a la baja tensión de oxígeno que los adipocitos, sobreviven mejor al procedimiento de trasplante de grasa y, por lo tanto, se diferencian en nuevos adipocitos. De esta forma, se supera la alta muerte inducida por la hipoxia de las células grasas, conocida por una persona normalmente versada en la materia.

e) Se demostró que las ASC cultivadas en lisado de plaquetas tienen una mejor unión a las células endoteliales, así como la capacidad de migración, lo que puede entorpecer el efecto que se desea lograr con el injerto de grasa.

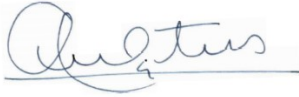
f) No se disponía de un lisado de plaquetas a nivel comercial en el momento del desarrollo de la invención, por lo cual, este tuvo que ser producido internamente y de acuerdo con las regulaciones BPM (Buenas Prácticas de Manufactura). En este aspecto, otras alternativas humanas, como el suero humano, habrían sido más fáciles de obtener y además habrían demostrado ser eficientes para el cultivo de ASC.

3.9. Teniendo en cuenta que, contrario a lo afirmado por el Examinador, una persona normalmente versada en la materia no habría obtenido de manera obvia la composición de ASC de cultivo primario (P0) expandidas ex vivo con tejido graso recolectado en una relación de al menos 20×10^6 – 20×10^7 ASC/mL

de grasa, a partir de las enseñanzas de D1 y D3. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 3 cuentan con nivel inventivo frente a los documentos D1 y D3.

4. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS
C.C. 52.223.325 de Bogotá
T.P. 148648

0605410co_memorialrespuestaexamen_250620