

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 59286

Ref. Expediente N° 16006769

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 1220 de 18 de enero de 2021, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “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”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 5 de marzo de 2021 con el N° NC2021/0003001, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, STEMFORM A/S, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Sobre el objeto de la invención

En primer lugar, la sociedad recurrente explica que: *“El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de **augmentar la viabilidad** del injerto de grasa trasplantado para el relleno mamario cosmético o el relleno facial cosmético.*

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una liporrelleno con células madre derivadas de tejido adiposo expandidas ex vivo mezcladas con tejido graso y el método de fabricación de la composición de liporrelleno que comprende células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) de cultivo primario expandidas ex vivo mezcladas con tejido graso en una relación de 20 x 10⁶ - 20 x 10⁷ ASCs/mL de grasa.

La invención ha demostrado que es posible obtener células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) con propiedades favorables (que incluyen tanto alta concentración como las características específicas de las ASC obtenidas) al utilizar un medio de cultivo que comprende 2 – _20% de lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL por sus siglas en inglés), recolectarlas en el pasaje primario y mezclarlas con tejido graso recolectado en una relación de 20 x 10⁶- 20 x 10⁷ ASCs/mL de grasa”.

Modificación a las reivindicaciones presentada con el escrito de recurso

En particular y en relación con la concisión de las reivindicaciones, la sociedad recurrente informa que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el que se ha modificado la reivindicación 2.



Ref. Expediente N° 16006769

Aporte de la invención reclamada

En relación con el nivel inventivo de la invención en estudio, la sociedad recurrente aclara lo siguiente: “(...) *Las células madre se obtienen del tejido adiposo y no de adipocitos (como correctamente también lo señala el Despacho en la misma Resolución). El tejido adiposo consiste de adipocitos (células adiposas maduras) y tejido conectivo que contiene además otras células llamadas fracción vascular estromal (SVF), la cual es una población celular heterogénea, que incluye células madre derivadas de tejido adiposo (ASCs), preadipocitos, células endoteliales, pericitos, entre otros. Por lo tanto, las células madre derivadas de tejido adiposo (ASCs) son aisladas desde la fracción vascular estromal (SVF) y pueden ser expandidas como en la presente solicitud. Bajo ciertas condiciones las ASCs se pueden diferenciar para constituir adipocitos y otros tipos de células*”.

Argumentos frente a las enseñanzas del documento D1

Ahora bien, en cuanto al documento D1 se argumenta en el memorial del recurso que: “(...) *El efecto observado en el documento D1 no es superior a lo que generalmente se observa para los injertos de grasa enriquecidos de ese volumen y técnica de inyección. 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]). Sin embargo, este documento no menciona que hubiese un grupo de control. Es de común conocimiento para la persona normalmente versada en la materia que entre pacientes se presentan variaciones significativas dependiendo de cambios en factores como el peso corporal, entre otros, los cuales no son mencionados en D1*”.

Argumentos frente a las enseñanzas del documento D3

También señala la sociedad recurrente que: “*El documento D3 (artículo de Naaijken et al.) se refiere a una investigación de varias características in vitro particularmente importantes para el **potencial de reparación cardíaca** de las ASC cultivadas en lisado de plaquetas humanas (PL) (En D3 son llamadas “células estromales derivadas de tejido adiposo”, lo cual es sinónimo de células madre derivadas de tejido adiposo), dichas características incluyen proliferación, adhesión, tamaño celular, migración, y diferenciación a cardiomiocitos (ver página 120 de D3, segunda columna, último párrafo de la introducción)*”.

En este sentido se destaca en el escrito de recurso que: “*Las características investigadas en D3 son evaluadas en el ámbito **de la administración de ASCs intravenosa para la reparación cardíaca**, en donde la adhesión de las ASC a las células endoteliales es de alta importancia (página 123, columna 1), se aclara al Despacho que en el método de la presente invención las ASCs se combinan con grasa y se inyectan de manera vía subcutánea (ver página 12 párrafo primero de la descripción de la invención). Adicionalmente, las ASC cultivadas en lisado de plaquetas presenta múltiples beneficios en comparación con las cultivadas en FBS. Los efectos beneficiosos son importantes cuando las ASC serán aplicadas para facilitar la reparación cardíaca (página 128 de D3)*”.

Ref. Expediente N° 16006769

De la no obviedad de la invención frente a los documentos D1 y D3

Asimismo, para la sociedad recurrente la presente invención no se derivaría de manera evidente a partir de la combinación de enseñanzas presentes en los documentos D1 y D3. Particularmente, se afirma en el escrito de recurso que: *“En el campo de la terapia celular es de suma importancia que las células sean dirigidas y evaluadas hacia el objetivo específico del tratamiento. Por ejemplo, cuando las células madre mesenquimales, incluidas las que son obtenidas a partir de tejido adiposo (ASCs), están destinadas a ser usadas como agentes inmunosupresores para enfermedades autoinmunes, el objetivo es evaluar las propiedades inmunosupresoras e igualmente para cualquier otro uso previsto y sus propiedades, como la administración intravenosa y regeneración cardíaca específicamente reportada en D3. En este sentido, el uso de los términos utilizados por el Despacho: “mejor índice de diferenciación”, “mayor expresión”, y “mejor tamaño promedio” no describen de manera precisa la evaluación de las células ya que no se basan en el alcance de la especificación de la presente solicitud, que es el injerto de grasa como relleno mamario o facial”.*

La sociedad recurrente se refiere de forma concreta a las enseñanzas del documento D3 y afirma lo siguiente: *“El problema técnico objetivo del documento D3 se encuentra específicamente relacionado con el ámbito de la administración de ASCs vía intravenosa para reparaciones cardíacas, mientras que en el presente caso las células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) tienen el objetivo de mejorar y prolongar la supervivencia de un liporrelleno mamario o fácil; y de esta manera, los campos de la técnica de los documentos estudiados son completamente diferentes. En el caso del documento D3, se inyectan ASCs, sin el componente de grasa que presenta el liporrelleno de la presente invención, vía intravenosa para reparaciones cardíacas en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (ver D3 página 126 columna izquierda línea 25), y tanto el potencial de migración como el menor tamaño celular son propiedades relevantes para el uso intravenoso”.*

En cuanto a la referencia realizada por esta Oficina en relación con las enseñanzas de la página 128 del documento D3 se resalta que: *“(…) El único índice de diferenciación al que se hace referencia en D3 es a la diferenciación a **cardiomiocitos**, lo que al menos no es pertinente ni posiblemente inferior para la evaluación de la presente solicitud. Por lo tanto, la mayoría de las propiedades señaladas por el Despacho como “mejores o mayores” no se refieren a las características técnicas superiores de la presente solicitud. En contraste, la capacidad de diferenciación espontánea hacia adipocitos resulta inesperada y se considera una ventaja técnica que favorece únicamente en el ámbito de los injertos de grasa. Cabe resaltar que contrario a lo argumentado por el Despacho, D3 no hace referencia a que las ASC cultivadas en lisado de plaquetas presentan una “mejor” diferenciación que las cultivadas en FBS, sino una “capacidad similar de diferenciación” (resumen). Además, el Despacho sostiene que “particularmente la inclusión de lisado de plaquetas permite mayor expresión de marcadores de superficie (mejorando la diferenciación de dichas células), pero en D3 y otras referencias los marcadores de superficie son considerados “mediadores de la adhesión y migración celular”, **de nuevo relevantes para la aplicación intravenosa, pero posiblemente desfavorables para su uso en injertos de grasa que no se aplican de manera intravenosa**”.*

Además, expone la sociedad recurrente que: *“(…) En vista de que el Despacho reconoce que el documento D3 refiere que la aplicación terapéutica es diferente al de la solicitud en estudio, el solicitante considera que los argumentos en contra de la presente solicitud*

Ref. Expediente N° 16006769

no afectan el nivel inventivo de la invención, puesto que el estado de la técnica citado evalúa factores relevantes para la administración intravenosa y la reparación cardíaca pero no para su uso en combinación con grasa para injertos de grasa enriquecidos que se inyectan de manera subcutánea para otro propósito distinto al descrito en D3. Por lo tanto, puede que el documento D3 revele información sobre el proceso de obtención de células madre a partir de tejido adiposo, sin embargo no le resta nivel inventivo a la presente solicitud por cuanto dicho documento no divulga ni sugiere información que motive a la persona normalmente versada en la materia a utilizar las ASC como parte de una composición utilizada para el relleno mamario cosmético o para el relleno y/o rejuvenecimiento facial y en efecto, que comprende además de las ASC grasa y que además cuente con un efecto técnico sorprendente al permitir inyectar más volumen de injerto enriquecido en el área deseada mejorando su supervivencia y la calidad de los injertos de grasa”.

Frente al prejuicio técnico superado por la invención

Acerca de las publicaciones allegadas durante el trámite administrativo por la sociedad recurrente se aclara en el escrito de recurso que: “(...) Las publicaciones citadas como Schallmoser et al (2007) y Bieback et al (2009) no se refieren al cultivo de adipocitos sino de células madre derivadas de tejido adiposo. Del mismo modo, el solicitante señala que los resultados divulgados en dichas publicaciones no son directamente extrapolables a cultivos de células madre, sino que estos resultados demuestran directamente que el lisado de plaquetas no resultó útil como medio de cultivo para ASCs”.

La sociedad recurrente insiste en que la “ventaja” respecto a la capacidad de diferenciación se refiere únicamente a la diferenciación a cardiomiocitos y que este tipo de diferenciación celular no afecta el nivel inventivo de la invención en estudio.

Según la sociedad recurrente: “En el documento de Castegnaro las células madre no se obtienen de adipocitos, sino que son extraídas de tejido adiposo y expandidas. En segundo lugar, Castegnaro S. et al no divulga que el lisado de plaquetas (PL) sea `mejor` que el FBS, sino que describe algunas ventajas del uso de PL sobre FBS. No obstante, las ASC cultivadas en medios suplementados con lisado de plaquetas (PL) en lugar de FBS presentaban un potencial de diferenciación adipogénico inferior pero un mejor potencial para diferenciarse en el linaje osteogénico. En este sentido, la persona normalmente versada en la materia no habría considerado el medio de lisado de plaquetas para el cultivo de ASC ya que los resultados mostraron una rara presencia o ausencia de adipocitos, lo que significaría una desventaja para la solicitud en estudio. Adicionalmente, **el documento D3 no menciona ninguna diferenciación a adipocitos sino a cardiomiocitos**”.

Así se solicita en el memorial del recurso que: “(...) Esta Oficina considere el estudio de Castegnaro S. et al (“Effect of platelet lysate on the function and molecular characteristics of mesenchymal stem cells isolated from adipose tissue”) Stem Cell Res. & Therapy Vol. 6:105-114 (2011)) como información complementaria ante una objeción por falta de nivel inventivo, ya que demuestra que existía un prejuicio técnico que conducía a la persona normalmente versada en la materia en el sentido contrario de la invención, puesto que en el estudio de Castegnaro, cuando fueron expuestas a simulaciones particulares las ASC cultivadas en suero fetal bovino produjeron una mayor cantidad de adipocitos en comparación con las cultivadas en el medio suplementado con el lisado de plaquetas

Ref. Expediente N° 16006769

humanas. (página 108, col 2, última línea a página 109, col 1, primera línea). Este documento se encuentra en el expediente administrativo”.

En relación con el documento D3 la sociedad recurrente reitera lo siguiente:

- *“El título del documento D3 es: `El lisado de plaquetas humanas como sustituto del suero bovino fetal mejora el cultivo de células estromales derivadas de tejido adiposo humano para **futuras aplicaciones de reparación cardíaca**`, y en apoyo de este argumento, las propiedades celulares que son investigadas y reportadas como `mejoradas`, son las que se relacionan estrechamente con la administración intravenosa (tamaño celular, adhesión de moléculas, potencial de migración) y con la reparación cardíaca (diferenciación a cardiomiocitos), y no simplemente a un proceso de expansión de células madre. Se reitera además que la aplicación de la combinación de la invención, no se hace de manera intravenosa sino subcutánea.*
- *En consecuencia, el solicitante respetuosamente expresa su desacuerdo con el Despacho, por cuanto una persona normalmente versada en la materia de la terapia celular, no estaría motivada a usar el lisado de plaquetas para la expansión de ASCs para su uso en injertos de grasa específicamente, teniendo en cuenta que el uso de lisado de plaquetas ha sido reportado como desfavorable para la diferenciación a adipocitos (Castegnaro et al, Lange et al), mientras que el potencial de diferenciación a cardiomiocitos se mantuvo (Naaijken et al)”.*

También se argumenta en el escrito de recurso que: “Los estudios de la presente solicitud fueron realizados entre 2010 y 2012, y en ese entonces nadie había utilizado el pasaje primario para estudios clínicos, e incluso en la actualidad, en donde se han ejecutado entre 500 y 1000 estudios clínicos con células madre mesenquimales/ células estromales, incluyendo ASC, según el conocimiento del solicitante, ningún otro estudio ha utilizado células del pasaje primario como una opción obvia para la persona normalmente versada en la materia”.

Del efecto técnico atribuido a la invención en vista del estado de la técnica disponible en D1

La sociedad solicitante manifiesta su desacuerdo en relación con el análisis realizado sobre el documento D1 y al respecto menciona que: “(...) La composición de D1 no cumple con el propósito debido a que los resultados expuestos en dicho documento no son superiores a los que se observan generalmente para injertos de grasa no enriquecidos con volúmenes similares a los de D1 e inyecciones mediante el uso del llamado injerto de grasa estructural (es decir, inyección de grasa en gotas más pequeñas) como en D1. Si bien no hay evidencia de qué proporción de células madre es favorable para el uso actual, la alta concentración en la presente solicitud, siendo de 20 a 200 veces mayor que en D1, demostró un efecto notable, incluso como se describe en el peor de los casos con 30 ml inyectados en forma de bolo”.

Con respecto al documento de Kølle se afirma en el escrito del recurso que: “El solicitante está de acuerdo que el documento es una divulgación posterior a la fecha de determinación del estado de la técnica y desea resaltar que dicho documento fue presentado como información complementaria que puede ser presentada ante una objeción de nivel inventivo, de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (pág. 137). En este sentido, el estudio de Kølle

Ref. Expediente N° 16006769

no pretende desvirtuar los conceptos mencionados en el arte previo sino demostrar el efecto técnico sorprendente de la presente invención. Adicionalmente, el solicitante señala que contrario a lo afirmado por el Despacho, los bolos que comprenden las células madre de adipocitos expandidas ex vivo también eran de 30 mL, y no de 3mL (Ver página 11 línea 3 de la Resolución 1220)".

Por otro lado, la sociedad recurrente afirma que: "(...) El documento no utiliza específicamente la composición de D1 como `control`, sino que, de acuerdo a la práctica general de estudios clínicos, se utilizó un tejido adiposo autotransplantado. Del mismo modo, haber usado la composición de D1 hubiese probado de manera más directa la superioridad de la solicitud en estudio; sin embargo, como se mencionó anteriormente, los resultados descritos en D1 no son superiores a lo que se conoce generalmente, por lo que se encuentra que el uso del medio estándar para cultivo fue científicamente superior. Como se describe, en claro contraste, la composición descrita en la presente invención mejoró significativamente la supervivencia del injerto aproximadamente 5 veces con una supervivencia del injerto del 80% frente al 16% de 30 ml de inyección en bolo de un injerto de grasa enriquecido con ASC frente a un injerto de grasa no enriquecido, respectivamente".

Finalmente, se explica que: "El Despacho pudo haber malinterpretado las enseñanzas y conclusiones del estudio de Carpaneda et al. con base en la noción en donde se afirma que `La capacidad de un injerto de tejido adiposo para obtener nutrición a través de la imbibición plasmática se produce aproximadamente a 1,5 mm del borde vascularizado` (resumen), el objetivo de este estudio era `realizar una evaluación cuantitativa de la viabilidad del injerto con respecto al volumen inicial inyectado en un solo sitio` (página 17, columna 1, negrita fuera del texto). Por lo tanto, este estudio investigó, en un modelo que simulaba injertos adiposos, volúmenes que iban de 0,01 a 20 ml y mostró una marcada disminución de la viabilidad cuando el volumen del injerto inyectado en un solo sitio superaba los 3 mm de diámetro, lo que corresponde a una gota de 0,01 ml. De este modo, en contraste con lo señalado por el Despacho, el estudio de Carpaneda en efecto, respalda el efecto técnico descrito anteriormente por el solicitante. De hecho, el estudio constituye la base de todo el concepto de inyección de injertos de grasa mediante injertos de grasa estructural (gotitas más pequeñas) en lugar de inyección en bolo. Además, como también se deduce del estudio de Carpaneda et al, la vascularización del lecho receptor es de suma importancia para la supervivencia del injerto. Por lo tanto, el método y el sitio utilizado para el injerto de grasa en Kølle et al fue el "peor de los casos" al inyectar 30 ml como un bolo en la parte posterior de la parte superior de los brazos en contraste con D1 usando la inyección en pequeñas gotas inyectadas en tejido mamario correctamente vascularizado. Por lo tanto, la retención mejorada del injerto descrita anteriormente del bolo enriquecido con ASC fue de hecho inesperada y sorprendente. Como se mencionó, el estudio detrás de la presente invención (Kølle et al), incluyó un injerto de control interno para asegurar condiciones iguales para la intervención y el injerto de control".

En opinión de la sociedad recurrente la Resolución impugnada se contradice al señalar que: "(...) D3 muestra que las ASCs expandidas en medios de lisado de plaquetas obtienen mejores y/o mayores marcadores de superficie, mejor diferenciación y tamaño celular, las cuales son todas características celulares post cultivo que afectan a las células in vivo como también se menciona en D3, incluyendo también el posiblemente mejor potencial de migración. Por otro lado, para el literal d) el Despacho asegura que las características celulares post cultivo no se relacionan con el medio de cultivo".

Ref. Expediente N° 16006769

En conclusión, la sociedad solicitante insiste en el memorial de recurso en que: “(...) Las células madre no se obtienen de adipocitos sino de tejido adiposo como se explicó anteriormente.

Adicionalmente, el lisado de plaquetas no es una opción obvia para cultivar ASC para injertos de grasa autóloga puesto que:

- 1) En el momento en que se desarrolló la invención, 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.
- 2) Algunos investigadores demostraron que el lisado de plaquetas en comparación con otras alternativas humanas no era eficiente para cultivar ASC.
- 3) 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 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.
- 5) 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”.

De las patentes concedidas en otras jurisdicciones

La sociedad recurrente llama la atención de esta Oficina en relación con el hecho de que: “La solicitud en estudio ha sido otorgada en otras jurisdicciones como la Unión Europea, Estados Unidos de América, Canadá, Rusia, China, Japón, Emiratos Árabes Unidos, y México”.

Complemento de información allegado luego de la presentación del recurso

El día 10 de mayo de 2021 la sociedad recurrente presentó para consideración de esta Oficina un memorial complementario con argumentos y pruebas adicionales sobre el nivel inventivo de la invención reclamada, su aporte al estado de la técnica y el efecto técnico atribuido al método.

Modificación voluntaria presentado el 22 de junio de 2022

Posteriormente y en la fecha señalada en este subtítulo, la sociedad recurrente presentó una modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio. En esta modificación se allegan 2 reivindicaciones y se indica que estas modificaciones obedecen al retiro de materia relativa a un uso y a la corrección de la dependencia de la reivindicación 2.

Que, para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso” se procede como sigue:

Ref. Expediente N° 16006769

Objeto de la invención

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.

El problema técnico que aborda la solicitud tiene que ver con la biocompatibilidad del relleno de tejido blando con células madre derivadas de tejido adiposo, expandidas ex vivo o injertos de grasa enriquecida con células madre derivadas de tejido adiposo expandidas ex vivo, para relleno o aumento mamario cosmético o para relleno y/o rejuvenecimiento facial. El injerto de grasa autóloga (liporelleno) permite la reparación y el aumento de tejidos blandos y resultan de amplia aplicación en cirugías estéticas y reconstructivas. Los rellenos artificiales se degradan con el tiempo y causan efectos secundarios adversos por lo que el tejido graso autólogo es una alternativa viable sin tiempo de vida estimado, por lo que se acude a la adición de fracciones vasculares de células estromales (SVF), el cual, corresponde al sedimento celular que se forma cuando se recolecta el tejido adiposo. Este tejido contiene una pequeña cantidad de células madre derivadas del tejido adiposo (ASC).

La solicitud plantea un método para obtener liporelleno enriquecido con células madre: grasa + ASC expandidas ex vivo y relleno de células madre: ASC expandidas ex vivo.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° 16-006769 del 13 de enero de 2016, requerida en una primera oportunidad durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante el Oficio N° 12095 de 16 de agosto 2017.

En el requerimiento de fondo, la Oficina estudió el pliego reivindicatorio presentado bajo radicado con el N° 16-006769 del 18 de abril de 2016 y elevó objeciones sobre la reivindicación 2 al considerar que no correspondía con una invención. Asimismo, en este requerimiento, se observó que el contenido de las reivindicaciones 3 a 6 se relacionaba con materia exceptuada de patentabilidad. En relación con la patentabilidad, en el citado Oficio se indicó que la reivindicación 1, dirigida al método, carecía de nivel inventivo en virtud de las divulgaciones del documento D1 (CN 102284084) y las enseñanzas del documento D2 (DE102011121982).

Con el fin de superar las objeciones formuladas por la Oficina, la sociedad solicitante presentó el día 27 de diciembre de 2017 una serie de argumentos en favor de la patentabilidad y nivel inventivo de las reivindicaciones bajo estudio. Revisada la respuesta, la Superintendencia de Industria y Comercio emitió la Resolución N° 12132 mediante la cual, decidió denegar el privilegio de patente a las reivindicaciones analizadas, al considerar que el alcance presentado no cumplía con los requisitos de patentabilidad. Esta Resolución fue revocada de fondo por un nuevo acto proferido por la SIC al resolver el recurso de reposición interpuesto contra la decisión administrativa y mediante la Resolución N° 42207, ordenó la remisión del expediente nuevamente a la etapa del examen de patentabilidad.

Del estudio de las reivindicaciones presentadas con el recurso de reposición, esta Oficina trasladó un nuevo requerimiento bajo las disposiciones del artículo 45 de la Decisión 486,

Ref. Expediente N° 16006769

mediante el Oficio N° 2542 del 21 de febrero de 2020 mediante el cual se pusieron en evidencia el incumplimiento de las disposiciones relativas a la claridad y concisión de la materia definida en la reivindicación 2. Asimismo, se consideró que la materia comprendida en las reivindicaciones 1 a 3 carecía de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 (CN102284084) y D3 (Naaijken. Cell and Tissue Research).

Como respuesta a las anteriores objeciones, la sociedad solicitante radicó bajo el número de expediente N° 16-006769 en la fecha 25 de junio de 2020, un memorial de respuesta exponiendo nuevos argumentos en relación con el cumplimiento de todos los requisitos consignados en la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

Esta Oficina verificó los términos de la respuesta al Oficio N° 2542 y concluyó que subsistían los impedimentos para la concesión del derecho de patente y mediante la Resolución N° 1220 de 18 de enero de 2021 decidió denegar el privilegio de patente para las reivindicaciones 1 a 3 al considerar que no se podían dar por superadas las objeciones planteadas durante el examen preliminar sobre la patentabilidad de la invención, en especial, en relación con la claridad y concisión de la materia y por otra parte, por la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 3.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

*Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.
(...).*

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente”.

Modificación al pliego reivindicatorio

En primer lugar, es de advertir que el artículo 34 de la Decisión 486 es claro al establecer que *“el solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”.*

En relación con la facultad que otorga el mencionado artículo 34 para modificar la solicitud en cualquier estado del trámite, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado que *“(...) la solicitud se modifica a través de una nueva presentación de las reivindicaciones, aclarando*

Ref. Expediente N° 16006769

determinados aspectos de la descripción del invento o reformando todo aquello que pueda dar lugar a objeciones totales o parciales por parte de la Administración”.¹

En cuanto al ámbito y alcance de la modificación, el mismo Tribunal ha establecido que “la única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial”.²

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de que sea considerado al momento de adoptar la decisión, sobre lo cual esta Oficina considera lo siguiente:

Del objeto de la solicitud y la materia reclamada en la modificación

Con objeto del recurso el solicitante presentó un capítulo modificado allegado bajo el radicado 16006769 el día 05 de marzo de 2021 y pagó la tasa de modificación voluntaria correspondiente según recibo N° 23437 del 05 de marzo de 2021, el cual, al ser contrastado con el que reposa dentro del caso de recurso de reposición identificado bajo el N° NC2021/003001 corresponde en todos sus aspectos y define tanto el método para la elaboración del liporrelleno como la composición que comprende las células madre derivadas de tejido adiposo ASC a lo largo de tres reivindicaciones.

A continuación, la sociedad recurrente presenta una nueva modificación voluntaria que reemplaza en su totalidad la radicada inicialmente, el día 22 de junio de 2022. Este nuevo pliego reivindicatorio modificado bajo el radicado con el N° NC2022/0008689, allegado igualmente durante la etapa de recurso, está conformado por un total de dos (2) reivindicaciones comprendidas en la categoría de proceso y de producto caracterizado en función del proceso, por lo que se ajusta a lo previsto en el artículo 14 de la Decisión 486 en cuanto tiene que ver con las categorías inventivas.

En relación con el alcance de esta modificación, esta Oficina encuentra que el nuevo capítulo reivindicatorio solicita protección para 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. Igualmente, se reclama la composición que comprende células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) de cultivo primario (P0) expandidas ex vivo con tejido graso recolectado, obtenida por el método reclamado.

¹Proceso 31-IP-2011. P. 11.

²Ídem Proceso 31-IP-2011. P. 11.



Ref. Expediente N° 16006769

De la divulgación y soporte de la materia reclamada

Al verificar la memoria descriptiva de la solicitud originalmente presentada, esta Oficina observa que la materia ahora reclamada se encuentra divulgada y, por lo tanto, racionalmente sustentada en la descripción, el pliego reivindicatorio y los ejemplos inicialmente presentados. En particular, la modificación se sustenta en la descripción detallada en la que se indica que a partir del procedimiento de liposucción ambulatoria, es posible realizar el aislamiento del material biológico obtenido por lipoaspirado y la expansión ex vivo de células madre autólogas para obtener ASC.

En primer lugar se obtiene una fracción vascular estromal (SVF) que se incuba y digiere enzimáticamente con colagenasa grado BPM, se neutraliza la actividad enzimática y se resuspende el sedimento celular que comprende células madre. La SVF se siembra en un medio de cultivo Eagle modificado (DMEM), se incuban los cultivos primarios (P0) y se descartan las células no adherentes.

A continuación se recolectan ASC en cuatro pasajes P0 –P4, se suspenden y se centrifuga para obtener ASC viables para transporte en recipientes estériles para ser utilizadas en procedimientos de rejuvenecimiento facial, corrección de arrugas e injertos de grasa enriquecida a nivel mamario (Páginas 4 a 10 de la memoria descriptiva).

Teniendo en cuenta lo anterior, se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio allegado como modificación voluntaria en etapa de recurso y que reemplaza a aquel presentado inicialmente, toda vez que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, tal y como lo manifiesta la sociedad recurrente, y además, se allegó el pago de la tasa respectiva según comprobante de recaudo correspondiente al recibo N° 54701 del 22 de junio de 2022. Por lo tanto, la revisión del acto administrativo impugnado considerará además la caracterización del método y del producto definido en el nuevo capítulo reivindicatorio allegado a trámite.

Claridad y concisión de las reivindicaciones

De acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486 las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente, deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Analizado el contenido del capítulo reivindicatorio bajo estudio, es decir, el allegado a trámite con el radicado bajo el N° NC2022/0008689 esta Oficina encuentra que las mismas se ajustan con lo establecido.

Particularmente, la reivindicación 1 define 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; y la reivindicación 2 la composición que se obtiene por dicho método, lo cual también se ajusta a las disposiciones del artículo 30 y las demás aplicables consignadas en la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

Con la modificación allegada se dan por superadas las objeciones planteadas durante la actuación administrativa, en relación con la reiteración de elementos y la concisión.

Ref. Expediente N° 16006769

De otra parte, la reivindicación 2 se formula en términos del producto obtenido bajo el método definido a lo largo de la reivindicación 1. Frente a esta reivindicación esta Oficina advierte que cumple con los criterios señalados en relación con la categoría de producto por proceso, comoquiera que el material biológico obtenido ASC presenta una serie de características que solo se pueden conseguir al ser aislado a partir de la fracción vascular estromal (SVF) a partir de tejido autólogo recolectado por lipoaspirado y expandido ex vivo en un medio DMEM y sometido a pasajes, para obtener un liporrelleno biocompatible y estable.

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: CN102284084 (D1) y Naaijken et. al. (D3) pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada por la solicitud bajo revisión del 26 de junio de 2013.

Estado de la técnica citada

Tras la revisión realizada al trámite administrativo, se comprueba que el documento D1 efectivamente divulga métodos de preparación de composiciones inyectables de células madre adiposas expandidas mezcladas con tejido adiposo para restauración mamaria (Párrafos [0001] y [0020]). Asimismo, el documento D3 enseña la obtención de células madre de tejido adiposo para el tratamiento de enfermedades cardíacas (Página 119, Resumen).

Enseñanzas del documento D1

De manera particular, la invención desarrollada en el documento de patente CN102284084 (D1) se relaciona con un material inyectable de reparación mamaria que incluye células madre adiposas autólogas y gránulos de grasa autóloga. Por lo tanto, y a la luz del método reclamado, le asiste la razón a la sociedad recurrente cuando indica que en la invención en estudio se especifica que las ASC (células madre derivadas de tejido adiposo) provienen de una fracción vascular estromal (SVF) y no de tejido adiposo separado como tal y que el documento D1 es silencioso en relación con esta especificidad. Para un técnico versado en la materia es conocido que las ASC pueden provenir de varias fuentes y que la fracción vascular estromal corresponde al conjunto de células resultante del centrifugado y filtrado del tejido adiposo que ha sido lipoaspirado y está formada por diferentes tipos de células. En este mismo punto, el documento D1 muestra que las células utilizadas en la invención se separan del tejido extraído del paciente (Resumen).

Tal como se indica en la Resolución recurrida, este documento D1 también divulga un proceso para obtener una composición con células madre de tejido adiposo que comprende cultivar dichas células madre en un medio DMEM + 10% de suero fetal bovino (FBS), recolectar las células obtenidas y mezclar dichas células con gránulos o partículas de grasa autólogos, donde la concentración es de 10^6 - 10^8 células en 100 mL de gránulos de grasa autólogos (Resumen; reivindicaciones 1 a 3; párrafos [0007] – [0008], [0015], [0016] y [0019]). Sobre los demás detalles del método reclamado como la adición de penicilina, estreptomycin, heparina y lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) o la recolección de las ASC en el pasaje primario (P_0) no existe mención alguna en este documento D1.



Ref. Expediente N° 16006769

En consecuencia, esta Oficina encuentra que existe una diferencia adicional que no fue considerada en la Resolución impugnada, cuando se aborda el análisis del requisito de nivel inventivo bajo la aproximación problema solución y es el hecho argumentado por la sociedad recurrente en cuanto al aislamiento de las células madre a partir de la fracción SVF, que da lugar a una serie de consideraciones adicionales sustentadas en la descripción detallada del método.

Enseñanzas del documento D3

En relación con el documento D3, en esta revisión se verifica que en la investigación de Naaijkens et. al. se revela 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, estreptomycin 100µg/ml, 10UI/ml de heparina y suero fetal bovino o lisado de plaquetas. Igualmente, se evidencia que en este documento la recolección celular se realiza en el pasaje P₂ a P₃ y no se hace ninguna mención a la cantidad de ASC con relación al tejido adiposo.

En consecuencia, en vista de las modificaciones allegadas al pliego reivindicatorio, esta Oficina encuentra que el documento no dirige la atención de la persona versada en la materia en cuanto al número de pasajes a los que se somete el cultivo ni el enriquecimiento con tejido graso recolectado.

De la identificación de las diferencias entre la invención y los documentos citados durante el examen de patentabilidad

Así las cosas, el método reclamado se diferencia del arte previo como sigue:

Invención	D1	D3
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-10 estreptomycin al 1-5 %, 1-5 UI/mL de heparina libre de conservantes y lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) al 2-20 %;	Material inyectable de reparación mamaria, en el que este material incluye células madre adiposas autólogas y gránulos de grasa autóloga. El proceso para producir dicho material incluye: - Cultivar ASC autólogas aisladas de tejido adiposo en medio completo de DMEM + 10 SFB	Cultivo de ASC modificando el SFB por lisado de plaquetas. Dicho cultivo comprende: -Cultivo ASC en Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Gibco) que contiene 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (ambos Gibco) y 10% FBS o 5% PL y 10 U/ml de heparina PL: lisado de plaquetas

Resolución N° 59286

Ref. Expediente N° 16006769

- recolectar dichas ASC en el pasaje primario (P ₀); y	-No menciona Indica que: una vez que las células madre adiposas humanas aumentaron a alrededor del 85 %, se procedió al subcultivo	-Pasajes tempranos P ₂ a P ₃
- mezclar dichas ASC con el tejido graso recolectado en una relación de 20 x 10 ⁶ – 20 x 10 ⁷ ASC/mL de grasa	-Habiendo una cantidad de entre 10 ⁶ -10 ⁸ células madre adiposas contenido dentro de cada 100 ml de gránulos de grasa autólogos	-No menciona

Así, como se observa a partir de la tabla comparativa anterior, las diferencias con el documento D1 no solamente corresponden con que el medio de cultivo de las células madre de adipocitos contiene penicilina, estreptomycin, heparina y lisado de plaquetas. Además de esta diferencia, el documento D1 no indica la recolección de las ASC en el pasaje primario (P₀) y la relación presentada de estas células se define con respecto a partículas de grasa autólogas aisladas, lo cual tampoco es equivalente a la relación especificada en la reivindicación 1 en estudio. En las definiciones de esta reivindicación 1 las células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) se mezclan con grasa. Al igual, no es equivalente la concentración celular definida por mL de grasa a la que se indica en D1, que se establece por cada 100 mL de grasa, que como ya se explicó, corresponde, a su vez, con partículas o gránulos de grasa autólogos aislados o separados.

Por esto, para esta Oficina sigue vigente que la totalidad de las características técnicas esenciales de la invención no se derivan de manera evidente a partir de la combinación de enseñanzas comprendidas en la pareja documental D1 y D3, toda vez que el documento D1 no revela:

- La suplementación del medio de cultivo DMEM con un lisado de plaquetas humanas agrupadas (pHPL) al 2-20 %;
- La recolección de las células ASC en el pasaje primario (P₀) y
- La relación de la mezcla de las células ASC con el tejido graso recolectado de 20 x 10⁶ – 20 x 10⁷ ASC/mL de grasa.

De tal suerte que, el documento D3 no cubriría de ninguna manera los vacíos identificados en el documento D1. Aunque en este documento se muestre la suplementación del medio de cultivo con penicilina, estreptomycin, suero fetal bovino o lisado de plaquetas y heparina, el documento D3 se refiere a la recolección de las células en otra etapa y no enseña proporción alguna entre las ASC de la fracción estromal y el tejido adiposo o graso presente en el mismo tejido extraído y autólogo sin separar.

Consecuentemente, en esta revisión se rectifica que la definición del pasaje en el que se empieza la proliferación celular y la concentración de células por volumen de composición a ser administrada no se pueden considerar elementos obvios en vista de los documentos citados D1 y D3.

Ref. Expediente N° 16006769

En conclusión, el estado de la técnica presentado en el examen de patentabilidad no resulta suficiente para afectar la patentabilidad de la solicitud, toda vez que no se evidencia la sugerencia o motivación razonable que le permita a la persona versada en la materia derivar las características técnicas esenciales del método reivindicado.

Aporte de la invención al estado de la técnica

Así las cosas, esta Oficina coincide con la sociedad recurrente cuando afirma que el método reclamado no ve afectado su aporte o contribución al arte previo por las divulgaciones de los documentos D1 y D3 y que de ninguna manera podría derivarse evidentemente de dichos documentos. Asimismo, es válido considerar que la presente invención se puede relacionar con el aumento del volumen de injerto enriquecido en el área deseada, lo que mejora la supervivencia y la calidad de los injertos de grasa – tal y como se muestra en la descripción presentada inicialmente y en las pruebas allegadas durante el trámite, incluidas aquellas presentadas en el memorial de complemento de información allegado en etapa de recurso – y que dichas mejoras no se derivan de ningún modo a partir de las enseñanzas de los documentos citados. Por ende, se considera válido afirmar que el método reclamado corresponde con un aporte al estado de la técnica disponible a la fecha de prioridad reivindicada y no hay razón técnica que impida reconocer el mérito inventivo a la solicitud.

Finalmente, y de acuerdo con 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 se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo no divulga un proceso dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada, y, por lo tanto, no es posible derivar sus características esenciales, con lo cual cumple con lo establecido en el mencionado artículo.

Otros documentos relacionados durante el trámite administrativo

En cuanto a la información técnica publicada en los documentos presentados por la sociedad recurrente y tenidos en cuenta durante la etapa administrativa, esta Oficina revalida que el artículo de Castegnaro S. et al (2011) 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). En vista del análisis presentado en el presente documento, este artículo no se considera relevante para la evaluación del requisito de nivel inventivo, comoquiera que no se dirige a la obtención de liporrelleno a partir de una fracción vascular estromal, el aislamiento, expansión ex vivo en un pasaje primario y recolección de células madre y, por último, su combinación con tejido adiposo.

De igual forma, en referencia a los demás documentos allegados publicados con posterioridad a la fecha de prioridad se reitera que no es procedente evaluar su contenido técnico ya que sus enseñanzas no resultan relevantes para efectos de determinar la patentabilidad de la solicitud en estudio.

Resolución N° 59286

Ref. Expediente N° 16006769

Sobre los antecedentes no relacionados con la evaluación de nivel inventivo presentada durante el trámite y, en vista del reconocimiento del aporte de la invención en esta instancia, se observa que la discusión sobre los pasos aislados de un método como el que se reivindica no aporta a la evaluación de nivel inventivo realizada ni desvirtúa la contribución que ahora se reconoce a la presente invención.

Acerca de las concesiones foráneas

De la revisión de los documentos de patente presentados por la sociedad recurrente, se advierte que, efectivamente, las concesiones extranjeras citadas existen, sin embargo, al ser un privilegio otorgado en cada país, prevalece la independencia de las Oficinas de Patentes en cuanto al estudio de sus solicitudes, razón por la cual las concesiones extranjeras citadas por el solicitante no son vinculantes para el estudio de la materia.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Revocar la Resolución N° 1220 de 18 de enero de 2021, por medio de la cual se denegó patente de invención a la creación titulada: “LIPORRELLENO CON CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO EXPANDIDAS EX VIVO MEZCLADAS CON TEJIDO GRASO Y METODO DE PREPARACIÓN DE RELLENO MAMARIO O PARA EL RELLENO Y/O REJUVENECIMIENTO FACIAL”, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de Invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“LIPORRELLENO CON CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO
EXPANDIDAS EX VIVO MEZCLADAS CON TEJIDO GRASO Y METODO DE
PREPARACIÓN DE RELLENO MAMARIO O PARA EL RELLENO Y/O
REJUVENECIMIENTO FACIAL”**

Clasificación IPC: A61L 27/38, A61L 27/36.

Reivindicaciones: 1 y 2 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0008689 del 22 de junio de 2022.

Titular: STEMFORM A/S.

Dirección: Gyngemose Parkvej 50, SØBORG 2860 HOVEDSTADEN, DINAMARCA.

Inventor: STIG-FREDERIK TROJAHN KOLLE.

Prioridad N°: 26/06/2013, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 61/839,578.

Página 16 de 18

Resolución N° 59286

Ref. Expediente N° 16006769

Solicitud internacional N°: PCT/EP2014/063581

Fecha: 26 de junio de 2014.

Vigente desde: 26 de junio de 2014

Hasta: 26 de junio de 2034.

ARTÍCULO 3: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente Resolución a STEMFORM A/S, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 31 de agosto de 2022

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.08.31
17:01:42 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

- 1) Un método de fabricación de una composición que comprende células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) de cultivo 5 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 10 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 20×10^6 – 20×10^7 ASC/mL de grasa.
- 2) Una composición que comprende células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) de cultivo primario (P0) expandidas ex vivo con tejido graso recolectado en una relación de al menos 20×10^6 – 20×10^7 ASC/mL de grasa, preparada según el método descrito en la reivindicación 1.

