

P-2022/20004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Solicitud de patente No. **NC2020/0012570** a nombre de **INSTITUTO DISTRITAL DE CIENCIA BIOTECNOLOGIA E INNOVACIÓN EN SALUD - IDCBIS**.

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **INSTITUTO DISTRITAL DE CIENCIA BIOTECNOLOGIA E INNOVACIÓN EN SALUD -IDCBIS**, domiciliada en Bogotá D.C., Colombia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. 501 notificado electrónicamente el 17 de enero de 2023, relacionado con el requerimiento de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. 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 memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diez (10) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado el 8 de octubre de 2020. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la reivindicación 1, definiendo de manera concreta las condiciones esenciales de la etapa a. Esta modificación está soportada en el contenido de la solicitud como fue originalmente presentada, en particular, en las páginas 16, 18 y 22 de la descripción.
- 1.2** Se incluyó una nueva reivindicación 2 referida al método que comprende una etapa b de adición de citoquinas específicas o exposición a leucocitos autólogos inmunoactivados. Esta nueva reivindicación incluye las características de las antiguas reivindicaciones 1 y 3.
- 1.3** Se modificó la redacción de la antigua reivindicación 2 (nueva reivindicación 3) para adecuarla a la nueva reivindicación 1.
- 1.4** Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 3, y 7 a 10.

- 1.5** Se modificó la redacción de la reivindicación 6, definiendo de manera más concreta las características de la composición reclamada. Esta modificación está soportada en el contenido de la solicitud como fue originalmente presentada, en particular, en la página 18 de la descripción, y en las antiguas reivindicaciones 7 y 8.
- 1.6** Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 7 a 10, las cuales definen componentes preferidos de las composiciones de la invención. Estas reivindicaciones están soportadas en el contenido de la solicitud como fue originalmente presentada, en particular, en las páginas 19 a 21 de la descripción.

Visto lo anterior, me permito señalar que las modificaciones realizadas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Excepciones de patentabilidad

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 9 y 10 no serían patentables porque hacen referencia a métodos de tratamiento, es decir, a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones referidas a métodos de tratamiento han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

3. Sobre la claridad y la concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones definen la invención de manera clara y concisa, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

- 3.1** El examinador señala que la reivindicación 1 no sería clara, y no tendría sustento en la descripción, toda vez que define las etapas del método empleando frases de carácter general y relacionadas con resultados a

alcanzar, y sin establecer las condiciones específicas del medio de cultivo empleado.

En vista de esta observación, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 para definir de manera más concreta las condiciones en las que se lleva a cabo el cultivo y la expansión de las CEM.

De esta manera, en la nueva reivindicación 1 se establece que el material de partida del cultivo es gelatina de Wharton, y que el suplemento comprende una selección específica de factores que estimulan el fenotipo inmunomodulador.

Ahora bien, en relación con las sugerencias del examinador de incluir la composición específica del medio de cultivo, así como los tiempos de cultivo y expansión, el solicitante desea manifestar su desacuerdo.

Se hace notar que la invención reclamada se relaciona con el establecimiento de una metodología que permite obtener células CEM inmunomoduladoras con características fenotípicas particulares. Esta metodología se basa en el efecto logrado por la introducción de un conjunto específico de factores inmunoestimuladores solubles al medio de cultivo. Este conjunto de condiciones específicas se define en la nueva reivindicación 1.

Tal como lo entiende la persona normalmente versada en la materia, existen diversos medios de cultivo disponibles en el mercado que proporcionan los requisitos mínimos para el crecimiento de células *in vitro*. Cualquiera de estos medios podría ser empleado en el método de la invención, siempre y cuando se suplementen con los factores inmunomoduladores mencionados en la nueva reivindicación 1. Por otra parte, la persona normalmente versada en la materia también comprendería que los tiempos de cultivo y expansión dependen de múltiples condiciones externas (temperatura, uso de agitación, concentración de gases ambientales, etc.), por lo que deben ser ajustadas al momento de establecer el cultivo.

Por lo tanto, el solicitante desea resaltar que ni el tipo de medio de cultivo empleado, ni el tiempo de cultivo y expansión son características esenciales de la invención, y, por lo tanto, no es necesario limitar la reivindicación independiente estableciendo particularidades relacionadas con los mismos.

Por lo tanto, respetuosamente solicito que la objeción al respecto sea retirada.

- 3.2** De otro lado, el examinador indica que la reivindicación 1 no sería clara porque refiere el término “opcionalmente”.

Al respecto me permito aclarar que la nueva reivindicación 1 no incluye el término objetado, y las características opcionales han sido incluidas en una nueva reivindicación dependiente. Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

- 3.3** Finalmente, el examinador indica que la reivindicación 6 no estaría sustentada en la descripción porque *“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”*.

En primer lugar, me permito resaltar que la reivindicación 6 define ahora las características de las células incluidas en la composición que se reclama, esto es, indica los factores expresados por las mismas.

Por otra parte, el solicitante desea precisar que las células obtenidas mediante el método de la invención no corresponden a líneas celulares, sino a un cultivo primario. Como lo comprendería la persona normalmente versada en la materia, las líneas celulares son células de tipo único que han sido transformadas genéticamente para proliferar de manera permanente en el laboratorio¹. Las líneas celulares usualmente provienen de repositorios nacionales o internacionales que certifican su origen y características. En contraste, los cultivos primarios son células aisladas que pueden ser expandidas un número limitado de veces. Es decir, los cultivos celulares primarios alcanzan de manera temprana una fase de senescencia mientras que las líneas celulares han pasado por procesos que las llevan a ser *inmortales*. Esto conlleva a diferencias funcionales muy importantes, entre ellas, la imposibilidad de emplear células de líneas celulares como agente farmacológico.

Ahora bien, es también pertinente resaltar que, tal como se señala en la descripción de la solicitud, el método de la presente invención no involucra modificaciones genéticas,

¹ <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/linea-celular-de-cultivo>

por lo que no es posible seguir la sugerencia del examinador de indicar las mutaciones realizadas en la reivindicación.

Por último, es pertinente tener en cuenta que, contrario a lo señalado por el examinador, la normativa aplicable en materia de patentes en Colombia sí permite la caracterización de un producto por su proceso de fabricación. De este modo, me permito resaltar las disposiciones del numeral 2.6.5.10 de la Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio, que señala:

"2.6.5.10 Producto definido por su proceso de fabricación

*Las reivindicaciones de productos definidas en términos de un proceso de fabricación son admisibles, solamente si los productos como tales cumplen los requisitos de patentabilidad, es decir, cuando son nuevos e inventivos, y cuando **no se pueden definir por sus características estructurales**. Un caso típico es de los polímeros. Preferentemente se deben redactar de la forma "Producto X obtenible por el proceso Y".*

Por lo tanto, dado que no es posible caracterizar las células obtenidas por el proceso de la invención de otra manera, y teniendo en cuenta que las composiciones reclamadas son nuevas e inventivas (como se demostrará más adelante), respetuosamente solicito que se acepte la caracterización del componente activo de la composición reclamada mediante su proceso de obtención.

En consecuencia, me permito indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye once (11) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4 Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Al respecto me permito resaltar la drástica limitación realizada en el alcance de la presente solicitud, la cual ahora se refiere a métodos para la obtención de CEM a partir

de gelatina de Wharton, caracterizados por el cultivo en un medio suplementado con factores inmunomoduladores específicos.

De esta manera, los ejemplos de la descripción a los que hace referencia el examinador en su objeción ahora se relacionan de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

5 Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1, y 3 a 8 carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento **D1** (De Witte S. F. H. *et al.*, *Stem Cell Research & Therapy*), y, además, que las reivindicaciones 1 a 8 carecerían de novedad a la luz de la divulgación del documento **D2** (Avanzin M. A. *et al.*, *Haematologica*).

En este sentido, me permito resaltar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Es decir, de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, al invento en su totalidad y no a sus componentes de manera aislada.

Por lo tanto, para considerar que el objeto de la solicitud carece de novedad, se debe contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto quiere decir que debe analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está totalmente comprendida en el estado de la técnica, es decir, de forma individual en los documentos D1 o D2, lo cual no sucede en este caso.

Además, se hace notar que, contrario a lo dispuesto en las directrices de examen vigentes², en el Oficio No. 501 únicamente se observa un análisis de las características mencionadas en la reivindicación 1, es decir, el examinador no llevo a cabo una evaluación del contenido de cada una de las reivindicaciones independientes incluidas en el capítulo previamente presentado, pues no examinó el alcance de la reivindicación 6 de manera independiente.

De otro lado, el solicitante quisiera resaltar que, la presente invención se diferencia de las divulgaciones de D1 y D2, pues ninguno de dichos documentos divulga las condiciones específicas de los métodos de la invención, y mucho menos una población celular como la que se obtiene por los mismos.

La presente invención es distinta de lo mencionado en D1

En primer lugar, se aclara que la obtención de las células estromales mesenquimales (CEM) de la presente invención se realiza a partir de la gelatina de Wharton obtenida del cordón umbilical luego de la eliminación de vena, arterias y membrana externa. De esta forma, el proceso de la invención reduce la obtención de cultivos heterogéneos (Ver páginas 14, 22, y 23 de la descripción de la solicitud).

Por el contrario, el protocolo de obtención de células estromales mesenquimales del documento D1 menciona la obtención de las CEM a partir de la digestión enzimática de todo el cordón umbilical (no se menciona la eliminación de vena, arterias o membrana externa antes del proceso de digestión). Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia comprendería que el método de D1 genera un cultivo altamente heterogéneo con células fibroblásticas o hematopoyéticas.

El cultivo de fragmentos de cordón umbilical puede dar lugar al menos a 3 tipos de CEM, en donde cada una de ellas presenta características biológicas particulares. Los

² Ver sección 2.12 de la Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio

inventores de la presente solicitud han encontrado que el potencial inmunomodulador varía drásticamente entre estos distintos tipos de células mesenquimales derivadas del cordón umbilical, por lo que la selección del tejido es una característica esencial de la invención, al permitir enriquecer un fenotipo inmunomodulador potente y la eliminación de otros tipos celulares sin propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

Por otra parte, se hace notar que el suplemento empleado en el medio de cultivo es diferente en D1 y la presente invención. Si bien el documento D1 menciona el uso de medio MEM- α que comprende 1 ng/ml factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) (página 3 de D1), no hace referencia a los demás factores solubles mencionados en la nueva reivindicación 1.

Además, los autores del artículo D1 usan: 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) e hidrocloreuro pirridoxal (vitamin B6, VitB6, 1 μ M) y una combinación de vitamina B6 y las citoquinas IFN- γ , TGF β y RA en presencia o no de SFB para evaluar la expresión del fenotipo inmunogénico o inmunomodulador de las células, pero no como medio de expansión (Página 5 de D1). En contraste, la presente solicitud propone el cultivo de las células en medio suplementado con factores inmunomoduladores específicos (10% de LPh, o mezclas de LPh con IL1 alfa, IL1 beta, TNF alfa, IFN-gamma, LPS o mezclas de estas, o la adición al producto final de leucocitos del receptor activados (Descripción, Página 18).

Esto resulta en un efecto técnico que no podría haber sido anticipado por la persona normalmente versada en la materia. De hecho, D1 divulga que la estimulación de las células con IFN- γ , TGF β y ácido retinoico, estimula la expresión de PD-L1 y actividad IDO (Página 1 de D1), mientras que en la presente solicitud se estableció que la estimulación de las células con medio suplementado, de acuerdo con lo mencionado en la nueva reivindicación 1, permite la generación de células estromales mesenquimales que expresan factores como HGF, CD25, CD273, CD274, TIM-1, CD131, G-CSF, GM-CSF, IL-10- IL-6, MIG, MCP-1, IL-6, IL-10 y IP-10 (Páginas 25 y 27 de la descripción)

Por último, el solicitante desea resaltar que el método del documento D1 incluye una etapa posterior a la digestión en la que se realiza un proceso de selección y enriquecimiento de la población CD362⁺ para su posterior cultivo (Ver columna derecha

de la página 3). Esto es, el método de D1 se dirige a obtener una población celular específica, dando lugar a la obtención de otro tipo celular con funciones y propiedades biológicas distintas a las presentadas en la presente invención. Así mismo, el método del documento D1 indica técnicas y etapas adicionales que no están contempladas en la metodología de la presente invención

La presente invención es distinta de lo mencionado en D2

Al respecto, se hace notar que el método de aislamiento de las células estromales mesenquimales es diferente entre la presente solicitud y el documento D2. En primer lugar, se resalta que los autores de D2 obtienen las CEM a partir de sangre de cordón umbilical cultivada en medio Mesencult con 5% de LPh. Esta es una diferencia importante, pues, se ha descrito en el campo técnico que no es posible determinar de manera certera el origen de las células mesenquimales presentes en la sangre de cordón umbilical. Es importante mencionar que las células mesenquimales de sangre de cordón umbilical pueden tener no solo un origen fetal, si no también materno y provenir de tejidos como la medula ósea, la placenta u otro tejido adulto, lo que determina una amplia heterogeneidad en sus propiedades y funciones. Además, debido a su baja concentración en sangre de cordón, es conocido que sus características de aislamiento y crecimiento imposibilitan su uso como producto farmacéutico.

Estas diferencias en el método de obtención de las células afectan principalmente en los rendimientos de obtención celular (Ver Página 23 de la descripción de la presente solicitud), en donde se observa que al emplear el método de obtención celular del artículo D2 se obtuvieron únicamente dos clones de células a partir de 8 unidades de sangre de cordón umbilical procesada.

Así mismo, el suplemento de cultivo usado para el medio de expansión difiere entre la presente solicitud y el documento D2 debido al suplemento con factores inmunomoduladores. En este sentido, se hace notar que, aun cuando D2 emplee LPh, las características de dicho suplemento varían debido a su modo de fabricación y la concentración empleada en el cultivo. Por ejemplo, el proceso de obtención del LPh de la presente invención involucra dos ciclos de congelación y descongelación (Ver página 23 de la descripción), mientras que el proceso descrito en D2 únicamente implica 1 ciclo (Pág. 1650, Col. Der., último párrafo). Los inventores de la presente solicitud han encontrado que estas diferencias afectan directamente el contenido de factores inmunomoduladores presentes en el lisado.

Así mismo, ambos métodos emplean medios de cultivo diferentes para los procesos de expansión lo que genera diferencias en los tiempos de expansión y expresión de los diferentes factores solubles por parte de cada población celular, comprendiendo el medio de la presente solicitud un 10% LPh, mientras que el medio de cultivo en el artículo D2 incluye únicamente 5% de LPh.

Aunque en el artículo D2 mencionan la producción de 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., primer párrafo), también menciona un aumento en la secreción de IL-10 con ausencia de secreción de IL-2, IL-7, IL-12 y IL-15 (Pág. 1655). En contraste, en la presente solicitud se menciona la capacidad de las células para producir múltiples factores, no solo el IL-6 y IL-10 si no también: HGF, CD25, CD273, CD274, TIM-1, CD131, G-CSF, GM-CSF, IL-10- IL-6, MIG, MCP-1 y IP-10, (Pág. 25 y 27 de la descripción).

Así, dado que los documentos D1 y D2 no divulgan de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en las reivindicaciones independientes presentadas junto a este memorial, es posible manifestar que la presente solicitud sí cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

6 Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales no habían sido previamente divulgadas en los documentos D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486;

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7 Pago de tasas

En primer lugar, teniendo en cuenta que se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

Por otra parte, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito decir que no se adjunta pago de tasa por concepto reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende 10 cláusulas.

8 Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diez (10) reivindicaciones.
- Comprobante de pago de la tasa por modificación de la solicitud.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras, que comprende las etapas de:
 - a. cultivar y expandir CEM en un medio de cultivo suplementado con factores solubles que estimulan el fenotipo inmunomodulador,
en donde el material de partida del cultivo es gelatina de Wharton (WJ), y
en donde los factores solubles comprenden angiogénina, MIF, FGfb, RANTES, TGF α , PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, EGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF, y HGF.
2. El método de la Reivindicación 1, que comprende, además:
 - b. adicionar citoquinas seleccionadas del grupo que consiste en IL1 alfa, IL1 beta, TNF alfa, IFN-gamma, LPS o mezclas de las mismas, o exponer a leucocitos autólogos inmunoactivados.
3. El método de la Reivindicación 1, en donde el suplemento que comprende los factores estimuladores del fenotipo inmunomodulador es una preparación de lisado de plaquetas humano que se adiciona en una proporción del 10 % v/v del medio de cultivo.
4. El método de la Reivindicación 2, en donde la etapa b) tiene una duración entre 24 y 120 horas.
5. El método de la Reivindicación 2, en donde en la etapa b), las CEM expresan factores inmunomoduladores seleccionados del grupo que consiste en HGF, CD25, CD273, CD274, TIM-1, CD131, G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-6, MIG, MCP-1 y IP-10.
6. Una composición farmacéutica que comprende:

una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras obtenidas mediante el método de la Reivindicación 1 que expresan factores inmunomoduladores seleccionados del grupo que consiste en HGF, CD25, CD273, CD274, TIM-1, CD131, G-CSF, GM-CSF, IL-10- IL-6, MIG, MCP-1 y IP-10;

factores inmunomoduladores que comprenden receptor soluble de HGF, CD25, CD273, CD274 TIM-1, CD131, G-CSF, GM-CSF, IL-10- IL-6, MIG, MCP-1, IP-10 y mezclas de los mismos; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. La composición de la Reivindicación 6, que comprende además albúmina humana, suero humano, u otra fuente de macromoléculas que brinden soporte y estabilidad al componente celular vivo.
8. La composición de la Reivindicación 6, en donde:
la composición tiene un pH entre 7,2 y 7,4,
la composición comprende además un agente de isotonicidad seleccionado de glucosa, cloruro de sodio o mezclas de los mismos; y/o
el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución cristalóide.
9. La composición de la Reivindicación 6, que comprende además un agente amortiguador de fosfatos.
10. La composición de la Reivindicación 7, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende además 2 % de albúmina humana.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0012570
Recibo: 23-166500
Fecha: 13/04/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 813052
CUS: 2022253180

Patente de Invención Nacional
MÉTODO DE ESTIMULACIÓN DE CÉLULAS MESENQUIMALES PARA INDUCIR EXPRESIÓN DE FACTORES
INMUNOMODULADORES

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000