

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 13 de enero de 2016, con el N° 16-006769-00000-0000, por STEMFORM APS, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “LIPORELLENO CON CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO EXPANDIDAS *EX VIVO* PARA EL RELLENO MAMARIO COSMÉTICO O PARA EL RELLENO Y/O REJUVENECIMIENTO FACIAL”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2014/063581 del 26 de junio de 2014.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 763 el 10 de junio de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que la solicitud del expediente de la referencia fue objeto de decisión en los términos del artículo 48 de la Decisión 486 de 2000 mediante la Resolución N° 12132 del 21 de febrero de 2018, sobre la cual se presentó el recurso de reposición correspondiente, que fue resuelto mediante la Resolución N° 42207 del 3 de septiembre de 2019, en donde se decidió revocar la decisión de denegar la patente y en su lugar se ordenó dar continuidad al correspondiente trámite, en concreto adelantar un nuevo estudio de patentabilidad.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2542, notificado el 24 de febrero de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

QUINTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 16006769 el 25 de junio de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2018/0003731 del 6 de abril de 2018.

SEXTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”



Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

SÉPTIMO: Que de conformidad con los argumentos de la parte considerativa de la resolución que resolvió el recurso de reposición, esta Oficina advirtió la existencia de documentos anteriores a la fecha de prioridad reivindicada para la determinación del estado de la técnica, situación que podría tener alguna incidencia en el desarrollo del examen de patentabilidad, por lo cual, se procederá realizar el análisis correspondiente sobre cada uno de ellos, de la siguiente manera:

- El artículo de Castegnaro S. et al (2011)¹ 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). Además, este artículo 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. La diferenciación a adipocitos de la AT-MSC se ve influenciada directamente por los suplementos del medio de cultivo, específicamente 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.

- El artículo de Naaijken et al. (2012)² revela el uso de las células estromales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC) expandidas en un medio DMEM suplementado con FBS 10% en la terapia celular en el tratamiento de del infarto agudo del miocardio. También este artículo 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. Este artículo también reseña 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.

De acuerdo a lo divulgado anteriormente, este Despacho consideró que el documento Naaijken et al sí afecta el nivel inventivo de la solicitud, puesto que en este documento se divulga la obtención de un proceso para obtener células madre de adipocitos, donde las células obtenidas de la fracción estromal vascular se cultivan en un medio que consiste en

¹ Castegnaro, S. Chiericato, K. Maddalena, M. Albiero, E. Visco, C. Madeo, D. Pegoraro, M. Rodeghiero, F. Effect of Platelet Lysate on the Functional and Molecular Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Isolated from Adipose Tissue. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2011; 6 (2). 105-114

² Naaijken, B. A. Niessen, H. W. M. Prins, H. J. Krijnen, P. A. J. Kokhuis, T. J. A. De Jong, N. Van Hinsbergh, V. W. M. Kamp, O. Helder, M. N. Musters, R. J. P. Van Dijk, A. Juffermans, L. J. M. Human platelet lysate as a fetal bovine serum substitute improves human adipose-derived stromal cell culture for future cardiac repair applications. *Cell and Tissue Research*. 2012. 348:119-130

Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

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 las células obtenidas se incorporan dentro de una composición (Pág. 121, col. izq., *ACS culture y Attachment assay to tissue culture plastic*; pág. 123, col. izq., *Attachment to endothelial cells*). Por esta razón, se incluyó en el examen de patentabilidad.

OCTAVO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 3 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0003731 del 6 de abril de 2018, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

8.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en que el injerto de grasa trasplantado tiene una supervivencia impredecible y a menudo baja, motivo por el cual los investigadores han buscado nuevas maneras de aumentar su viabilidad.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método de fabricación de una composición que comprende células madre derivadas de tejido adiposo de cultivo primario expandidas *ex vivo*, mezcladas con tejido graso recolectado.

8.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“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 podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”*.

La reivindicación presenta la siguiente observación:

- La reivindicación 2 no es concisa, porque a pesar de que esta reclama “una composición”, se encuentra caracterizada en función de las condiciones bajo las cuales se obtienen las células madre derivadas de tejido adiposo, las cuales fueron clara y completamente mencionadas en la reivindicación 1, por lo que se considera que en esta reivindicación 2 repite información.

8.3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de junio de 2013, 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

Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CN102284084	Injectable breast restoration materials, their preparation and their use	21 de diciembre de 2011
D3	Naaijken. <i>Cell and Tissue Research</i>	Human platelet lysate as a fetal bovine serum substitute improves human adipose-derived stromal cell culture for future cardiac repair applications	7 de marzo de 2012

El documento D1³ divulga métodos de preparación de composiciones inyectables de células madre adiposas expandidas mezcladas con tejido adiposo para restauración mamaria (Párr. [0001] y [0020]).

El documento D3⁴ divulga la obtención de células madre de tejido adiposo para el tratamiento de enfermedades cardíacas (Pág. 119, abstract).

8.4. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, el método para obtener la composición de células madre de adipocitos reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida 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 grasa"* (Radicado N° NC2018/0003731 del 6 de abril de 2018).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3 que representan el estado de la técnica:

³ http://translationportal.epo.org/emtp/translate/?ACTION=descriptionretrieval&COUNTRY=CN&ENGINE=google&FORMAT=docdb&KIND=A&LOCALE=es_ES&NUMBER=102284084&OPS=ops.epo.org/3.2&SRCLANG=zh&TRGLANG=en

⁴ Naaijken, B. A. Niessen, H. W. M. Prins, H. J. Krijnen, P. A. J. Kokhuis, T. J. A. De Jong, N. Van Hinsbergh, V. W. M. Kamp, O. Helder, M. N. Musters, R. J. P. Van Dijk, A. Juffermans, L. J. M. Human platelet lysate as a fetal bovine serum substitute improves human adipose-derived stromal cell culture for future cardiac repair applications. *Cell and Tissue Research*. 2012. 348:119–130. Recuperado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316780/pdf/441_2012_Article_1360.pdf

Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

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

Características esenciales	D1	D3
Un método de fabricación de una composición que comprende células madre de tejido adiposo, donde el proceso comprende	Proceso para obtener una composición con células madre de adipocitos (Abstract; reiv. 1 a 3; párr. [0007] – [0008], 0015], [0016] y [0019])	Proceso para obtener células madre de adipocitos (Pág. 121, col. izq., <i>ACS culture y Attachment assay to tissue culture plastic</i>)
Expandir ex vivo las células madre de tejido adiposo aisladas 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 %	Se cultivan células madre de tejido adiposo en un medio DMEM + 10% de suero fetal bovino (FBS)	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
Recolectar dichas células madre de tejido adiposo en el pasaje primario (P0)	Las células madre obtenidas se mezclan con partículas de grasa autólogas en concentración de 10 ⁶ - 10 ⁸ células en 100ml	Incluir las en una formulación para inyección (Pág. 123, col. izq., <i>Attachment to endothelial cells</i>)
Mezclar dichas células madre de tejido adiposo con el tejido graso recolectado en una relación de 20x10 ⁶ – 20x10 ⁷ células /mL de grasa		

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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el proceso divulgado en el documento D1, para obtener una composición de células madre de adipocitos, en donde estas células madre presenten mejor índice de diferenciación y proliferación.

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

Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

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.

Las reivindicaciones 2 y 3, las cuales reclaman las composiciones de las células madre obtenidas por el método de la reivindicación 1, no mencionan características adicionales que aporten nivel inventivo con respecto al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que estas reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

8.5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Con respecto a la falta de concisión de la reivindicación 2, el solicitante afirma que *“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” (...) 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 20×10^6 – 20×10^7 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.”*

Este Despacho aclara que contrario a lo mencionado por el solicitante, la reivindicación 2 presenta falta de concisión, porque a pesar de encontrarse encabezada como “una composición”, las características técnicas esenciales corresponden a la información ya comprendida detalladamente en la reivindicación 1, razón por la que se considera que la reivindicación 2 sí describe la composición en término del proceso de obtención de los adipocitos. En el caso concreto, la objeción planteada para la reivindicación 2 se hubiera superado con mencionar que la composición comprendía las células madre de adipocitos en una relación entre 20×10^6 – 20×10^7 ASC/ml de grasa, sin la necesidad de redundar sobre el proceso de obtención de dichos adipocitos.

Adicionalmente, tal y como ya se refirió en el ítem de Nivel Inventivo, el estado de la técnica que anticipó el objeto reclamado en el proceso de la reivindicación 1, también logró anticipar las características esenciales reclamadas para el producto de la reivindicación 2 (que son las mismas que están presentes en la reivindicación 1).



Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

Con respecto al nivel inventivo de la invención propuesta, el solicitante argumenta que *“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.”*

Este Despacho aclara que los conceptos divulgados en los documentos D1 y D3 si permiten obtener la invención propuesta, porque tal y como se ha mencionado ampliamente, el documento D1 (que corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención propuesta) divulga un proceso para obtener una composición con células madre de adipocitos, en donde se cultivan células madre de tejido adiposo en un medio DMEM + 10% de suero fetal bovino (FBS), recolectar las células obtenidas y posteriormente ser mezcladas con partículas de grasa autólogas, donde la concentración es de 10^6 - 10^8 células en 100ml, en donde la diferencia identificada entre el proceso de la invención propuesta con respecto al proceso divulgado en el documento D1 es la presencia de lisado de plaquetas como agente del medio de cultivo. Sin embargo, el documento D3 divulga un proceso para obtener células madre de adipocitos a partir de la fracción estromal vascular, donde estas células se cultivan en un medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), que contiene penicilina 100UI/ml, estreptomycin 100µg/ml, 10UI/ml de heparina y lisado de plaquetas para ser incluidas en una composición. Por tal razón, la persona versada en la materia modificaría el proceso divulgado en el documento D1, incluyendo el medio de cultivo sugerido en el documento D3, para obtener de manera obvia el proceso propuesto en la solicitud.

Con respecto al efecto inesperado asociado al utilizar lisado de plaquetas en el medio de cultivo, en detrimento del suero fetal bovino, el solicitante argumenta que *“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-MSC) (Transfusion, Volumen 47, páginas 1436-1446). Sin embargo, mientras que el lisado de plaquetas funcionó para las células BM-MSC, Kocaoemer et al. demostraron que para células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (AT-MSC 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 de sus experimentos (...) 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*



Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

lisado de plaquetas, o que tal sustitución pudiera proporcionar las diferencias morfológicas y funcionales superiores entre las ASC al ser usadas para injertos grasos.”

Este Despacho considera que el hecho de que en las publicaciones precitadas por el solicitante mencionaran que un cultivo a base de lisado de plaquetas no mostrara mejor índice de crecimiento de adipocitos o de otros grupos celulares mesenquimales con respecto al cultivo que contiene suero fetal bovino, no es garantía de que el proceso de la invención sea inesperado ni que estos resultados sean directamente extrapolables a cultivos de células madre de adipocitos, sobre todo teniendo en cuenta que el estado de la técnica representado por el documento D3 evidencia claramente la ventaja relacionada con los medios de cultivo que contiene lisado de plaquetas en lo relacionado con la capacidad de diferenciación y proliferación celular, lo cual para una persona versada en la materia corresponde a una sugerencia que puede adoptar para obtener células madre de adipocitos con los atributos divulgados en este documento D3.

Asociado al argumento anterior, el solicitante agrega que *“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-MSc humanas estimuladas adipogénicamente. Estos hallazgos fueron soportados posteriormente por el mismo grupo en 2012, en donde reportaron que las BM-MSc 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.”*

Este Despacho aclara que el artículo de Castegnaro et al refiere claramente que tanto para la variable de cantidad de células madre mesenquimales producidas, así como para los factores de diferenciación, es mejor emplear cultivo a base de lisado de plaquetas que empleando un cultivo a base de suero fetal bovino (Pág. 111, *Discussion*). No obstante, sí se observa que en efecto hay mejores cantidades de adipocitos formados y diferenciados cuando se cultivan en suero fetal bovino (Pág. 109, fig. 2). Por lo tanto, si bien este documento demuestra que para la obtención de células madre de adipocitos la mejor opción ha de ser emplear suero fetal bovino en vez de lisado de plaquetas, este efecto no se puede considerar inesperado, teniendo en cuenta las enseñanzas propuestas por el documento D3, tal y como se ha mencionado a lo largo de la presente Resolución.

En referencia a la pertinencia del documento D3, el solicitante menciona que *“(…) es importante resaltar que el estudio mostró resultados que soportan el uso de lisado de*



Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

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) (...) 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 (...) 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.”

Este Despacho aclara que contrario a lo mencionado por el solicitante, es necesario recordar que el estado de la técnica más cercano al objeto de la solicitud es el documento D1 (no es documento D3), el cual sí versa sobre la preparación de células madre de tejido adiposo para fines estéticos, en donde se cultivan dichas células en un medio que comprende suero fetal bovino, de manera que las células resultantes se incluyen en una composición (Párr. [0002], [0007] – [0008], [0015], [0016] y [0019]). Precisamente se reconoce por parte de esta Oficina que la diferencia es que para el proceso de la solicitud las células madre de tejido adiposo se cultivan en un medio de cultivo que comprende lisado de plaquetas. Sin embargo, es el documento D3 el que sugiere la obtención de células madre empleando lisado de plaquetas. En este caso si bien el documento D3 refiere que la aplicación terapéutica es diferente al de la solicitud en estudio, el documento D3 sí se considera pertinente en el sentido de que el proceso para obtener las células madre de adipocitos presenta el mismo fundamento que el reclamado en la solicitud, teniendo en cuenta que la divulgación del documento D3 sugiere a la persona versada en la materia modificar el proceso divulgado en el documento D1, para obtener la invención propuesta. Entonces, dada la sugerencia del documento D3 que es enfocada únicamente en el proceso para obtener las células madre, no es relevante ni el medio de administración, ni las implicaciones terapéuticas que refiere el documento D3 ni mucho menos los efectos adversos que en este arte previo refiere.

El solicitante agrega que “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 - 20×10^6 más alta que la concentración descrita D1. De acuerdo con el conocimiento del solicitante, no se había utilizado antes ASC en el pasaje

Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

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.”

Este Despacho aclara que si bien el documento D1 no refiere de manera específica el pasaje en el que se empieza la proliferación celular, ni divulga la misma concentración de células por volumen de composición a ser administrada, la elección de un pasaje primario de menor fase sería una elección obvia por la persona versada en la materia, debido a que en los pasajes más tempranos se obtienen mayores índices de proliferación y se generan las diferenciaciones para los distintos grupos de células madre. Por otro lado, si bien el documento D1 menciona concentraciones inferiores de células madre de tejido adiposo por volumen de formulación con respecto a las que reclama la solicitud, esto también es un factor que determinaría la falta de efecto técnico de la invención propuesta, porque en primer lugar, con menor concentración, en el documento D1 las composiciones propuestas cumplen con el propósito de generar relleno y reemplazo de tejido adiposo a una menor concentración de células madre de tejido adiposo; y en segundo lugar, la elección de la concentración se constituye en un elemento arbitrario, lo cual se puede inferir a partir de la Descripción de la solicitud, en el sentido de que no hay evidencia de que a ciertos valores de concentración de células madre, se logre efectos favorables o desfavorables en el efecto cosmético de reemplazo de tejido adiposo.

Con respecto a lo divulgado en el documento D1, el solicitante refiere que *“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]) (...) 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. (...) 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 esperaría 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).”*

Este Despacho aclara que es necesario mencionar que el artículo Kølle et al es una divulgación posterior a la fecha de determinación del estado de la técnica, por lo cual sus enseñanzas no pueden desvirtuar los conceptos mencionados en el arte previo

Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

mencionado para la evaluación de esta solicitud. No obstante, al revisar lo divulgado en el artículo Kølle et al, se observa que la comparación estudiada corresponde a bolos de 30ml de grasa autotrasplantada vs bolos de 3ml de composición que comprende las células madre de adipocitos expandidas ex vivo, en donde si bien es cierto que la composición de células expandidas ex vivo presenta mejoras tales como menor porcentaje de necrosis, mejor mayor formación de tejido adiposo, mayor formación de tejido conectivo asociado a este tejido (Pág. 1118, fig. 5), es necesario establecer que esta comparación no se realiza con respecto a otro tipo de composiciones de células expandidas (como las divulgadas en el documento D1), sino a células de tejido adiposo autotrasplantado (que es una especie de “control”). Sin embargo, en contrario a lo mencionado por el solicitante, el volumen de administración no es mencionado como un factor que genere contraindicación o que haya sido el facto desfavorable, y que la presencia de necrosis se asocia es a la baja vascularización del tejido adiposo (Pág. 1119, col. izq.), pero no al volumen de administración. Por esta razón, lo que divulga el artículo Kølle et al no puede ser tomado como concepto favorable para afirmar que las composiciones de la solicitud son mejores que las divulgadas en el documento D1.

Por su parte, el documento Carpaneda et al lo que plantea es una correlación entre la viabilidad del injerto y el volumen de administración del mismo con el fin de facilitar la vascularización de los mismos. En este orden, para que se cumpla este principio planteado en este artículo, el parámetro crítico se asocia al volumen administrado de injerto, más no la concentración a la que se encuentren los adipocitos. Por lo que se considera que la enseñanza de Carpaneda et al no permite soportar el aparente efecto técnico que pretende demostrar el solicitante para el objeto de su invención en detrimento de lo divulgado en el documento D1, dado que la administración de la formulación es dependiente de la persona que realiza el procedimiento y no depende de la concentración de la composición resultante. Sin mencionar que Carpaneda et al refiere la administración de grasa autotransplantada, más no refiere a composiciones especializadas que tengan células madre de adipocitos referidas tanto en la solicitud como en el documento D1, lo cual corresponde a composiciones de conformación diferente.

Finalmente, el solicitante concluye que *“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*

Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

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 habían demostrado ser eficientes para el cultivo de ASC.”

Este Despacho considera que de acuerdo con cada uno de los literales propuestos a modo de conclusión por el solicitante, se establece que:

- Para el literal a): El documento D3 ya divulga un medio de cultivo diferente al suero fetal bovino, donde este medio de cultivo (Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), que contiene penicilina 100UI/ml, estreptomicina 100µg/ml, 10UI/ml de heparina y lisado de plaquetas) también es útil para obtener células madre de tejido adiposo y expandirlas *ex vivo*.

- Para el literal b): Si bien es cierto que los estudios previos (concretamente el documento D1) corresponden al desarrollo de composiciones a partir de células madre de tejido adiposo obtenidos por expansión *ex vivo* en cultivos de suero fetal bovino, el documento D3 divulga un proceso para poder expandir células *ex vivo* mediante un cultivo diferente (que corresponde al mismo que se propone en la solicitud) y que dichas células se pueden incorporar a una composición, siendo estas enseñanzas totalmente útiles para que una persona versada en la materia pueda obtener el objeto de la invención propuesta.

- Para el literal c): Que contrario a lo mencionado por el solicitante, el documento D3 sí menciona que el medio de cultivo es eficiente para obtener células madre de tejido adiposo y que la inclusión de lisado de plaquetas en dicho medio de cultivo permite mayor expresión de marcadores de superficie, mejorando la diferenciación, mejorando el tamaño promedio y mejor la proliferación de las células madre de adipocitos que se expanden en este medio.

- Para el literal d): Que contrario a lo mencionado por el solicitante, se considera que los factores que permiten mantener a las células integra y resistentes a parámetros de inestabilidad postcultivo corresponden a los relacionados con la composición, mas no con los relacionados con el medio de cultivo, que de acuerdo al estado de la técnica (el documento D3) sí permiten tener las células madre de adipocitos susceptibles de incorporación en una composición, según lo reclama la solicitud propuesta.

- Para el literal e): Contrario a lo mencionado por el solicitante, el documento D3 también demuestra que las células obtenidas mediante cultivo a base de lisado de plaquetas, presenta mejores propiedades con respecto a las células obtenidas en suero fetal bovino (documento D3: Pág. 124, fig. 2; pág. 126, fig. 4). Por lo que se desvirtúa la ventaja técnica propuesta por parte de la solicitud.

- Para el literal f): Si bien la técnica convencional demuestra que la expansión *ex vivo* de células madre de tejido adiposo se realiza en suero fetal bovino (como lo señala el



Resolución N° 1220

Ref. Expediente N° 16006769

documento D1), también es necesario mencionar que el documento D3 sí enseña otro medio de cultivo que comprende lisado de plaquetas para obtener células madre de adipocitos. Por tal razón, se concluye que a pesar de lo propuesto en la presente solicitud, se considera que esta no cumple con el requisito de nivel inventivo.

NOVENO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° 16006769 el 27 de diciembre de 2017 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “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”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

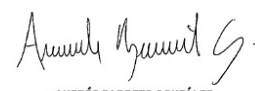
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “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”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a STEMFORM APS, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 de enero de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.01.18
17:01:06 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

