

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 12 de abril de 2021, bajo el número NC2019/0002569, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 52 del radicado N° NC2019/0002569 del 12 de abril de 2021.

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.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es clara porque menciona “*el método que comprende cultivar el tejido de cordón umbilical en un medio de cultivo que comprende DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco), F12 (Medio F12 de Ham), M171 (Medio 171) y FBS (Suero Bovino Fetal)*”, por lo tanto, se evidencia que la parte caracterizante no indica que el tejido de cordón umbilical corresponde a la membrana de dicho cordón umbilical. Por otra parte,



Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

no menciona las concentraciones de cada componente del medio de cultivo, asimismo, se evidencia en la descripción que la insulina y el factor de crecimiento Epidérmico (EGF) son esenciales en el medio de cultivo PTT6 (Ej. 2.1 y Fig. 5). Se sugiere mencionar en la parte caracterizante que el tejido cultivado es tejido de la membrana amniótica del cordón umbilical, agregar los componentes EGF e insulina y sus respectivas concentraciones como también indicar las concentraciones de los otros componentes, es decir, incluir las características técnicas esenciales reclamadas en la reivindicación 2.

La reivindicación 22 no es clara porque menciona *“El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tejido de cordón umbilical es una pieza de todo el cordón umbilical”*, por lo tanto, se evidencia incoherencia, dado que, la reivindicación independiente relaciona que el tejido de cordón umbilical es de la membrana amniótica de dicho cordón. Se sugiere eliminar que el tejido sea una pieza de todo el cordón umbilical.

Las reivindicaciones 28 a 30 no son claras porque mencionan *“El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 90% o más, 91% o más, 92% o más, 93% o más, 94% o más, 95% o más, 96% o más, 97% o más, 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas expresan los siguientes marcadores: CD73, CD90 y CD105”*, *“El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 90% o más, 91% o más, 92% o más, 93% o más, 94% o más, 95% o más, 96% o más, 97% o más, 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas carecen de expresión de los siguientes marcadores: CD34”*, donde la expresión o no expresión de dichos marcadores es considerado un resultado a alcanzar, lo cual no define las características técnicas del método. Adicionalmente, no se evidencia en el capítulo descriptivo que al menos el 90% o algunos de los porcentajes reclamados sean resultado del método. Se sugiere caracterizar el método por las etapas y condiciones que lleven a dicho resultado, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 33 no es clara porque menciona *“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”*, por lo tanto, se evidencia que la caracterización de la población celular por medio de los marcadores que expresa o no expresa, no son suficientes para distinguir dicha composición del estado de la técnica. Por lo anterior, se sugiere que la composición sea dependiente de la reivindicación de método que contenga todas las características técnicas esenciales para aislar dicha población celular. Asimismo, se sugiere incluir en la reivindicación 33 la característica de la reivindicación 34, es decir, mencionar que la composición comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las reivindicaciones 35 y 40 no son claras porque no mencionan que el medio de cultivo reclamado comprende el factor de crecimiento Epidérmico (EGF) e insulina y sus respectivas concentraciones. En el capítulo descriptivo se evidencia que dichos componentes son esenciales para el medio de cultivo PTT6 (Ej. 2.1 y Fig. 5). Se sugiere incluir en las reivindicaciones independientes estos dos componentes con sus respectivas concentraciones según lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 52 no es clara porque menciona “c oncentración” debiendo ser “concentración”. Se sugiere hacer la corrección pertinente.

4. Argumentos de la Oposición



Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

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

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”.

- 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	25/01/2012

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

Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

		from human umbilical cord Wharton's jelly	
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
D11 ¹¹	Turinetto V et al	Senescence in Human Mesenchymal Stem Cells: Functional Changes and Implications in Stem Cell Based 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-Compliant Medium 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

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/>
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° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

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 colagenasa / 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.

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, estreptomycin 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



Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

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.”

5. 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
D4	Pham, P.V, et al. <i>Cell and Tissue Banking</i>	“Isolation and proliferation of umbilical cord tissue derived mesenchymal stem cells for clinical applications”	17 de diciembre de 2015
D5	Binh, V.T., et al. <i>Biomedical Research and Therapy</i>	“Optimization of culture medium for the isolation and propagation of human breast cancer cells from primary tumour biopsies”	22 de febrero de 2015

El documento D4¹³ divulga el aislamiento y proliferación de células madre mesenquimales derivadas de tejido de cordón umbilical, tal como, la membrana para aplicaciones clínicas (Resumen, Fig.1).

El documento D5¹⁴ divulga el cultivo de células madre en el medio de cultivo DB que comprende DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco), F12 (Medio F12 de Ham), FBS (Suero Bovino Fetal) y M171 (Resumen, Págs. 208 y 209).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para aislar una población de células madre mesenquimales de la membrana amniótica del cordón umbilical, el método que comprende cultivar el tejido de cordón umbilical en un medio de cultivo que comprende DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco), F12 (Medio F12 de Ham), M171 (Medio 171) y FBS (Suero Bovino Fetal).” (Radicado N° NC2019/0002569 del 12 de abril de 2021).

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

Características esenciales	D4	D5
Un método para aislar una población de células madre mesenquimales de la	Método para aislar una población de células madre mesenquimales de la membrana amniótica del	Método para aislar una población de células madre (Págs. 209 a 2011)

¹³Pham, P. V, et al. (2015). Isolation and proliferation of umbilical cord tissue derived mesenchymal stem cells for clinical applications. *Cell and Tissue Banking*. Recuperado desde: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10561-015-9541-6>

¹⁴Binh, V.T., et al. (2015). Optimization of culture medium for the isolation and propagation of human breast cancer cells from primary tumour biopsies. *Biomedical Research and Therapy*. 2(2):207-219. Recuperado desde : https://www.researchgate.net/publication/272622810_Optimization_of_culture_medium_for_the_isolation_and_propagation_of_hum_an_breast_cancer_cells_from_primary_tumour_biopsies.

Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

membrana amniótica del cordón umbilical, el método que comprende:	cordón umbilical (Resumen, Fig.1)	
cultivar el tejido de cordón umbilical en un medio de cultivo que comprende	cultivar el tejido de cordón umbilical en un medio de cultivo (Pág. 6, Fig.1)	No menciona
DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco)	DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco) (Pág. 6, Fig.1)	DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco) (Págs. 208-209)
F12 (Medio F12 de Ham)	F12 (Medio F12 de Ham) (Pág. 6, Fig.1)	F12 (Medio F12 de Ham) (Págs. 208-209)
M171 (Medio 171)	No menciona	M171 (Medio 171) (Págs.208-209)
FBS (Suero Bovino Fetal)	FBS (Suero Bovino Fetal) (Pág. 6, Fig.1)	FBS (Suero Bovino Fetal) (Págs. 208-209)

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para aislar una población de células madre mesenquimales de la membrana amniótica del cordón umbilical para aplicaciones clínicas, este documento también divulga que el aislamiento de dichas células se realizó empleando el medio de cultivo que comprende DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco), F12 (Medio F12 de Ham) y FBS (Suero Bovino Fetal) (Resumen, Fig.1), es decir, el grupo V, donde las células expresaron: $88.56 \pm 4.18\%$ de CD73, $97.35 \pm 2.18\%$ de CD90, $98.13 \pm 1.55\%$ de CD105, $2.01 \pm 0.22\%$ de CD34, $5.83 \pm 0.85\%$ de CD45 y $4.14 \pm 1.12\%$ de HLA-DR (Fig.3)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado de D4 consiste en que el método de la solicitud comprende un medio de cultivo que emplea el medio M171.

No se evidencia un efecto asociado al incluir el medio M171, dado que, en el capítulo descriptivo no hay pruebas que sustenten algún efecto técnico por la inclusión de dicho medio. Asimismo, no es posible relacionar algún efecto porque la reivindicación no contiene las concentraciones de los componentes del medio de cultivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D4 con el fin de obtener un método para aislar una población de células madre mesenquimales, alternativo?

Sin embargo, el incluir el medio M171 para obtener el método, ya está divulgado en el documento D5 que se refiere al cultivo de células madre en el medio de cultivo DB el cual comprende DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco), F12 (Medio F12 de Ham), FBS (Suero Bovino Fetal) y M171 con el fin de llevar a cabo la proliferación, supervivencia de células mesenquimales (Págs.208 a 211), adicionalmente, dicho documento menciona que el medio DB fue mejor que el medio M y el medio D para cultivar las células de cáncer de seno y que luego de un mes todas las células se transformaron en células mesenquimales o de tipo mesenquimal (Pág. 215).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el medio M171 del documento D5 en el método de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D4 menciona que el cultivo se lleva a cabo en una incubadora de cultivo celular con 5% de CO₂ a una temperatura de 37° (Resumen, Pág.6). Por otra parte, dicho documento divulga que se realizaron diferentes subcultivos (Págs.

Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

10 y 14)

Las reivindicaciones dependientes 22 a 32 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. 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
D4	Pham, P.V, et al. <i>Cell and Tissue Banking</i>	1, 22 a 32	Nivel Inventivo
D5	Binh, V.T., et al. <i>Biomedical Research and Therapy</i>	1, 22 a 32	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“Se han realizado las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:- La examinadora ha objetado en las reivindicaciones 2 a 10, 11, 12, 19, 28 a 30, 43, 46 a 52, 55 y 58 por contener el término “aproximadamente”, lo cual es impreciso. Teniendo en cuenta lo anterior, se ha eliminado dicho termino de las reivindicaciones señaladas anteriormente. - Se objeto la reivindicación 38 por no tener sustento. Por tanto, se ha eliminado la reivindicación 38 del nuevo capítulo reivindicatorio.- Se objeto la reivindicación 44 por reclamar un medio de cultivo celular que no es claro. Para superar dicha objeción se elimina la reivindicación 44.”*

Se aclara que tiene razón porque el capítulo reivindicatorio radicado con N° NC2019/0002569 el 12 de abril de 2021 presenta las modificaciones expresadas por el solicitante. Sin embargo, dicho capítulo reivindicatorio tiene objeciones por falta de claridad según lo mencionado en el numeral 3.1 del presente Oficio.

Argumentos respecto a Nivel Inventivo

El solicitante sostiene que *“Es importante destacar, que no es correcto, como cree la examinadora, que el experto en la materia pueda llegar fácilmente a la población de células como se mencionan en la nueva reivindicación 33, utilizando técnicas rutinarias de cultivo celular o de separación celular. Ni D1 ni ninguna otra de las referencias citadas D2 o D3 describen dicha población de células madre mesenquimales como se define en la reivindicación 33, en la que al menos el 97% o más de las 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 CD34, CD45 y HLA-DR (...).”*

Se le asiste la razón al solicitante, sin embargo, se aclara que no es suficiente la caracterización de la población de células madre mesenquimales por medio de los marcadores celulares que expresa o no dicha población. Por tal razón, es importante que la reivindicación que reclama la composición con la población celular sea dependiente del método que contiene todas las características técnicas esenciales para la obtención de esas células aisladas, las cuales tienen las características específicas mencionadas por el solicitante, donde la población tiene un alto grado de pureza.



Oficio N° **10275** de **2 de julio de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

Por otra parte, esta Oficina manifiesta que realizando nuevamente la búsqueda en el estado de la técnica para el capítulo reivindicatorio radicado con N° NC2019/0002569 el 12 de abril de 2021 se determinó que los documentos D4 y D5 anticipan el método reclamado en la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes 22 a 32, según lo mencionado en el numeral 6.1 del presente Oficio.

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 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° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002569		1°		2°	X	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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 52					
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, UC-MSCs, 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/EPO	Dominici M, <i>et al.</i>	2006	-	-			A		
Google académico	Arévalo A, <i>et al.</i>	2007	-	-			A		
	García de Insausti, C.	2012	-	-			A		
	Stubbendorff M, <i>et al.</i>	27/05/2013	-	-			A		
	Barlow S, <i>et al.</i>	08/12/2008	-	-			A		

Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

IP5	Subramanian, A., <i>et al.</i>	10/06/2015	-	-	A
	Pham, P. V., <i>et al.</i>	17/10/2012	-	-	A
	Binh, V.T., <i>et al.</i>	22/02/2015	1, 22 a 32	Págs. 208 a 215	Y
IP5/Patbase	WO2007046775	26/04/2007	-	-	A
EPO	Pham, P.V., <i>et al.</i>	01/06/2016	1, 22 a 32	Págs. 6 a 14, Figuras 1 y 3	Y
	Lim I.J, <i>et al</i>	01/05/2014	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.			Pham, P. V., <i>et al.</i> (2012). Isolation of Breast Cancer Stem Cells by Single-Cell Sorting. <i>Biomedical Tissue Culture</i> . DOI: 10.5772/51506		
			Pham, P. V., <i>et al.</i> (2015). Isolation and proliferation of umbilical cord tissue derived mesenchymal stem cells for clinical applications. <i>Cell and Tissue Banking</i> DOI:10.1007/s10561-015-9541-6		
			Binh, V.T., <i>et al.</i> (2015). Optimization of culture medium for the isolation and propagation of human breast cancer cells from primary tumour biopsies. <i>Biomedical Research and Therapy</i> . 2(2):207-219. DOI:10.7603/s40730-015-0006-0.		
			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		
			Stubbendorff M, <i>et al.</i> (2013). Immunological Properties of Extraembryonic Human Mesenchymal Stromal Cells Derived from Gestational Tissue. <i>Stem Cells and Development</i> .Vol. 22, No. 19; doi.org/10.1089/scd.2013.0043		
			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</i> . Volume 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 sangre 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		

Oficio N° 10275 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002569

Lim I.J, <i>et al.</i> (2014). Epithelial and Mesenchymal Stem Cells from the Umbilical Cord Lining Membrane. <i>Cell Transplantation</i>. Vol. 23, páginas. 497–503. doi:10.3727/096368914X678346 Barlow S, <i>et al.</i> (2008). Comparison of Human Placenta- and Bone Marrow–Derived Multipotent Mesenchymal Stem Cells. <i>Stem cells and development</i>. Vol: 17 páginas: 1095–1108. DOI: 10.1089/scd.2007.0154 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>. Vol. 8, No. 4, 315! 317. Recuperado de: http://novolabco.com/wp-content/uploads/2020/08/ISCT_MSC_Standards-copy.pdf 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. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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 naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 19/04/2021	
Examinador: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA	