

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8373 de 17 de mayo 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 13 de abril de 2023 bajo el número NC2020/0012570, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 13 de abril de 2023 bajo el número NC2020/0012570.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “MÉTODO PARA OBTENER



Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES (CEM) INMUNOMODULADORAS”.

4.2. Reivindicaciones

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 porque no define un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia reproducir dicho proceso. En este sentido, se pretende caracterizar el método en términos de un único paso esencial relacionado con *“cultivar y expandir CEM en un medio de cultivo suplementado con factores solubles que estimulan el fenotipo inmunomodulador (...)”* 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. Se le recuerda al solicitante que, las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales del proceso reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. De acuerdo con lo anterior, esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. Se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.
- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción, en razón a que, reclama un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM), en términos muy generales sin especificar en detalle las etapas y condiciones técnicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la reproducción del producto reclamado. En este sentido, la reivindicación abarca un sinnúmero de medios de cultivo enriquecidos con cualquier preparación de suplemento agregado en cualquier concentración (%v/v) al medio de cultivo, así como, se abarca cualquier tiempo de cultivo y expansión celular, que no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad para generar un proceso que permita la obtención de una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras que expresen 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. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las etapas y condiciones establecidas para el método de la invención de acuerdo con lo soportado en la descripción.

Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

- La reivindicación 2 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque menciona que el método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) 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”*, definición que abarca un sinnúmero de concentraciones de citoquinas que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad para potenciar el efecto modulador del sistema inmune e inducir un estado anti-inflamatorio. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las etapas y condiciones establecidas para el método de la invención de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 6 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque no define una composición farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una serie de componentes específicos y la proporción de estos propios de dicha composición. En este sentido, el indicar que la composición 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 (...)”*, es un resultado alcanzar que da cuenta de la actividad de las células estromales mesenquimales (CEM) que abarca múltiples alternativas funcionales y 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.

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

4.3. 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) (Ejemplos 1 a 4).



Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

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
D3	US2015374755	“Treated Cells and Therapeutic Uses”	31 de diciembre de 2015

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 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).

D3³ divulga el uso de células madre mesenquimales en terapia. En particular, se refiere a un método para preparar células con propiedades inmunosupresoras potenciadas y para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

¹ 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>. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595619/>

² 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>. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791945/>

³ <https://patents.google.com/patent/US20150374755A1/en?q=US2015374755>



Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0012570 del 13 de abril de 2023) refiere a: “*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, (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras, que comprende las etapas de:	Un método para la preparación de células estromales mesenquimales con inmunogenicidad reducida que comprende: (Pág. 2, Col. Der., Párr. [3]).	Un método para la expansión de células mesenquimales estromales de cordón umbilical a término completo y para la caracterización de la función inmunoregulatoria de las células que comprende: (Pág. 1650, Col. Der., Párr. [1]).
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, TGFα, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, EGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF, y HGF.	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]).	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]).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para la preparación de células mesenquimales estromales con inmunogenicidad reducida que comprende el cultivo y expansión de las células estromales mesenquimales 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. [3 y 4] y Pág. 3, Col. Izq. Párr. [1]). 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 (TGFβ, 10 ng/ml), interleuquina-15 (IL-15, 10 ng/ml), interleuquina-17 (IL-17, 50 ng/ml), ácido retinoico (RA, 1 μM and 10 μM), trespostinil (20 ng/ml), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, 10 ng/ml), 1α,25-dihidroxitamina D3 (vitamina D3, 0.01 μM) e hidrocloreuro pirridoxal (vitamin B6, VitB6, 1 μM) y una combinación de vitamina B6 y las citoquinas IFN-γ, TGFβ 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]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) divulgado en D1, consiste en que en la metodología reclamada el material de partida del cultivo es gelatina de Wharton (WJ) y los factores solubles que suplementan el medio de cultivo comprenden angiogénina, MIF, RANTES, TGFα, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, EGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF y HGF.

Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

No es posible evidenciar un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la reivindicación independiente no define el método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia reproducir dicho proceso. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) divulgado en D1 con el fin de obtener un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) alternativo?

Sin embargo, el incluir un medio de cultivo suplementado con factores solubles que estimulan el fenotipo inmunomodulador ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para la expansión de células mesenquimales estromales de cordón umbilical a término completo y para la caracterización de la función inmunoregulatoria de las células que comprende el cultivo y expansión ex vivo de las células mesenquimales estromales en un medio suplementado con lisado de plaquetas al 5% (Pág. 1650, Col. Der., Párr. [1] – Pág. 1651, Col. Izq., Párr. 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas para suplementar un medio de cultivo con una preparación de lisado de plaquetas al 5% que comprende los factores estimuladores del fenotipo inmunomodulador del D2 en el método para la preparación de células estromales mesenquimales con inmunogenicidad reducida de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 6 (NC2020/0012570 del 13 de abril de 2023) refiere a: *“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; (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D1
Composición farmacéutica que comprende:	Composición farmacéutica que comprende (Págs. 5 y 6, Reiv. 7 a 9).	No menciona
una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras	células madre mesenquimales (MSC) con potencia inmunosupresora mejorada (Págs. 5 y 6, Reiv. 7 a 9).	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]).

Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

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.	No menciona	Células estromales mesenquimales derivadas de cordones umbilicales humanos (ucMSC) que expresan los factores inmunomoduladores CD13, CD73, CD90 y CD105 y la ausencia de CD31 y CD45 (Pág. 5, Col. Der., Párr. [5] – Resultados).
un vehículo farmacéuticamente aceptable.	además, comprende un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 6, Reiv. 10).	No menciona

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende células madre mesenquimales en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 2, Párr. [0035]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 6 y la composición farmacéutica divulgada en D1, consiste en que la composición farmacéutica reclamada comprende los siguientes factores inmunomoduladores: 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 estos.

No es posible evidenciar en la descripción algún tipo de efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica que comprende células estromales mesenquimales (CEM) divulgado en D1 con el fin de obtener una composición farmacéutica alternativa?

Sin embargo, el obtener células estromales mesenquimales que expresen factores inmunomoduladores con el objetivo de regular la actividad inflamatoria de las células inmunológicas durante la fase inflamatoria de un proceso de lesión o infección en el tejido afectado, ya está divulgado en D1 que se refiere a la producción de células estromales mesenquimales derivadas de cordones umbilicales humanos (ucMSC) que expresan los factores inmunomoduladores CD13, CD73, CD90 y CD105 y la ausencia de CD31 y CD45 (Pág. 5, Col. Der., Párr. [5] – Resultados).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las células estromales mesenquimales derivadas de cordones umbilicales humanos (ucMSC) que expresan diferentes factores inmunomoduladores del D1 en la composición farmacéutica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 6, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	De Witte S. F. H. et al., <i>Stem Cell Research & Therapy</i>	1 a 10	Nivel inventivo
D2	Avanzin M. A. et al., <i>haematologica</i>	1 a 5	Nivel inventivo
D3	US2015374755	6 a 10	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2020/0012570 del 13 de abril de 2023) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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 (...).

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que la reivindicación independiente de proceso, relacionada con un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) no se define en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia reproducir dicho proceso. En este sentido, se pretende caracterizar el método en términos de un único paso esencial relacionado con *“cultivar y expandir CEM en un medio de cultivo suplementado con factores solubles que estimulan el fenotipo inmunomodulador (...)*” 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. Agregado a lo anterior, dicha metodología no presenta sustento en la descripción, en razón a que se reclama un método en términos muy generales sin especificar en detalle las etapas y condiciones técnicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la reproducción del producto reclamado. En este sentido, la reivindicación abarca un sinnúmero de medios de cultivo enriquecidos con cualquier preparación de suplemento agregado en cualquier concentración (%v/v) al medio de cultivo, así como, se abarca cualquier tiempo de cultivo y expansión celular, que no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad para generar un proceso que permita la obtención de una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras que expresen factores inmunomoduladores seleccionados del grupo que consiste en HGF, CD25, CD273, CD274, TIM-1, CD131, G-

Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

CSF, GM-CSF, IL-10- IL-6, MIG, MCP-1 y IP-10. En este punto, se le aclara al solicitante que según lo establecido Art. 30 D486, en una reivindicación independiente se debe determinar sin ambigüedad hasta donde llegan los derechos del titular de la patente y, en consecuencia, esta debe ser clara por sí misma sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante, defina el método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras en términos de sus características técnicas esenciales. Lo anterior, con el objetivo de que la reivindicación sea autosuficiente y le permita a la persona normalmente versada en la materia la reproducción e implementación del proceso reclamado. Por las razones expuestas anteriormente, esta Oficina reitera la falta de claridad y sustento para la materia reclamada en la reivindicación independiente, y en consecuencia la objeción por Art. 30 D486 se mantiene.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la materia reclamada, en donde manifestó que *“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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que la falta de suficiencia de la descripción teniendo en cuenta el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2020/0012570 del 13 de abril de 2023), aún continúa siendo pertinente, en la medida que el método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras de la reivindicación independiente de proceso, tiene un alcance excesivo y los ejemplos, modalidades preferidas o realizaciones alternativas presentadas en la descripción, no son suficientes para cubrir la materia incluida dentro del alcance de las reivindicaciones, se entenderá que una persona normalmente versada en la materia no podría reproducir la invención y por lo tanto, la descripción no es suficiente. En particular, esta Oficina le aclara al solicitante que el método reclamado abarca un sinnúmero de medios de cultivo enriquecidos con cualquier preparación de suplemento agregado en cualquier concentración (%v/v) al medio de cultivo, así como, se abarca cualquier tiempo de cultivo y expansión celular, que no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad para generar un proceso que permita la obtención de una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladoras que expresen 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. En conexión con lo anterior, se le reitera al solicitante que 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)

Página 9 de 13



Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

(Ejemplos 1 a 4). Por las razones expuestas anteriormente, esta Oficina reitera la falta de suficiencia en la descripción para la materia reclamada en la reivindicación independiente, y en consecuencia la objeción por Art. 28 lit (e) D486 se mantiene.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar, que le asiste razón al solicitante cuando afirma que el objeto reclamado en las reivindicaciones modificadas (Radicado bajo N° NC2020/0012570 del 13 de abril de 2023), es nuevo a la luz de las enseñanzas de D1 y D2. No obstante, esta Oficina se permite manifestar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta inequívocamente el nivel inventivo de la materia reclamada en dicho pliego reivindicatorio modificado, que incluye la combinación de las enseñanzas de las parejas documentales D1/D2 y D3/D1. En este sentido, esta Oficina se permite aclarar que D1 divulga un método para la preparación de células mesenquimales estromales con inmunogenicidad reducida que comprende el cultivo y expansión de las células estromales mesenquimales 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. [3 y 4] y Pág. 3, Col. Izq. Párr. [1]). Adicionalmente, D1 menciona que las células MSC fueron sometidas a un pretratamiento con varios factores de crecimiento, citoquinas y distintas condiciones de cultivo, particularmente con: activina A (12 ng/ml), budesonida (50 nM), 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-dihidroxivitamina D3 (vitamina D3, 0.01 μ M) e hidrocortisona piridoxal (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]). Con relación a D2, este divulga un método para la expansión de células mesenquimales estromales de cordón umbilical a término completo y para la caracterización de la función inmunoregulatoria de las células que comprende el cultivo y expansión *ex vivo* de las células mesenquimales estromales en un medio suplementado con lisado de plaquetas al 5% (Pág. 1650, Col. Der., Párr. [1] – Pág. 1651, Col. Izq., Párr. 2). Considerando lo anterior, resulta claro que ambas anterioridades resuelven el mismo problema técnico planteado por el solicitante en la presente invención, relacionado con un método para obtener una población de células estromales mesenquimales (CEM) inmunomoduladores que comprende las etapas de: (a) cultivar y expandir CEM en un medio de cultivo con un suplemento de factores estimuladores de inmunomodulación; y en modalidades particulares (b) adicionar citoquinas o exponer a leucocitos autólogos inmunoadicionados. Así las cosas, es evidente que la presente invención corresponde a la obtención de metodologías alternativas, sin que por ello se produzca un verdadero salto cualitativo en la regla técnica que demuestre un efecto técnico inesperado a la luz de las enseñanzas de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2. En consecuencia, la materia actualmente reclamada carece de altura inventiva.

Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

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

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

INFORME DE BÚSQUEDA EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.			Examen de patentabilidad							
NC2020/0012570			1°		2°	X	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 - IDCBIS										
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:										
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA										
Reivindicaciones objeto de búsqueda					1 a 10					
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	6 a 10	(Pág. 2, Párr. [0035]). (Págs. 5 y 6, Reiv. 7 a 9). (Pág. 6, Reiv. 10).				Y		
	De Witte, S. F. H.,	08/06/2017	1 a 10	(Pág. 2, Col. Der., Párr. [4] y Pág. 3, Col. Izq. Párr. [1]), (Pág. 3, Col. Der. Párr. [2]). (Pág. 5, Col. Der., Párr. [5] – Resultados).				X, Y		
	Avanzini, M. A.	12/2009	1 a 5	(Pág. 1650, Col. Der., Párr. [1]), (Pág. 1651, Col. Izq. Párr. [2]), (Pág. 1655, Col. Der., Párr. [1])				Y		
	Kandoi, S., L. P.,	2018	-	-				A		
Google Patents	US20180325957	15/11/2018	-	-				A		
	US20180236003	23/08/2018	-	-				A		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		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 .								
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		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 .								
O		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.					“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.					
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.					
“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.					“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.					
“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.										

Oficio N° 8373 de 17 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012570

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: (29/04/2023)

