

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 53 # 103 B 42 Oficinas 602/605

Tel: (571) 2108005 – 4263176

E-mail: mail@rubiolawyers.com

Código Postal 111111

Bogota, D.C. -Colombia

Doctora

EDNA MARCELA RAMIREZ OROZCO

Directora Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. Expediente No.: **NC2019/0002569**
Patente de Invención: **"MÉTODO PARA AISLAR CELULAS MADRE MESENQUIMALES A PARTIR DE MEMBRANA AMNIOTICA DE CORDON UMBILICAL UTILIZANDO UN MEDIO DE CULTIVO CELULAR"**
PCT: **PCT/SG2017/050500**
Solicitante: **CELLRESEARCH CORPORATION PTE. LTD**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO NO. 10275 DE 2 DE JULIO DE 2021, NOTIFICADO EL 6 DE JULIO DE 2021, CON VENCIMIENTO PARA RESPUESTA EL 16 DE NOVIEMBRE DE 2021

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **APODERADO** de la Sociedad **CELLRESEARCH CORPORATION PTE. LTD**, domiciliada en 7500A Beach Road # 06-302 The Plaza, Singapur; debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No.10275, notificado el 6 de julio de 2021, y cuya solicitud de prorrogas fue presentada el 30 de septiembre de 2021, me permito manifestar:

En el informe oficial emitido sobre la presente solicitud, y con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se han emitido algunas objeciones que me permito señalar y dar respuesta de la siguiente forma:

1. De la solicitud de patente

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 2 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

1.1. Reivindicaciones (Modificación a las reivindicaciones)

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este escrito nuevo pliego reivindicatorio, el cual consta de cuarenta y cuatro (44) reivindicaciones y reemplaza el capítulo presentado el 12 de abril del 2021.

Se aclara que el nuevo pliego no contiene materia no reivindicada anteriormente, es decir no implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, modificaciones que corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

Se han realizado las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- La nueva **reivindicación 1** se corresponde a la presentada con anterioridad y se le han realizado algunas modificaciones, En primero lugar, se ha aclarado en la parte de caracterización de la reivindicación que se cultiva tejido de la membrana amniótica del cordón umbilical. En segundo lugar, las características de las reivindicaciones 2, 5 y 7 anteriores, se han incluido en la reivindicación 1. La nueva reivindicación 1 enumera las concentraciones de DMEM, F12, M171, FBS, factor de crecimiento epidérmico (EFG) e insulina en el medio de cultivo de la reivindicación 1. Es decir, se han eliminado las reivindicaciones 2, 5 y 7.
- Las nuevas **reivindicaciones 2 a 18** corresponde a las iniciales 3, 4,6, y 8 a 21.
- La nueva **reivindicación 19** corresponde a la reivindicación 22 en la cual la referencia el tejido sea una pieza de todo el cordón umbilical se ha eliminado.
- Las nuevas **reivindicaciones 20 a 24** eran las anteriores 23 a 27.
- La nueva **reivindicación 25** corresponde a la anterior reivindicación 28 que se ha sido limitado a definir que el 97% o más, el 98% o más, el 99%

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 3 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

o más de las células madre mesenquimales aisladas expresan los marcadores CD73, CD90 y CD105.

- La nueva **reivindicación 26** corresponde a la anterior reivindicación 29 que ha sido limitado al definir que el 97% o más, el 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas expresan los marcadores CD34, CD45 y HLA-DR.
- Las nuevas **reivindicaciones 27 a 29** corresponden a las anteriores 30 a 32.
- La nueva **reivindicación 30** corresponde a la inicial 33 en la cual se ha incluido la característica de la anterior reivindicación 34. Por tanto, la nueva reivindicación 30 define que la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable. Debido a esta enmienda, se ha eliminado la reivindicación 34 del capítulo anterior.
- La nueva **reivindicación 31** corresponde a la anterior 35 en la cual se ha incluido la característica de la anterior reivindicación 36.
- Las nuevas **reivindicaciones 32 a 34** corresponden a las anteriores 37 a 39.
- La nueva **reivindicación 35** corresponde a la anterior 34 en la cual se han incluido las concentraciones finales de factor de crecimiento epidérmico (EGF) e insulina (que fueron objeto de las reivindicaciones anteriores 43 y 45). Por tanto, las reivindicaciones 43 y 45 se han eliminado.
- Las nuevas **reivindicaciones 36 a 42** corresponden a las anteriores 41, 42, 44 y 46 a 49.
- La nueva **reivindicación 43** corresponde a la anterior reivindicación 50 en la se han incluido las concentraciones finales de factor de crecimiento epidérmico (EGF) e insulina (que fue objeto de la reivindicación anterior 51). Por tanto, se ha eliminado la reivindicación anterior 51.
- La nueva **reivindicación 44** corresponde a la anterior reivindicación 52.

1.2. Reivindicaciones (Claridad de las reivindicaciones)

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 4 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

El solicitante se permite realizar algunas aclaraciones a las reivindicaciones – en cuanto a la claridad de estas – teniendo en cuenta las objeciones que realiza la Examinadora en su reporte, así:

1.2.1. Reivindicación 1

La Examinadora manifiesta que 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, 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.

Para superar esta objeción la Examinadora 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.

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha modificado la reivindicación 1 de acuerdo con lo sugerido por la Examinadora.

1.2.2. Nueva reivindicación 19 (anterior reivindicación 22)

La Examinadora considera que 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.*"

Para superar esta objeción la Examinadora sugiere eliminar la línea señalada anteriormente.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 5 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

Teniendo en cuenta lo anterior, en la nueva reivindicación 19 (anterior reivindicación 22) se ha eliminado la línea como lo sugiere la Examinadora, para superar esta objeción.

1.2.3. Nuevas reivindicaciones 25 a 27 (anteriores reivindicaciones 28 a 30)

La Examinadora considera que las reivindicaciones 28 a 30 no son claras pues mencionan que *"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 los siguientes marcadores: CD34"*.

La Examinadora considera que la expresión o no expresión de dichos marcadores es considerado un resultado alcanzar, lo cual no define las características técnicas del método.

Teniendo en cuenta lo anterior, el solicitante realiza los siguientes comentarios a estas objeciones:

1.2.3.1. Características de al menos el 90% o algunos de los porcentajes declarados

Abordando primero esta objeción, que no es evidente en el capítulo descriptivo, que al menos el 90% o algunos de los porcentajes reclamados sean resultado del método, señalamos lo siguiente.

De acuerdo con la divulgación de la solicitud (ver la sección experimental de la presente solicitud y el cultivo de tejido de revestimiento del cordón umbilical en el

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 6 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

medio PTT-6), la nueva reivindicación 25 (correspondiente a la reivindicación anterior 28) se ha limitado a poblaciones celulares de 97% o más, 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas expresan los marcadores CD73, CD90 y CD105. Asimismo, la nueva reivindicación 26 (correspondiente a la reivindicación anterior 29) se ha limitado a poblaciones celulares de las cuales 97% o más, 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas carecen de expresión de los marcadores CD34, CD45 y HLA. -DR.

Por lo anterior, manifestamos que las nuevas reivindicaciones 25 y 26 son claras con relación al objeto que se pretende reivindicar. También queremos hacer notar aquí que la nueva reivindicación 27 (reivindicación anterior 30) continúa recitando que 97% o más, 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas expresan los marcadores CD73, CD90 y CD105 mientras carecen de expresión de los marcadores CD34, CD45 y HLA-DR. Por tanto, esta segunda objeción no era aplicable a la reivindicación 30 anterior, ni esta objeción es aplicable a la nueva reivindicación 27. Por tanto, consideramos que la nueva reivindicación 27 es clara con respecto a la objeción emitida por la Examinadora.

1.2.3.2. Características de expresión o no expresión de dichos marcadores como resultado de lo que se desea lograr con la presente solicitud.

Al abordar ahora la característica del perfil de expresión como una característica adecuada para definir poblaciones de MSC en las reivindicaciones de la presente solicitud, es decir, la característica de expresión o no expresión de dichos marcadores, observamos lo siguiente.

Si bien la Examinadora tiene razón en que el perfil de expresión depende de las condiciones de cultivo, nos gustaría señalar que el perfil de expresión es considerado por el experto en la técnica como un criterio muy adecuado para caracterizar las MSC. Véase en este contexto la referencia de Dominici et al: "Criterios mínimos para definir células estromales mesenquimales multipotentes. Declaración de la posición de la Sociedad Internacional de Terapia Celular", CITOTERAPIA, vol. 8, no. 4, 1 de

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 7 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

enero de 2006, folios 315-31 (citado en la presente demanda y adjunto aquí) que, inter alia, establece:

*"El objetivo de esta declaración de posición **es proporcionar a la comunidad científica un conjunto estándar de criterios, basados en los mejores datos disponibles actualmente, para definir la identidad de MSC**, reconociendo que la investigación futura probablemente exigirá una revisión de los criterios a medida que surjan nuevos datos" ...*

***En segundo lugar, $\geq 95\%$ de la población de MSC debe expresar CD105, CD73 y CD90, medido por citometría de flujo.** Además, estas células deben carecer de expresión ($\leq 2\%$ positivas) de CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 y HLA clase II.*

...

***La expresión de Ag de superficie, que permite una identificación rápida de una población celular, se ha utilizado ampliamente en inmunología y hematología.** Para identificar MSC, proponemos que las células expresen CD105 (conocida como endoglina y originalmente reconocida por el MAb SH2), CD73 (conocida como ecto 5 'nucleotidasa y originalmente reconocida por los MAb SH3 y SH4) y CD90 (también conocida como Thy- 1).*

Entonces, ¿por qué una organización científica como la Sociedad Internacional de Terapia Celular emitiría una solicitud de documento de posición como un criterio estándar de que "el 95% de la población de MSC debe expresar CD105, CD73 y CD90, según lo medido por citometría de flujo" para definir las MSC humanas? tanto para investigaciones científicas de laboratorio como para estudios preclínicos? La respuesta es: Porque los respectivos científicos y médicos consideran que **la expresión del marcador es una característica**

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 8 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

permanente de las poblaciones de MSC y, por lo tanto, muy adecuada para definir estructuralmente estas poblaciones de MSC.

El hecho de que la expresión del marcador como lo sugiere Dominici et al es un criterio estándar generalmente aceptado para la caracterización de los MSCs se hace también evidente a partir de la referencia D, por ejemplo.

D4 analiza exhaustivamente los perfiles de expresión de los distintos tipos de células madre mesenquimales del cordón umbilical. D4 incluso se refiere a Dominici et al (*página 298 de D4 "que es más importante, las células obtenidas a partir de medio suplementado con APRP que exhibieron un fenotipo MSC que satisfacía todos los criterios mínimos de MSCs sugeridos por Dominici et al. (Dominici et al. 2006)"*).

Entonces, dado que la expresión del marcador (perfil) es un criterio científicamente bien aceptado para la caracterización de las poblaciones de MSC, se deduce que el criterio es claro para el experto en la técnica y, por lo tanto, también más que adecuado para caracterizar poblaciones de MSC en las reivindicaciones de la presente solicitud.

En este contexto, nos gustaría referirnos como evidencia adicional, a la correspondiente patente concedida en EE.UU. 10.988.736 que se emitió a la correspondiente solicitud de EE.UU. N.º 15 / 725.913. Como referencia se adjunta una copia de la patente de EE. UU. Como podrá observarse, la reivindicación 1 concedida de la patente estadounidense 10,988,736 está dirigida a una población madre de mesenquimatoso aislado de la membrana amniótica del cordón umbilical que es idéntica a la citada en la reivindicación pendiente 27 de la presente solicitud en estudio.

Con base en lo anterior, consideramos que las nuevas reivindicaciones 25 a 27 son claras y hacen referencia al perfil de expresión de las MSC obtenidas. Por lo tanto, solicitamos respetuosamente a la Examinadora que reconsidere sus objeciones.

1.2.4. Nueva reivindicación 30 (anterior reivindicación 33)

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 9 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

La Examinadora considera que la reivindicación 33 (inicial) no es clara, por las siguientes razones:

Primero, la Examinadora sugiere incluir la característica de la reivindicación 34 en la reivindicación 33; es decir, mencionar que la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En respuesta, la nueva reivindicación 30 (correspondiente a la reivindicación anterior 33) ha sido modificada como se sugirió, ahora, menciona que la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la Examinadora afirma que la reivindicación anterior 33 menciona que *“una composición farmacéutica que comprende una población de células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical, en la que al menos el 97% o más de la población de células madre expresa cada uno de los siguientes marcadores: CD73, CD90 y CD105 y no tienen expresión para cada uno de los siguientes marcadores: CD34, CD45 y HLA-DR.”*:

La Examinadora sostiene que, por tanto, es evidente que la caracterización de la población celular mediante los marcadores que expresa o no expresa, no es suficiente para distinguir esta composición del estado de la técnica. Por tanto, de la misma manera que para las reivindicaciones anteriores 28 a 30, la Examinadora sostiene que la característica del perfil de expresión no es adecuada para definir la población de MSC en las reivindicaciones de la presente solicitud.

Si bien observamos que la Examinadora sugiere amablemente que la composición dependa de la declaración del método que contiene todas las características técnicas esenciales para aislar dicha población celular; por las razones expuestas anteriormente, presentamos, **la característica del perfil de expresión según se indica en la reivindicación 30, que es evidente para el experto en la técnica y, por tanto, es una característica adecuada y permitida para definir poblaciones de MSC en las reivindicaciones de patente.**

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Pagina 10 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

Con fundamento en lo anterior, sostenemos que la nueva reivindicación 30 que hace referencia al perfil de expresión de las MSC es clara y concisa. Por lo tanto, solicitamos respetuosamente a la Examinadora que también reconsidere la objeción realizada a esta reivindicación.

1.2.5. Nuevas reivindicaciones 31 y 35 (anteriores reivindicaciones 35 y 40)

La Examinadora consideró que las reivindicaciones anteriores 35 y 40 no son claras, ya que no mencionan que el medio de cultivo reivindicado comprende el EGF, la insulina y sus concentraciones correspondientes. La Examinadora sostiene que el capítulo descriptivo muestra que estos componentes son esenciales para el medio de cultivo PTT6 (por ejemplo, 2.1 y Fig.5).

Por lo tanto, La Examinadora sugiere incluir estos dos componentes en las reivindicaciones independientes con sus concentraciones correspondientes como se informa en la descripción. Las nuevas reivindicaciones 31 y 35 (correspondientes a las reivindicaciones anteriores 35 y 40) han sido modificadas como se sugiere superando así dichas objeciones.

1.2.6. Nueva reivindicación 44 (anterior reivindicación 52)

La Examinadora menciona que la reivindicación no es clara porque menciona "concentración".

Se manifiesta que esto fue un error de tipeo que ha sido subsanado en el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta con esta respuesta.

2. Determinación del Estado de la Técnica

La examinadora señala que una vez consultadas las fuentes de información con las que cuenta esa entidad, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 11 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D4	Pham, P.V, <i>et al. 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., <i>et al. 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

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados.

Considerando la objeción realizada por su Despacho hacia las reivindicaciones de la presente invención por falta de nivel inventivo frente a los documentos D4 y D5, respetuosamente indicamos que tanto el solicitante como el suscrito estamos en total desacuerdo con el análisis realizado por la Examinadora, por lo que nos permitimos exponer:

2.1. Nivel Inventivo

La Examinadora considera que el método de la reivindicación 1 (anterior) es obvia sobre una combinación de la referencia D4 con la referencia D5. Además, la Examinador afirma que las reivindicaciones dependientes 22 a 32 no mencionan ninguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, contribuya al nivel de invención del método de la reivindicación 1; por tanto, se considera que no tienen nivel de invención. Es decir, esta evaluación se indica en el mismo oficio donde se señala:

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

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Pagina 12 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

Entendemos que la Examinadora considera que el objeto, por ejemplo, de las reivindicaciones dependientes 2 a 21, es inventivo. De lo contrario, se habría indicado que la combinación de la referencia D4 con la referencia D5 afecta a la actividad inventiva del objeto de las reivindicaciones 2-21.

Pasando ahora a la actividad inventiva del método de la reivindicación 1, hacemos notar que las características de las reivindicaciones anteriores 2, 5 y 7 se han incluido en la nueva reivindicación 1. La nueva reivindicación 1 enumera, por tanto, las concentraciones de DMEM, F12, M171, FBS, Factor de crecimiento epidérmico (EGF) e insulina en el medio de cultivo de la reivindicación 1. Por tanto, con esta enmienda, la reivindicación 1 no solo es clara (ver arriba) sino también inventiva.

En este contexto, también nos gustaría abordar la patentabilidad de la composición farmacéutica de la nueva reivindicación 30. Como se mencionó anteriormente, la reivindicación 30 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una población de células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical, en la que en al menos el 97% o más células de la población de células madre expresan cada uno de los marcadores CD73, CD90 y CD105 y carecen de expresión de los marcadores: CD34, CD45 y HLA-DR".

En nuestra respuesta anterior, hemos explicado en detalle que dicha **población de células madre de células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical de las cuales al menos el 97% o más de las células expresan cada uno los siguientes marcadores: CD73, CD90 no existía en el estado de la técnica anterior**. También explicamos que no hay sugerencia alguna en la técnica anterior para llegar a un medio de cultivo como PTT-6 y como se define en la presente solicitud, y mucho menos existe divulgación alguna que permita en la técnica anterior llegar a tal población de células madre mesenquimatoso. **En cambio, tan solo la presente invención es la que proporcionó por primera vez a) tal población de células madre mesenquimales como se define en la reivindicación 30 y b) una forma (= divulgación que permite) de cómo obtener esta población de células madre**, es decir, cultivando células madre mesenquimales en el medio de cultivo PTT-6.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Pagina 13 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

Observamos que, en el Informe de examen, la Examinador está de acuerdo con este hallazgo, pero considera que la expresión del marcador no es una característica que deba considerarse para la patentabilidad. La Examinadora en su oficio señala:

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.

Observamos aquí que, por las razones expuestas anteriormente, el perfil de expresión es una característica que es 1) adecuada y clara para definir poblaciones de MSC en las reivindicaciones de patente y 2) debe tenerse en cuenta para evaluar la patentabilidad de dicha población de MSC.

Por tanto, la composición farmacéutica que comprende la población de células madre mesenquimales como se define en la reivindicación 33 es inventiva sobre cualquiera de las referencias citadas (en el presente y anterior oficio), incluidas las referencias D1 a D5 solas o en cualquier combinación. Asimismo, el medio de cultivo celular definido en las reivindicaciones y los métodos respectivos también son inventivos.

En consecuencia, solicitamos amablemente a la Examinadora que reconozca la existencia de una actividad inventiva para todo el objeto de las nuevas reivindicaciones 1-44.

Por todo lo anteriormente expuesto, consideramos que las nuevas reivindicaciones como se presentan son novedosas e inventivas frente al arte previo citado. Además, las reivindicaciones dependientes adquieren las características novedosas de la reivindicación de la que dependen.

De esta forma, manifestamos que la materia contenida en las reivindicaciones presentadas junto con esta respuesta 1 ~ 44 cumplen con los requisitos de

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Pagina 14 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

patentabilidad, tal como se define en la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la SIC.

3. Modificación presentada junto con esta respuesta

Dando cumplimiento a lo establecido en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020 mediante la cual se modificó el inciso segundo del numeral 1.2.2.5.1. del Capítulo Primero, del Título X de la Circular Única y Resolución 35585 de 10 de junio de 2021, con el propósito que sea estudiado el capítulo reivindicatorio modificado aquí aportado, presentamos el pago por concepto de modificación y correcciones a solicitud en trámite a la presente solicitud.

4. Anexo:

- i. Capítulo reivindicatorio modificado 1 ~ 44.
- ii. Recibo No.21-115572 correspondiente al pago de tasas por modificación al capítulo reivindicatorio a solicitud en trámite de acuerdo con el numeral 1.1.1.3.1.8 de la resolución de tasas No.61157 del 10 de junio de 2021.
- iii. Dominici et al Cytotherapy (2006) Vol. 8, No.4, 315.
- iv. Concesión de la Patente en Estados Unidos de America No. US 10,998,736 que se corresponde con la presente solicitud de patente.

5. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos y completados los requisitos conforme lo establece el artículo 14, 16, 18 y 30 de la Decisión 486, y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio, solicito muy respetuosamente a su Despacho, proceder al otorgamiento del privilegio de invención de la solicitud de patente.

Ahora, en caso que su Despacho considere que el Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, rogamos expedir un segundo examen con los debidos motivos y

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Pagina 15 de 15

Solicitud No. NC2019/0002569

Respuesta Acción Oficial Art 45

16 de noviembre de 2021

razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 - el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo – Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016 y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos.

Por lo anterior, respetuosamente solicito continuar con el trámite de la presente solicitud.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

mail@rubiolawyers.com

C.C. 17'192.062 de Bogotá

REIVINDICACIONES

1. Un método para aislar una población de células madre mesenquimales de la membrana amniótica del cordón umbilical, el método que comprende cultivar tejido de la membrana amniótica del 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), en donde el medio de cultivo comprende DMEM en una concentración final de 55 a 65% (v/v), F12 en una concentración final de 5 a 15% (v/v), M171 en una concentración final de 15 a 30% (v/v) y FBS en una concentración final de 1 a 8% (v/v), en donde medio de cultivo además comprende Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) en una concentración final de 1 ng/ml a 20 ng/ml e insulina en una concentración final de 1 µg/ml a 10 µg/ml.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el medio de cultivo comprende DMEM en una concentración final de 57.5 a 62.5% (v/v), F12 en una concentración final de 7.5 a 12.5% (v/v), M171 en una concentración final de 17.5 a 25.0% (v/v) y FBS en una concentración final de 1.75 a 3.5% (v/v).

3. El método de la reivindicación 2, en donde el medio de cultivo comprende DMEM en una concentración final de 61.8% (v/v), F12 en una concentración final de 11.8% (v/v), M171 en una concentración final de 23.6% (v/v) y FBS en una concentración final de 2.5 % (v/v).

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el

medio de cultivo comprende EGF en una concentración final de 10 ng/ml.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el medio de cultivo comprende insulina en una concentración final de 5 µg/ml.

5 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medio de cultivo comprende además al menos uno de los siguientes complementos: adenina, hidrocortisona, y sal de sodio de 3,3',5-Triiodo-L-tironina (T3).

10 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medio de cultivo comprende los tres de adenina, hidrocortisona, y sal de sodio de 3,3',5-Triiodo-L-tironina (T3).

8. El método de la reivindicación 7, en donde el medio de cultivo comprende adenina en una concentración final de 0.01 a 0.1 µg/ml de adenina, hidrocortisona en una concentración final de 0.1 a 10 µg/ml de hidrocortisona, y/o sal de sodio de 3,3',5-Triiodo-L-tironina (T3) en una concentración final de 0.5 a 5 ng/ml.

15 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende cultivar el tejido de cordón umbilical hasta que el crecimiento celular de las células madre mesenquimales de la membrana amniótica alcance 70-80% de confluencia.

20 10. El método de la reivindicación 9, que comprende remover las células madre mesenquimales del recipiente de cultivo utilizado para el cultivo.

11. El método de la reivindicación 10, en donde la remoción de las células madre mesenquimales del recipiente de cultivo se lleva a cabo por

tratamiento enzimático.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el tratamiento enzimático comprende tripsinización.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde las células madre mesenquimales se transfieren para subcultivo a un recipiente de cultivo para el subcultivo.

14. El método de la reivindicación 13, en donde las células mesenquimales se suspenden para el subcultivo en una concentración de 1.0×10^6 células/ml.

15. El método de la reivindicación 14, en donde las células madre mesenquimales se subcultivan en un medio de cultivo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

16. El método de la reivindicación 15, en donde las células madre mesenquimales se subcultivan hasta que las células madre mesenquimales alcanzan 70-80% de confluencia.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde el subcultivo se lleva a cabo en un biorreactor autocontenido.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el biorreactor se selecciona del grupo que consta de un biorreactor de placa paralela, un biorreactor de fibra hueca y un biorreactor de microfluidos.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tejido de cordón umbilical es una pieza de la membrana amniótica del cordón umbilical.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cultivo se lleva a cabo en una incubadora de cultivo celular con CO₂ a una temperatura de 37°C.

21. El método de la reivindicación 20, que comprende remover las células madre mesenquimales del recipiente de cultivo utilizado para el subcultivo.

22. El método de la reivindicación 21, en donde la remoción de las células madre mesenquimales del recipiente de cultivo se lleva a cabo por tratamiento enzimático.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el tratamiento enzimático comprende tripsinización.

24. El método de la reivindicación 23, que comprende además recolectar las células madre mesenquimales aisladas.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde 97% o más, 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas expresan los siguientes marcadores: CD73, CD90 y CD105.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde 97% o más, 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas

carecen de expresión de los siguientes marcadores: CD34, CD45 y HLA-DR (Antígeno de Leucocitos Humanos – Antígeno D Relacionado).

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25 o 26, en donde 97% o más, 98% o más, 99% o más de las células madre mesenquimales aisladas expresan CD73, CD90 y CD105 y carecen de expresión de CD34, CD45 y HLA-DR.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además conservar las células progenitoras/madres aisladas.

29. El método de la reivindicación 28, en donde la conservación se lleva a cabo por crioconservación.

30. Una composición farmacéutica que comprende una población de células madre mesenquimales aisladas de la membrana amniótica del cordón umbilical y un excipiente farmacéuticamente aceptable, 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.

31. Un método para producir un medio de cultivo adecuado para aislar una población de células madre mesenquimales de la membrana amniótica del cordón umbilical, el método que comprende la mezcla para obtener un volumen final de 500 ml de medio de cultivo:

i. 250 ml de DMEM,

ii. 118 ml de M171,

iii. 118 ml de DMEM/F12,

iv. 12.5 ml de Suero Bovino Fetal (FBS) (concentración final de 2.5%),

que comprende además adicionar

v. 1 ml de solución madre de EGF (5 µg/ml) para lograr una concentración final de 10ng/ml.

vi. 0.175 ml de solución madre de insulina (14.28 mg/ml) para lograr una concentración final de 5 µg/ml.

32. El método de la reivindicación 31, que comprende además adicionar a DMEM uno o más de los siguientes complementos: adenina, hidrocortisona, y sal de sodio de 3,3',5-Triiodo-L-tironina (T3), logrando de esta manera un volumen total de 500 ml de medio de cultivo.

33. El método de la reivindicación 32, en donde la concentración final de los complementos en DMEM es como sigue,

0.05 a 0.1 µg/ml de adenina, por ejemplo, 0.025 µg/ml de adenina,

1 a 10 µg/ml de hidrocortisona,

0.5 a 5 ng/ml de sal de sodio de 3,3',5-Triiodo-L-tironina (T3), por ejemplo, 1.36 ng/ml de sal de sodio de 3,3',5-Triiodo-L-tironina (T3).

34. Un método para aislar células madre mesenquimales de la membrana amniótica del cordón umbilical, que comprende el cultivo de tejido de membrana amniótica en el medio de cultivo preparado por el método como se define en cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33.

35. Un medio de cultivo celular que comprende:

- DMEM en la concentración final de 55 a 65% (v/v),

- F12 en una concentración final de 5 a 15% (v/v),

- M171 en una concentración final de 15 a 30% (v/v),

- FBS en una concentración final de 1 a 8% (v/v),

- Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) en una concentración final de 1 ng/ml a 20 ng/ml,
- Insulina en una concentración final de 1 µg/ml a 10 µg/ml.

5 36. El medio de cultivo celular de la reivindicación 35, en donde el medio de cultivo comprende DMEM en la concentración final de 57.5 a 62.5% (v/v), F12 en una concentración final de 7.5 a 12.5% (v/v), M171 en una concentración final de 17.5 a 25.0% (v/v) y FBS en una concentración final de 1.75 a 3.5% (v/v).

10 37. El medio de cultivo celular de la reivindicación 36, en donde el medio de cultivo comprende DMEM en una concentración final de 61.8% (v/v), F12 en una concentración final de 11.8% (v/v), M171 en una concentración final de 23.6 % (v/v) y FBS en una concentración final de 2.5 % (v/v).

15 38. El medio de cultivo celular de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en donde el medio de cultivo comprende EGF en una concentración final de 10 ng/ml.

39. El medio de cultivo celular de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, en donde el medio de cultivo comprende insulina en una concentración final de 5 µg/ml.

20 40. El medio de cultivo celular de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, en donde el medio de cultivo comprende además al menos uno de los siguientes complementos: adenina, hidrocortisona, y sal de sodio de 3,3',5-Triodo-L-tironina (T3).

41. El medio de cultivo celular de la reivindicación 40, en donde el medio de cultivo comprende los tres de adenina, hidrocortisona, y sal de sodio de 3,3',5-

Triiodo-L-tironina (T3).

42. El medio de cultivo celular de la reivindicación 40 o 41, en donde el medio de cultivo comprende adenina en una concentración final de 0.05 a 0.1 µg/ml de adenina, hidrocortisona en una concentración final de 1 a 10 µg/ml de hidrocortisona, y/o sal de sodio de 3,3',5-Triiodo-L-tironina (T3) en una concentración final de 0.5 a 5 ng/ml.

43. El medio de cultivo celular de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42, en donde 500 ml del medio de cultivo celular comprenden:

i. 250 ml de DMEM,

ii. 118 ml de M171,

iii. 118 ml de DMEM/F12,

iv. 12.5 ml de Suero Bovino Fetal (FBS) (concentración final de 2.5%).

v. EGF en una concentración final de 10ng/ml.

vi. Insulina en una concentración final de 5µg/ml.

44. El medio de cultivo celular de la reivindicación 43, que comprende además adenina en una concentración final de 0.05 a 0.1 µg/ml de adenina, hidrocortisona en una concentración final de 1 a 10 µg/ml de hidrocortisona, y/o sal de sodio de 3,3',5-Triiodo-L-tironina (T3) en una concentración final de 0.5 a 5 ng/ml.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0002569
Recibo: 21-115572
Fecha: 15/11/2021

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
CC: 17.192.062
Pago PSE No: 603689
CUS: 1204808206

Patente PCT

MÉTODO PARA AISLAR CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES A PARTIR DE MEMBRANA AMNIÓTICA DE CORDÓN UMBILICAL UTILIZANDO UN MEDIO DE CULTIVO CELULAR

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680