

Doctor

ANDRÉS BERNARDO BARRETO GONZÁLEZ

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Carrera 7C No. 138-19

Oficina 901 Bogotá D.C.

Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 315 790 1662

Fax +57 1 812 3335

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. 16-006769

Solicitante: STEMFORM A/S

Título: "Liporrelleno con células madre derivadas de tejido adiposo expandidas ex vivo mezcladas con tejido graso y método de preparación de relleno mamario o para el relleno y/o rejuvenecimiento facial"

COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

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 A/S, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de presentar información complementaria ante la objeción por falta de nivel inventivo según conversado en la videoconferencia con la Examinadora Consuelo Leguizamón el día 26 de abril del 2021.

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

1. NIVEL INVENTIVO

1.1. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA ANTE OBJECCIÓN DE NIVEL INVENTIVO

1.1.1. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de nuevas creaciones establece lo siguiente acerca de información complementaria y ejemplos comparativos:

"2.13.6.2. Información complementaria y ejemplos comparativos:

Ante una objeción por falta de nivel inventivo el solicitante puede proceder a alguna de las siguientes opciones:

(...)

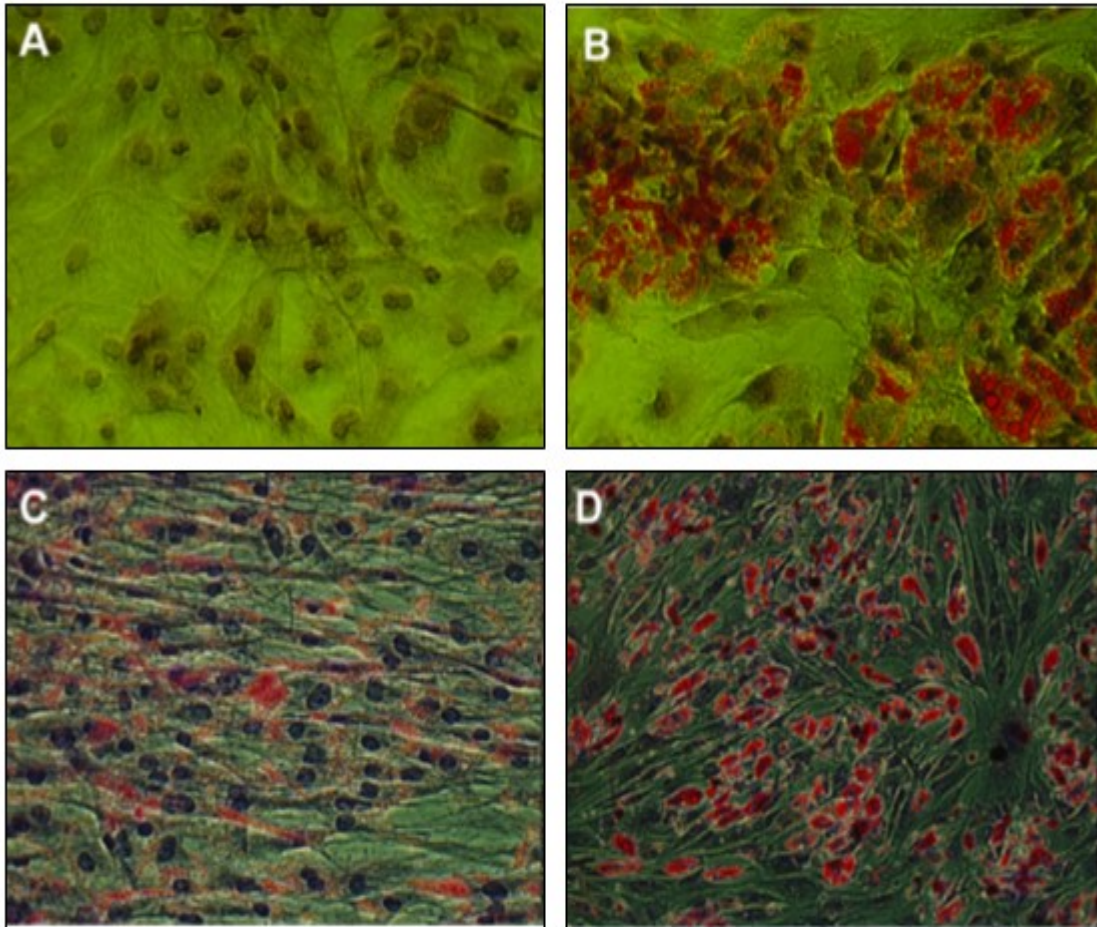
- Aportar pruebas, tales como ensayos comparativos, que demuestren la presencia de un efecto técnico sorprendente o una ventaja de la invención respecto al estado de la técnica más cercano. Ahora bien, los ensayos y los datos reportados no deberán ser incluidos en la descripción y por tanto no se considerarán ampliación de materia. Además, los resultados de estos ensayos, mediante los cuales el solicitante pretende demostrar el nivel inventivo, deberán estar relacionados con el efecto técnico que se había mencionado inicialmente en la descripción, y no con otro diferente. Por ejemplo, si el estado de la técnica describe la preparación de un compuesto en condiciones extremas, el solicitante podrá aportar el resultado de algún ensayo que demuestre que el proceso que reivindica puede ser preparado en condiciones menos extremas. De manera que tal resultado es prueba de que se ha superado un prejuicio técnico y el procedimiento reivindicado es inventivo”¹

1.1.2. Por consiguiente, el Solicitante presenta la siguiente información que demuestra el efecto técnico sorprendente que acompaña a la composición de la presente solicitud.

1.1.3. Morfología distintiva de los cultivos de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo (ASCs) expandidas

Las figuras a continuación presentan características de las ASCs de la composición reivindicada en la presente solicitud que no han sido reportadas en el estado de la técnica y que demuestran un efecto técnico inesperado. Las ASCs expandidas en el medio que contiene lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL por sus siglas en inglés) (al 2-20 %) de la invención exhiben una morfología significativamente diferente a las ASCs expandidas con el suero fetal bovino (FBS) tradicional. La Figura presenta fotografías microscópicas (aumentadas 400X) de ASCs que se cultivaron inicialmente sin pHPL en FBS al 10% o con pHPL al 2-20% y luego fueron expuestas a medios de diferenciación de adipogenesis (ADM, por sus siglas en inglés) durante 2 semanas o sirvieron como controles. Las células presentadas en las Figuras A y C son los controles no expuestos a ADM. Las células se tiñeron con Oil red O para detectar la presencia de gotas lipídicas (LD, por sus siglas en inglés) intracelulares. La Figura A es el control, que muestra las ASCs cultivadas en FBS sin estimulación con ADM, sin gotas lipídicas ni diferenciación hacia los adipocitos. La Figura B muestra ASCs cultivadas en FBS, pero estimuladas para diferenciarse hacia adipocitos. La Figura C muestra las ASC cultivadas en pHPL sin estimulación con ADM, con presencia **espontánea** de gotas lipídicas y diferenciación en adipocitos. La Figura D muestra ASCs cultivadas en pHPL, estimuladas para diferenciarse en adipocitos. Los hallazgos de gotas lipídicas espontáneas en las ASCs cultivadas en pHPL y no expuestas a un medio de diferenciación de adipogenesis ADM son, de hecho, sorprendentes e inesperados y, según el conocimiento del solicitante, no han sido descritos por otros, incluido el documento D3 (Naaijken et al).

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 2014. Página 137.



Un supuesto mecanismo subyacente a la presente invención es que las ASCs, las cuales son más resistentes a la baja tensión de oxígeno que los adipocitos (células grasas maduras), sobreviven mejor al procedimiento de trasplante de grasas y, por lo tanto, se diferencian en nuevos adipocitos, reemplazando así la conocida alta proporción de hipoxia -muerte de células grasas inducida-. Por lo tanto, los inventores de la solicitud en estudio asumen que los efectos (es decir, la supervivencia mejorada del injerto de grasa) obtenidos con los métodos cosméticos y la composición de la invención cuando se utilizan injertos de grasa enriquecidos con ASCs, se basan al menos en parte en la capacidad de dichas ASCs cultivadas para diferenciarse espontáneamente hacia las células grasas.

1.1.4. Resultados de injerto mejorados (Por ejemplo, más tejido adiposo, menos tejido necrótico, menos tejido fibrótico existente y tejido conectivo recién formado).

En comparación con injertos de grasa no enriquecidos, la presente invención presenta: cantidades de tejido adiposo significativamente mayores, una menor cantidad de tejido con necrosis, y menos tejido fibrótico. Del mismo modo, se describe un aumento de nuevo tejido conectivo formado en los injertos de grasa enriquecidos con ASCs en comparación con los injertos de control (cf), en el artículo original (Kølle et al, Lancet, 2013, vol 382, fig 3B, **Anexo 01**). Se supone que esta característica es de importancia significativa para la retención sostenida del injerto y especialmente la firmeza del injerto final y, según el leal saber y entender del solicitante, no se ha descrito previamente.

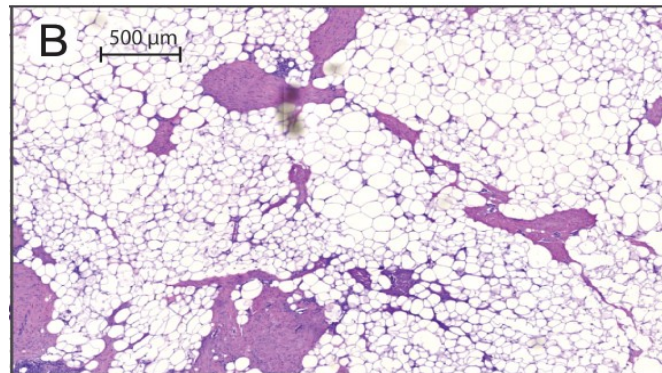


Figura 3: Características del tejido y delimitación del tejido trasplantado. Muestras representativas de tejido de referencia: (B) tejido conectivo recién formado.²

1.1.5. Mejora significativa a largo plazo de la retención del injerto:

Los hallazgos de la composición reivindicada informados en el estudio original en Lancet (Anexo 01) se verificaron en un entorno clínico (aumento cosmético de senos³) utilizando el método de lipoinyección llamado injerto de grasa estructural. Como se muestra en el artículo adjunto (Kølle et al, Stem Cells Translational Medicine, 2020), se verificó el marcado efecto de la composición para el aumento de senos en el que los injertos de grasa enriquecidos con ASC tuvieron una supervivencia media de alrededor del 80% 4 meses después de la inyección y se mantuvo 18 meses después de la inyección.

1.1.6. Resultados del estudio clínico: Demostración de efectos técnicos sorprendentes:

Los injertos de grasa autólogos y los implantes quirúrgicos se utilizan para la restauración de volumen en cirugía plástica. Con el objetivo de producir un tratamiento superior a las soluciones actuales, informamos un ensayo clínico aleatorizado, controlado y cegado que compara los injertos de grasa enriquecidos con células estromales derivadas de tejido adiposo autólogas expandidas ex vivo (ASCs) para injertos de grasa no enriquecida en aumento de senos. El grupo de intervención recibió injertos de grasa enriquecidos con ASCs ($\geq 20 \times 10^6$ ASCs viables expandidas ex vivo por mililitro de grasa), y el grupo de control recibió injertos convencionales de grasa no enriquecida. La retención de volumen se midió mediante resonancia magnética y se tomaron simultáneamente fotografías clínicas para evaluar los resultados. Los injertos de grasa enriquecidos con ASCs tuvieron significativamente más tasas de retención (media = 80,2%) en comparación con los injertos de grasa convencionales (media = 45,1%).

Las fotos clínicas mostraron resultados superiores estadísticamente significativos en el grupo de intervención, evaluado por expertos clínicos independientes. Estos resultados mejoran las perspectivas

² Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. Kølle et al, Lancet, 2013, vol 382, fig 3B.

³ Ex vivo-expanded autologous adipose tissue-derived stromal cells ensure enhanced fat graft retention in breast augmentation: A randomized controlled clinical trial. Kølle S-FT, Duscher D, Taudorf M, et al. STEM CELLS Transl Med. 2020;1–10.

de uso ASCs expandidos por cultivo en restauración de volumen tanto reconstructiva como cosmética y hacen del procedimiento una alternativa atractiva a los injertos e implantes de grasa convencionales. Este estudio está registrado en www.clinicaltrials.gov, número H-16046960. (Resumen)

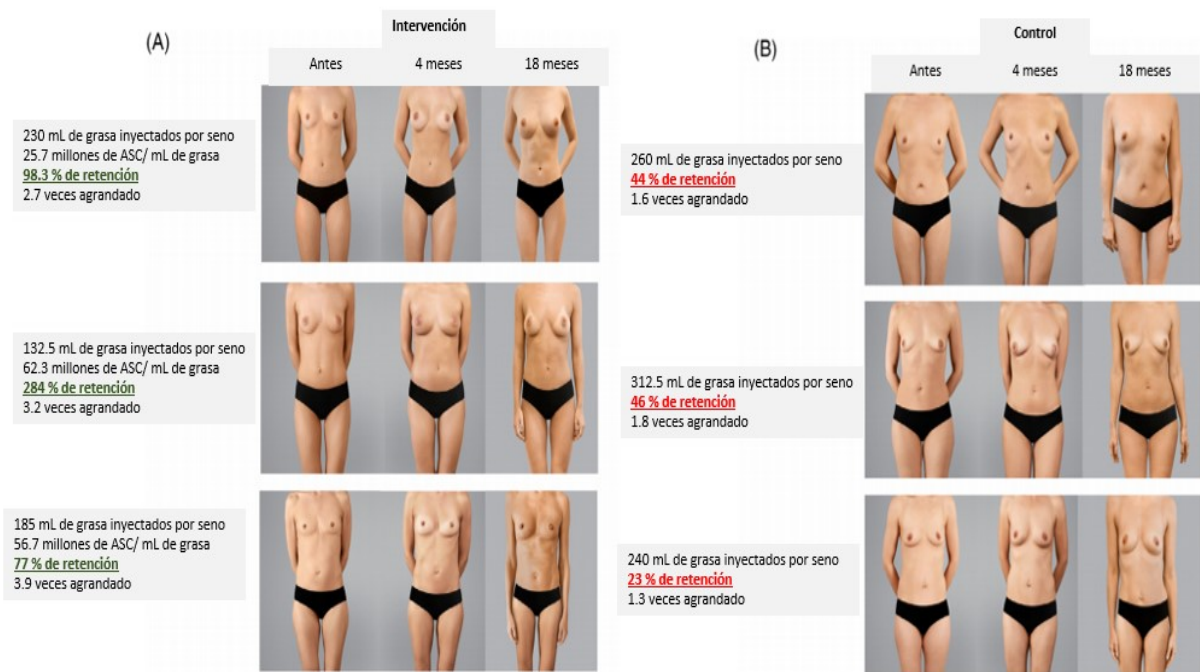


FIGURA 4: Resultados clínicos. A, grupo de intervención de resultados clínicos: fotografías frontales de tres pacientes que recibieron injertos de grasa enriquecidos con ASCs. B, Grupo de control de resultados clínicos: fotografías frontales de tres pacientes que recibieron injertos de grasa regulares.

En conclusión, los datos del estudio muestran que el trasplante de grasa tiene el potencial de optimizar los procedimientos utilizados para el aumento y la corrección de senos. Demuestran también, que el enriquecimiento de injertos con ASCs puede mejorar los procedimientos de lipofilling convencional porque la tasa de reabsorción se reduce significativamente y no se observaron efectos adversos. Con una mediana de supervivencia del 80,2% del total de los volúmenes inyectados y una ampliación media de 2,6 veces el volumen mamario inicial, no se necesitó un segundo procedimiento de aumento.

2. 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

Anexo 01: Artículo original (Kølle et al, Lancet, 2013)
Anexo 02: Estudios Clínicos ((Kølle et al, Stem Cells Translational Medicine, 2020)

0605410co_complementodeinformacion_100521.docx