

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

Señor(a)
CELLRESEARCH CORPORATION PTE. LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO PARA AISLAR CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES A PARTIR DE MEMBRANA AMNIÓTICA DE CORDÓN UMBILICAL UTILIZANDO UN MEDIO DE CULTIVO CELULAR”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/SG2017/050500

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de octubre de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/404,582 5 de octubre de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 60 del radicado N° NC2019/0002569 del 19 de marzo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un método que permita aislar una población de células madre mesenquimales humanas (MSC) de revestimiento de cordón que sea altamente homogéneo y, por consiguiente, se pueda utilizar para pruebas clínicas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para aislar una población de células madre mesenquimales de la membrana amniótica de cordón umbilical y una población altamente homogénea de células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical.

2. No es una invención (Art. 15 Decisión 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 33 a 36 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que, reclaman una población de células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical. Por lo tanto, dicha materia corresponde a material biológico aislado.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 31, 32, 59 y 60 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que, la reivindicación 31 se refiere a “(...) *comprende además conservar las células progenitoras/madre aisladas para uso posterior*”, lo cual hace alusión al uso de las células progenitoras/madre, por ende, la reivindicación dependiente 32 también relaciona dicho uso. Ahora bien, las reivindicaciones 59 y 60 en el preámbulo



Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

reclaman “El uso de un medio de cultivo (...)”, lo cual no es patentable, dado que, caracterizan el medio de cultivo únicamente por su uso.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El objeto de las reivindicaciones 2 a 8, 11, 12, 19, 28 a 30, 43, 46 a 52, 55 y 58 no es claro porque menciona el término “aproximadamente”, lo cual es impreciso. Se sugiere al solicitante eliminar el término “aproximadamente” y reivindicar valores exactos según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 38 no es claro ni tiene sustento porque menciona “se adapta para aplicación sistémica o tópica”, lo cual no corresponde a una característica técnica de la composición. Se sugiere al solicitante caracterizar la composición por los componentes según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 44 no es claro porque reclama un medio de cultivo celular obtenido por el método de producción. Se le recuerda al solicitante que el medio de cultivo debe caracterizarse por sus características técnicas estructurales y no por el proceso de producción. Por lo anterior, se sugiere al solicitante reclamar el medio de cultivo por los componentes y proporciones de los mismos.

5. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones del INSTITUTO DISTRITAL DE CIENCIA, BIOTECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD - IDCBIS.

El opositor argumenta que “El Artículo 15 b) de la Decisión 486 establece que no se considerarán invenciones el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural.

Por lo anterior, las Reivindicaciones 27 a 36, dirigidas a células madre mesenquimales corresponden a materia existente en la naturaleza, ya que el hecho de que se describan como células aisladas no implica una modificación estructural de las mismas, y por lo tanto corresponden a materia tal y como se encuentra en la naturaleza, la cual está excluida de patentabilidad”.

Por otra parte, el opositor menciona “La Decisión 486, Artículo 30, establece en cuanto a las reivindicaciones:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

- Las Reivindicaciones 1 a 11 carecen de claridad, concisión y soporte puesto que se refieren a un método de aislamiento/cultivo de células que no está definido de acuerdo con sus etapas y condiciones en que se realiza, sino por el medio de cultivo que se utiliza.

- Las Reivindicaciones 28 a 30 reclaman un método definido por la población de células que se obtiene, es decir pretenden definir el método por el resultado obtenido.

- Las Reivindicaciones 28 a 34 contienen términos imprecisos que no permiten determinar el alcance de la protección tales como “al menos”, “aproximadamente”, “o más”.



Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

- Adicionalmente las reivindicaciones se refieren a porcentajes de células madre que expresan marcadores, lo cual no es limitativo.
- Las Reivindicaciones 33 a 35 se refieren a células madre mesenquimales que no están definidas estructuralmente sino en términos de los marcadores que expresan o de los que carecen de expresión, es decir, mediante resultados a alcanzar.
- Por otra parte, la solicitud pretende protección para modalidades que no se encuentran soportadas en la descripción ni en los ejemplos, tales como composiciones farmacéuticas que comprenden las células de la invención sin especificar los componentes o las proporciones de los mismos.”

Ahora bien, con respecto al Nivel Inventivo el opositor relaciona los siguientes documentos:

Ítem	Autor	Título	Fecha de publicación
D1 ¹	Jin Jin H et al	Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue, and Umbilical Cord Blood as Sources of Cell Therapy Hanging basket assembly for freezer	03/09/2013
D2 ²	Salehinejad P et al	Comparison of different methods for the isolation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord Wharton's jelly	25/01/2012
D3 ³	Ping Chee et al	Enhanced ex vivo expansion of adult mesenchymal stem cells by fetal mesenchymal stem cell ECM	21/02/2014
D4 ⁴	Pirjali T et al	Isolation and Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Umbilical Cord Wharton's Jelly and Amniotic Membrane	
D5 ⁵	Zhao G et al	Large-scale expansion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on gelatin microbeads, with retention of self-renewal and multipotency characteristics and the capacity for enhancing skin wound healing	19/03/2015
D6 ⁶	Caplan A	Mesenchymal Stem Cells	17/01/91
D7 ⁷	DiMarino A et al	Mesenchymal stem cells in tissue repair	04/09/2013
D8 ⁸	Xi J et al	Mesenchymal stem cells in tissue repairing and regeneration: Progress and future	06/2013
D9 ⁹	Bianco P et al	Mesenchymal Stem Cells: Revisiting History, Concepts, and Assays	10/04/2009
D10 ¹⁰	Dominici M et al	Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement	2006

1 Jin Jin H et al. 2013. Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue, and Umbilical Cord Blood as Sources of Cell Therapy. Int J Mol Sci;14:17986-18001
2 Salehinejad P et al. 2012. Comparison of different methods for the isolation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord Wharton's jelly. In Vitro Cell.Dev.Biol.—Animal;48:75–83
3 Ping Chee et al. 2014. Enhanced ex vivo expansion of adult mesenchymal stem cells by fetal mesenchymal stem cell ECM. Biomaterials;35:404-4057
4 Pirjali T et al. 2013. Isolation and Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Umbilical Cord Wharton's Jelly and Amniotic Membrane. Int J Org Transplant Med;4(3):111-116
5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25889402/>
6 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jor.1100090504>
7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24027567/>
8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994498/>
9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613570/pdf/nihms51371.pdf>
10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923606/>

Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

D11 ¹¹	Turinetto V et al	Senescence in Human Mesenchymal Stem Cells:Functional Changes and Implications in Stem CellBased Therapy	19/07/2016
D12 ¹²	Smith J R et al	Standardizing Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells for Translation to Clinical Use: Selection of GMP-CompliantMedium and a Simplified Isolation Method	29/12/2015

Adicionalmente, el opositor realiza el siguiente análisis sobre dichos documentos: “Los documentos citados anteriormente se refieren a métodos para el aislamiento o cultivo de células madre mesenquimales de diversas fuentes, entre ellas de cordón umbilical, a los medios de cultivo necesarios para su aislamiento y a poblaciones de células obtenidas mediante dicho cultivo las cuales expresan marcadores de superficie característicos, mientras que carecen de la expresión de otros factores. Por todo lo anterior la presente solicitud podría haber sido derivada de manera obvia a partir de los documentos citados, de manera independiente o en combinación. A continuación se mencionan los documentos más cercanos a la solicitud:

D1: Para caracterizar las MSC de diferentes fuentes, se comparó la médula ósea humana (BM), el tejido adiposo (AT) y las MSC derivadas de la sangre del cordón umbilical (UCB-MSC) para la expresión del antígeno de superficie, la capacidad de diferenciación, la capacidad de proliferación, la clonalidad, la tolerancia al envejecimiento, y la actividad paracrina. Aunque las MSC de diferentes tejidos tienen niveles similares de expresión de antígeno de superficie, actividad inmunosupresora y capacidad de diferenciación, las UCB-MSC tuvieron la tasa más alta de proliferación celular y clonalidad, y una expresión significativamente menor de p53, p21 y p16, marcadores de senescencia bien conocidos. Los resultados confirman que las MSC de las tres fuentes pueden diferenciarse con éxito en múltiples tipos de células, incluidos osteoblastos, condrocitos y adipocitos.

D2: el método de aislamiento utilizado modificó profundamente el número de células y la capacidad de proliferación de las células aisladas. Las células se diferenciaron con éxito en linajes adipogénicos y osteogénicos y se detectó actividad de fosfatasa alcalina en las colonias de células hUCM de todos los grupos. El análisis de citometría de flujo reveló que CD44,CD73, CD90 y CD105 se expresaron en todos los grupos, mientras que CD34 y CD45 no se expresaron. La expresión de C-kit en los grupos enzimáticos fue mayor que en el grupo explante, mientras que la expresión de Oct-4 fue mayor en el grupo CT en comparación con los otros grupos. Se llegó a la conclusión de que el método de collagenasa / tripsina de aislamiento celular produce una mayor densidad celular que los demás. Estas células expresaron una tasa más alta de marcadores celulares pluripotentes como C-kit y Oct-4, mientras que el método de explante de aislamiento celular resultó en una tasa y actividad de proliferación celular más alta en comparación con los otros métodos.

(...)

La expresión de los marcadores hematopoyéticos CD34 y CD45, y los marcadores de células madre mesenquimales CD44 y CD105, fue casi similar en todos los grupos. Sin embargo, la expresión de los marcadores mesenquimales CD73 y CD90 fue diferente entre los tres grupos.

11 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964536/pdf/ijms-17-01164.pdf>
12 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757747/pdf/SCI2016-6810980.pdf>

Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

Los resultados informados por otros investigadores son inconsistentes hasta cierto punto cuando se considera la expresión del marcador celular. Por ejemplo, se informó que los patrones de expresión para CD105, CD73, CD44 y CD90 eran del 35%, 42%, 48% y 65%, respectivamente, en células WJ después del aislamiento por digestión con colagenasa (Schugar et al. 2009), mientras que, el 96% y el 91% de las células hUCM se tiñeron positivamente para CD44 y CD90, respectivamente.

D3: La expansión a gran escala de células madre mesenquimales humanas adultas altamente funcionales (aMSC) sigue siendo un desafío tecnológico ya que las aMSC pierden la capacidad de autorrenovación y multipotencia durante el cultivo tradicional a largo plazo y su calidad / cantidad disminuye con la edad y la enfermedad del donante. La identificación de condiciones de cultivo que permitan una expansión y rejuvenecimiento prolongados tendría un impacto dramático en la medicina regenerativa. (...)

D4: Se recuperaron membranas fetales y cordones umbilicales (n = 3) de mujeres sanas a término que se sometieron a cesárea electiva. El amnios se despegó del corion y se enjuagó en solución salina tamponada con fosfato (PBS) para eliminar la sangre. Las piezas de tejido se transfirieron a placas de 10 cm² que contenían DMEM suplementado con FBS al 10% + penicilina 100 U / ml, estreptomicina 100 µg / ml, y se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂. (...)

Así pues, la materia reclamada en la presente solicitud podría haber sido derivada de manera evidente a partir de las enseñanzas de cualquiera de los documentos mencionados o de la combinación de los mismos, dado que todos ellos divulgan métodos para aislar o cultivar células madre mesenquimales de diversos orígenes y medios de cultivo para hacer el aislamiento/cultivo. Los documentos citados guiarían a una persona versada en la materia técnica a obtener el método reclamado con base en las divulgaciones allí incluidas y el conocimiento general de la técnica. Cualquier persona medianamente versada en la materia se habría visto motivada para introducir las modificaciones necesarias y llegar al método reclamado sin necesidad de acudir a experimentación adicional. Por lo tanto la materia reclamada en la solicitud de patente NC2019/0002569 no reviste nivel inventivo sobre el arte previo aquí mencionado.”

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de octubre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	García de Insausti, C. Tesis. Universidad de Murcia. Departamento de Fisiología y Farmacología	“Aislamiento y caracterización de las células madre de la Membrana Amniótica. Una nueva fuente para terapia celular e inmunomodulación”	2012
D2	Subramanian A, et al. PLOS ONE.	“Comparative Characterization of Cells from the Various Compartments of the Human Umbilical Cord Shows that the Wharton's Jelly Compartment Provides the Best Source of Clinically Utilizable Mesenchymal Stem Cells”	10 de junio de 2015
D3	WO2007046775	“Isolation and cultivation of stem/progenitor cells from the amniotic membrane of	26 de abril de 2007

Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

		umbilical cord and uses of cells differentiated therefrom”	
--	--	--	--

El documento D1¹³ divulga el aislamiento y caracterización de las células madre de la membrana amniótica como fuente para terapia celular e inmunomodulación (Resumen).

El documento D2¹⁴ divulga medios de cultivo celular para la diferenciación celular como el medio DMEM (Pág. 5).

El documento D3¹⁵ divulga el aislamiento y cultivo de células madre/progenitoras de la membrana amniótica del cordón umbilical y usos de las células diferenciadas de la misma (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

7.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 44 consiste en: “Un medio de cultivo celular obtenible por el método de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43” (Radicado N° NC2019/0002569 del 19 de marzo de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un medio de cultivo celular	Medio de cultivo celular DMEM/F12 suplementado con EGF (Pág. 214).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del medio de cultivo celular de la reivindicación 44 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga medios de cultivo celular para la producción de células epiteliales amnióticas (hAEC) como el medio de cultivo celular DMEM/F12 suplementado con 10 ng/ml EGF, con factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), o con la combinación de ambos (10 ng/ml de cada uno) (Pág. 214), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

La reivindicación 44 consiste en: “Un medio de cultivo celular obtenible por el método de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43” (Radicado N° NC2019/0002569 del 19 de marzo de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Un medio de cultivo celular	Medio de cultivo celular DMEM (Pág. 5)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del medio de cultivo celular de la reivindicación 44 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual divulga medios de cultivo celular para la diferenciación celular como el medio DMEM bajo en glucosa suplementado con 10% FBS, 1%, penicilina/streptomicina, insulina 0.01 mg/ml, 1 µM de dexametasona, 0,5 mM 3-isobutil-1-metil-xantina (IBMX) y 0,2 mM de indometacina (Pág. 5), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

¹³<http://hdl.handle.net/10803/108184>
¹⁴<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464659/>
¹⁵<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2007046775>

Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

La reivindicación 44 consiste en: “Un medio de cultivo celular obtenible por el método de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43” (Radicado N° NC2019/0002569 del 19 de marzo de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D3
Un medio de cultivo celular	Medio de cultivo celular seleccionado del grupo que consiste en: Medio KGM®-Queratinocitos (Cambrex), MEGM-Medio de células epiteliales mamarias (Cambrex), Medio EpiLife® (Cascade Biologies), Medio Green, CMRL1066 (Mediatech, Inc.), M171 (Cascade Biologies), Medio L-15, Medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), Soportes DMEM-F12 y RPMI (Reivs. 36 a 49).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del medio de cultivo celular de la reivindicación 44 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual divulga medios de cultivo celular como medio queratinocitos-KGM® (Cambrex), medio de células epiteliales mamarias-MEGM (Cambrex), medio EpiLife® (Cascade Biologies), medio Green, CMRL1066 (Mediatech, Inc.), M171 (Cascade Biologies), medio L-15, medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), DMEM-F12 y RPMI (Reivs. 36 a 49), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

7.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 37 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende una población de células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical, en donde al menos 97% o más células de la población de células madre expresan cada uno de los siguientes marcadores: CD73, CD90 y CD105 y carecen de expresión de cada uno de los siguientes marcadores: CD34, CD45 y HLA-DR.” (Radicado N° NC2019/0002569 del 19 de marzo de 2019).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D1
Una composición farmacéutica que comprende	Composición farmacéutica que comprende	No menciona
células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical	células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical (Reivs. 55 y 56)	células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical (hAMSC) (Tabla 5)
en donde al menos 97% o más células de la población de células madre expresan cada uno de los siguientes marcadores: CD73, CD90 y CD105 y carecen de expresión de cada uno de los siguientes marcadores: CD34, CD45 y HLA-DR	No menciona	Antígenos positivos ≥95%: CD105, CD73, CD90. Antígenos negativos ≤2%: CD34, CD45 y HLA-DR (Tabla 5)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 37 porque divulga una composición farmacéutica que comprende células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable (Párr. [00110], Reivs. 55 y 56).

Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 37 y la composición farmacéutica divulgada de D3 consiste en que al menos 97% o más células de la población de células madre expresan cada uno de los siguientes marcadores: CD73, CD90 y CD105 y carecen de expresión de cada uno de los siguientes marcadores: CD34, CD45 y HLA-DR.

El efecto que se logra al incluir células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical, donde al menos 97% o más células de la población de células madre expresan cada uno de los siguientes marcadores: CD73, CD90 y CD105 y carecen de expresión de cada uno de los siguientes marcadores: CD34, CD45 y HLA-DR es que pueden ser empleadas en terapia celular.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D3 con el fin de ser empleada en terapia celular?

Sin embargo, el incluir células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical, donde al menos 95% o más células de la población de células madre expresan cada uno de los siguientes marcadores: CD73, CD90 y CD105 y carecen de expresión de cada uno de los siguientes marcadores: CD34, CD45 y HLA-DR, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere al aislamiento e identificación de los marcadores celulares de dichas células mesenquimales para terapia celular puesto que cumplen con el patrón de expresión de antígenos exigido por el Comité de Células Madre de Tejidos y Mesenquimales de la Sociedad Internacional para Terapia Celular (Pág. 58). Lo anterior, dado que las células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical (hAMSC) expresan antígenos positivos ≥95%: CD105, CD73, CD90 y los antígenos negativos ≤2% son: CD34, CD45 y HLA-DR (Tabla 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical del documento D1 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 37. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 38 y 39 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 37, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	García de Insausti, C. Tesis. Universidad de Murcia. Departamento de Fisiología y Farmacología	44	Novedad
		37 a 39	Nivel Inventivo
D2	Subramanian, A., et al. PLOS ONE.	44	Novedad
D3	WO2007046775	44	Novedad
		37 a 39	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente

Oficio N° **14837** de **26 de noviembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002569		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/SG2017/050500		5 de octubre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
05/10/2016				x					
Solicitante									
CELLRESEARCH CORPORATION PTE. LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	31, 32, 59 y 60	Art. 15	33 a 36	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 30, 37 a 58					
Palabras clave utilizadas				PTT-6, DMEM, Dulbecco's modified eagle medium, F12 Ham's F12 Medium, M171, Medium 171, FBS Fetal Bovine Serum, umbilical cord, mesenchymal, stem, cells, membrana amniótica; Células amnióticas mesenquimales; marcadores embrionarios; diferenciación, hAMSC.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 5/0775, A61K 35/51				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
Opositor	Jin Jin H, <i>et al.</i>	03/09/2013	-	-			A		
	Salehinejad P, <i>et al.</i>	25/01/2012	-	-			A		
	Ping Chee, <i>et al.</i>	21/02/2014	-	-			A		
	Pirjali T, <i>et al.</i>	01/08/2013	-	-			A		
	Zhao G, <i>et al.</i>	19/03/2015	-	-			A		
	Caplan A	17/01/91	-	-			A		
	Dimarino A, <i>et al.</i>	04/09/2013	-	-			A		
	Xi J, <i>et al.</i>	06/2013	-	-			A		
	Bianco P, <i>et al.</i>	10/04/2008	-	-			A		
	Turinetto V, <i>et al.</i>	19/07/2016	-	-			A		
Smith J R, <i>et al.</i>	04/02/2016	-	-			A			
Opositor/IP5	Dominici M, <i>et al.</i>	2006	-	-			A		
Google académico	Arévalo A, <i>et al.</i>	2007	-	-			A		
	García de Insausti, C.	2012	44	Págs. 214 y 58, Tabla 5.			X		
			37 a 39				Y		
IP5	Subramanian, A., <i>et al.</i>	10/06/2015	44	Pág. 5.			X		

Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

	Phuc Van Pham, <i>et al.</i>	17/10/2012	-	-	A
IP5/Patbase	WO2007046775	26/04/2007	44	Párr. [00110], Reivs. 1 a 56.	X
			37 a 39		Y
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Phuc Van Pham, <i>et al.</i> (2012). Isolation of Breast Cancer Stem Cells by Single-Cell Sorting. DOI: 10.5772/51506			
		Jin Jin H, <i>et al.</i> (2013). Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue, and Umbilical Cord Blood as Sources of Cell Therapy. <i>Int J Mol Sci</i> ;14:17986-18001 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794764/			
		Salehinejad P, <i>et al.</i> (2012). Comparison of different methods for the isolation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord Wharton's jelly. <i>In Vitro Cell.Dev.Biol.—Animal</i> ;48:75–83. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22274909/			
		Ping Chee, <i>et al.</i> (2014). Enhanced ex vivo expansion of adult mesenchymal stem cells by fetal mesenchymal stem cell ECM. <i>Biomaterials</i> ;35:404-4057. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560460/			
		Pirjali T, <i>et al.</i> (2013). Isolation and Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Umbilical Cord Wharton's Jelly and Amniotic Membrane. <i>Int J Org Transplant Med</i> ;4(3):111-116. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089317/			
		Zhao G, <i>et al.</i> (2015). Large-scale expansion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on gelatin microbeads, with retention of self-renewal and multipotency characteristics and the capacity for enhancing skin wound healing. <i>Stem Cell Res Ther.</i> 2015 Mar 19;6(1):38. doi: 10.1186/s13287-015-0031-3..			
		Caplan A. (1991). Mesenchymal Stem Cells*. <i>Journal of Orthopaedic Research</i> . págs. 641-650. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jor.1100090504			
		Dimarino A, <i>et al.</i> (2013). Mesenchymal stem cells in tissue repair. <i>Front Immunol.</i> 2013 Sep 4;4:201. doi: 10.3389/fimmu.2013.00201. PMID: 24027567; PMCID: PMC3761350.			
		Xi, J., <i>et al.</i> (2013). Mesenchymal stem cells in tissue repairing and regeneration: Progress and future. <i>Burns & trauma</i> , 1(1), 13–20. https://doi.org/10.4103/2321-3868.113330			
		Bianco P, <i>et al.</i> (2008). Mesenchymal Stem Cells: Revisiting History, Concepts, and Assays. <i>Cell Stem Cell.</i> 2008 April 10; 2(4): 313–319. doi:10.1016/j.stem.2008.03.002			
		Dominici M, <i>et al.</i> (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. <i>Cytotherapy.</i> 2006;8(4):315-7. doi: 10.1080/14653240600855905.			
		Turinetto V, <i>et al.</i> (2016). Senescence in Human Mesenchymal Stem Cells Functional Changes and Implications in Stem Cell-Based Therapy. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2016, 17, 1164; doi:10.3390/ijms17071164			
		Smith J R, <i>et al.</i> (2016). Standardizing Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells for Translation to Clinical Use: Selection of GMP-Compliant Medium and a Simplified Isolation Method. <i>Corporation Stem Cells International. Volume</i> 2016, Article ID 6810980, 14 pages http://dx.doi.org/10.1155/2016/6810980			
		Arévalo A, <i>et al.</i> (2007). Cultivo de células madre mesenquimales a partir de sandre de cordón umbilical y médula ósea. Tesis Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Ciencias carrera de Bacteriología. https://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis172.pdf			
		García de Insausti, C. (2012). Aislamiento y caracterización de las células madre de la Membrana Amniótica. Una nueva fuente para terapia celular e inmunomodulación. Tesis. Universidad de Murcia. Departamento de Fisiología y Farmacología http://hdl.handle.net/10803/108184			
		Subramanian, A., <i>et al.</i> (2015). Comparative Characterization of Cells from the Various Compartments of the Human Umbilical Cord Shows that the Wharton's Jelly Compartment Provides the Best Source of Clinically Utilizable Mesenchymal Stem Cells. <i>PloS one</i> , 10(6), e0127992. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127992			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					

Oficio N° 14837 de 26 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 28/10/2020		
Examinador: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA		