

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 501 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

Señores

INSTITUTO DISTRITAL DE CIENCIA BIOTECNOLOGIA E INNOVACIÓN EN SALUD - IDCBIS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO DE ESTIMULACIÓN DE CÉLULAS MESENQUIMALES PARA INDUCIR EXPRESIÓN DE FACTORES INMUNOMODULADORES”

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de ofrecer estrategias mejores y más eficientes para la terapia con células inmunes, como también la necesidad de desarrollar procesos para la producción de células y el escalamiento para su uso clínico.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método de estimulación de células estromales mesenquimales para inducir la expresión de factores inmunomoduladores, y una composición farmacéutica que comprende una población de células estromales mesenquimales obtenidas mediante dicho método.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 08 de octubre de 2020 radicado bajo el N° NC2020/0012570.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 9 y 10 no es patentable, toda vez que, se refiere a un método de tratamiento de una condición autoinmune que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición a un paciente, el cual se considera materia exceptuada de patentabilidad.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° 501 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) que comprende un único paso esencial de: *"cultivar y expandir CEM en un medio de cultivo con un suplemento de factores estimuladores de inmunomodulación"* el cual es general y no refiere las condiciones necesarias requeridas para el cultivo y la expansión de células como lo es la composición del medio de cultivo, las concentraciones de sus componentes y los tiempos de cultivo y expansión requeridos. En su lugar, se hace referencia a: *"factores estimuladores de inmunomodulación"* que además de corresponder a un resultado a alcanzar que contempla cualquier alternativa estructural presente o futura para dichas moléculas, no corresponde a un componente adicionado en el paso de cultivo y expansión porque, son producidos por las células CEM al suplementarlas con un medio apropiado. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las condiciones y etapas esenciales para la reproducción del proceso reclamado, dentro de las cuales se identifican la estructura y concentración de los componentes del medio.
- La reivindicación 1 no es clara porque, refiere el término *"opcionalmente"* que es optativo e impide establecer el alcance de la reivindicación, dicho término está asociado a un paso adicional que no incluye todas las condiciones esenciales para su reproducción, puesto que, no señala cuales son las citoquinas o líneas celulares específicas adicionadas, sus concentraciones, ni los tiempos de incubación con dichas moléculas o células. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y debe incluir todas las etapas esenciales del método reclamado, por lo que si dicha etapa no es esencial debe presentarse como una modalidad en una reivindicación dependiente. En caso de que la etapa sea esencial deben referirse las citoquinas ya sea por sus nombres químicos o por su estructura completa y los tiempos de incubación en la reivindicación independiente. Por último, se debe eliminarse el termino optativo.
- La reivindicación 6 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una composición cuyos componentes no están caracterizados apropiadamente ya que, no se referencian las líneas celulares estromales mesenquimales por sus depósitos o sus modificaciones genéticas específicas sino que pretenden caracterizarse por su proceso de obtención lo cual no es permisible; así mismo tampoco se definen los factores por su estructura y su concentración sino que se refieren como *"inmunoestimuladores"* y dicha expresión es un resultado a alcanzar que abarca múltiples alternativas estructurales presentes o futuras que lleguen a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las composiciones exploradas, esto se logra caracterizando apropiadamente cada uno de los componentes de la composición de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Oficio N° 501 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior porque, se reclama un método para obtener una población de células estromales mesenquimales que comprende (CEM) cultivar o expandir dicha células en cualquier medio de cultivo que comprenda cualquier conjunto de factores inmunoestimuladores o para una composición que comprende las células CEM y cualquier tipo de factores inmunoestimuladores; sin embargo, la solicitud únicamente ha explorado métodos para obtener poblaciones de células CEM que comprende un paso de digestión enzimática de la gelatina de Wharton del cordón umbilical y su cultivo en medio DMEM suplementado con 10% de lisado de plaquetas humano (hPL) y 1% de PBS y en algunas modalidades suplementado con cóctel de citoquinas que consiste en IL-1b (50 ng/mL) y TNF-a (50 ng/mL) o expuesto al contacto con leucocitos inmunoactivados previamente con anticuerpos anti-CD3/CD28 o, para una composición que comprende las células CEM en medio DMEM suplementado con 10% de lisado de plaquetas humano (hPL) en 1% de PBS y cóctel de citoquinas que consiste en IL-1b (50ng / mL) y TNF-a (50ng / mL).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de octubre de 2020, que corresponde a la fecha de presentación.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	De Witte S. F. H. <i>et al.</i> , <i>Stem Cell Research & Therapy</i>	“Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease”	08 de junio de 2017
D2	Avanzin M. A. <i>et al.</i> , <i>haematologica</i>	“Generation of mesenchymal stromal cells in the presence of platelet lysate: a phenotypic and functional comparison of umbilical cord blood- and bone marrow-derived progenitors”	Diciembre de 2009

D1¹ divulga un proceso para obtener células estromales mesenquimales (MSC) que comprende el tratamiento de células MSC derivadas del cordón umbilical durante tres días con factores inflamatorios, interleucinas, vitaminas y privación de suero y la evaluación de su capacidad inmunomodulatoria (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga la evaluación de la capacidad de un medio suplementado con 5% de lisado de plaqueta para aislar y expandir *in vivo* células mesenquimales estromales de sangre

¹ De Witte, S. F. H., Merino, A. M., Franquesa, M., Strini, T., van Zoggel, J. A. A., Korevaar, S. S., Luk, F., Garghesha, M., O'Flynn, L., Roy, D., Elliman, S. J., Newsome, P. N., Baan, C. C., & Hoogduijn, M. J. (2017). Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease. *Stem cell research & therapy*, 8(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0590-6>. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595619/>

²Avanzini, M. A., Bernardo, M. E., Cometa, A. M., Perotti, C., Zaffaroni, N., Novara, F., Visai, L., Moretta, A., Del Fante, C., Villa, R., Ball, L. M., Fibbe, W. E., Maccario, R., & Locatelli, F. (2009). Generation of mesenchymal stromal cells in the presence of platelet



Oficio N° 501 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

de cordón umbilical a término completo y las propiedades biológicas y funcionales de las células de la sangre mesenquimales estromales de cordón umbilical en comparación con células mesenquimales de medula ósea expandidas en lisados de plaquetas (Pág. 1649, Resumen).

5.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0012570 del 08 de octubre de 2020) se refiere a: “Un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras, que comprende las etapas de: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras, que comprende las etapas de:	Un método para la preparación de células mesenquimales estromales con inmunogenicidad reducida que comprende: (Pág. 2, Col. Der., Párr. [3]).
a) cultivar y expandir CEM en un medio de cultivo con un suplemento de factores	El cultivo y expansión de las células mesenquimales estromales del cordón umbilical (ucMSC) en medio MEM- α que comprende 1 ng/ml factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) (Pág. 2, Col. Der., Párr. [4] y Pág. 3, Col. Izq. Párr. [1]).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que las células MSC fueron sometidas un pretratamiento con varios factores de crecimiento, citoquinas y distintas condiciones de cultivo, particularmente con: activina A (12 ng/ml), budesonida (50 mM), interferón gamma (IFN- γ , 50 ng/ml), interferón beta (IFN- β , 5 ng/ml), factor transformante de crecimiento beta 1 (TGF β , 10 ng/ml), interleuquina-15 (IL-15, 10 ng/ml), interleuquina-17 (IL-17, 50 ng/ml), ácido retinoico (RA, 1 μ M and 10 μ M), trespostinil (20 ng/ml), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , 10 ng/ml), 1 α ,25-dihidroxitamina D3 (vitamina D3, 0.01 μ M) y hidrocloreuro pirridoxal (vitamin B6, VitB6, 1 μ M) y una combinación de vitamina B6 y las citoquinas IFN- γ , TGF β y RA. Todos los factores excepto el trespostinil fueron adicionados al día 0 y las células fueron analizadas al día 3 (Pág. 3, Col. Der. Párr. [2]).

Las reivindicaciones dependientes 3 a 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación independiente 1 (NC2020/0012570 del 08 de octubre de 2020) se refiere a: “Un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras, que comprende las etapas de: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM)	Un método para la expansión de células mesenquimales estromales de cordón umbilical a término completo y para la caracterización de la

lysate: a phenotypic and functional comparison of umbilical cord blood- and bone marrow-derived progenitors. *Haematologica*, 94(12), 1649–1660. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.006171>. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791945/>



Oficio N° 501 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

inmunomoduladoras, que comprende las etapas de:	función inmunoregulatoria de las células que comprende: (Pág. 1650, Col. Der., Párr. [1]).
a) cultivar y expandir CEM en un medio de cultivo con un suplemento de factores	El cultivo y expansión <i>in vivo</i> de las células mesenquimales estromales en un medio suplementado con lisado de plaquetas (Pág. 1650, Col. Der., Párr. [1]).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que las células MSC fueron aisladas por centrifugación en gradiente de densidad en ficol y cultivadas en medio de cultivo mesencult suplementado con 5% de lisado de plaquetas (Pág. 1651, Col. Izq. Párr. [2]) y señala que, el procedimiento resultó en una cinética de producción de citoquinas en la que se inhibe la producción de IFN-γ se incrementa la producción de IL-6 en el sobrenadante del medio de cultivo (Pág. 1655, Col. Der., Párr. [1]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	De Witte S. F. H. <i>et al.</i> , <i>Stem Cell Research & Therapy</i>	1, 3 a 8	Novedad
D2	Avanzin M. A. <i>et al.</i> , <i>haematologica</i>	1 a 8	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 501 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012570		1°	X	2°		3°		Revoca	
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08 de octubre de 2020						X			
Solicitante									
INSTITUTO DISTRITAL DE CIENCIA BIOTECNOLOGIA E INNOVACIÓN EN SALUD - IDCBS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	9 y 10	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 8					
Palabras clave utilizadas				MESENCHYMAL STROMAL CELLS, IMMUNOMODULATORS, CYTOKINES, IMMUNOSTIMULATOR FACTORS.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 35/28, A61K 35/16					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
USPTO ISA	US2015374755	31/12/2015	-	-			A		
	De Witte, S. F. H.,	08/06/2017	1 y 3 a 8	(Pág. 2, Col. Der., Párr. [4] y Pág. 3, Col. Izq. Párr. [1]), (Pág. 3, Col. Der. Párr. [2])			X		
	Avanzini, M. A.	12/2009	1 a 8	(Pág. 1650, Col. Der., Párr. [1]), (Pág. 1651, Col. Izq. Párr. [2]), (Pág. 1655, Col. Der., Párr. [1])			X		
	Kandoi, S., L. P.,	2018	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		de Witte, S. F. H., Merino, A. M., Franquesa, M., Strini, T., van Zoggel, J. A. A., Korevaar, S. S., Luk, F., Gargasha, M., O'Flynn, L., Roy, D., Elliman, S. J., Newsome, P. N., Baan, C. C., & Hoogduijn, M. J. (2017). Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease. Stem cell research & therapy, 8(1), 140. https://doi.org/10.1186/s13287-017-0590-6 . Avanzini, M. A., Bernardo, M. E., Cometa, A. M., Perotti, C., Zaffaroni, N., Novara, F., Visai, L., Moretta, A., Del Fante, C., Villa, R., Ball, L. M., Fibbe, W. E., Maccario, R., & Locatelli, F. (2009). Generation of mesenchymal stromal cells in the presence of platelet lysate: a phenotypic and functional comparison of umbilical cord blood- and bone marrow-derived progenitors. Haematologica, 94(12), 1649–1660. https://doi.org/10.3324/haematol.2009.006171 . Kandoi, S., L. P., Patra, B. (2018). Evaluation of platelet lysate as a substitute for FBS in explant and enzymatic isolation methods of human umbilical cord MSCs. Sci Rep 8, 12439 https://doi.org/10.1038/s41598-018-30772-4 .							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.									
Fecha del reporte de búsqueda: (13/12/2022)									

