

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. 8373 notificado electrónicamente el 17 de mayo de 2023, relacionado con el requerimiento de fondo de la solicitud, discutido con el examinador Mario Forero el pasado 8 de agosto de 2023, y para el cual solicité prórroga de manera oportuna el pasado 16 de agosto de 2023, 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 13 de abril de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la reivindicación 1 estableciendo que el suplemento que contiene los factores estimuladores de inmunomodulación comprende lisado de plaquetas humano (hPL) en una proporción entre el 5 y el 15% v/v. Esta modificación está soportada en el contenido de la solicitud como fue originalmente presentada, en particular, en el segundo párrafo de la página 16 de la descripción.
- 1.2** Se modificó la reivindicación 2 de modo que ahora se define la concentración de cada una de las citoquinas. Esta modificación se basa en el primer párrafo de la página 19 de la descripción como fue originalmente presentada.
- 1.3** Se ajustó la redacción de la reivindicación 3 de acuerdo con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1.

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. Título

Con respecto a la observación sobre la falta de relación del título con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título siguiendo la amable recomendación realizada por el examinador, de modo que ahora se lee:

“MÉTODO PARA OBTENER UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS ESTROMALES
MESENQUIMALES (CEM) INMUNOMODULADORAS Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN DICHAS CÉLULAS”

En vista de lo anterior, considero que la objeción al respecto se dé por 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 y en la reunión del pasado 8 de agosto. 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 que no establece las condiciones requeridas para el cultivo y la expansión de las células, tales como la composición del medio de cultivo.

Al respecto me permito resaltar las modificaciones realizadas en la reivindicación 1, en donde se establece que el suplemento que comprende una selección específica de

factores que estimulan el fenotipo inmunomodulador es lisado de plaquetas humano (hPL) y se adiciona en una proporción de entre 5 y 15% V/V.

Ahora bien, en relación con las sugerencias del examinador de incluir 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 a partir de muestras de tejido de cordón umbilical. Esta metodología se basa en el efecto logrado por la adición de un conjunto específico de factores inmunoestimuladores solubles al medio de cultivo, en donde dichos factores son obtenidos a partir de lisado de plaquetas humano. Esta característica se define en la nueva reivindicación 1.

Por lo tanto, el solicitante desea resaltar que la nueva reivindicación 1 define las características técnicas esenciales que permiten la obtención de las células mesenquimales estromales, como lo demuestran los datos experimentales presentados en la descripción, y que diferencian la materia reclamada de los métodos conocidos en el estado de la técnica, como se verá más adelante.

Por lo tanto, respetuosamente solicito reconsiderar la objeción al respecto.

- 3.2** De otro lado, el examinador indica que la reivindicación 2 no sería clara ni contaría con sustento en la descripción porque no se define la concentración de las citoquinas mencionadas.

Al respecto me permito aclarar que la reivindicación 2 ha sido modificada y ahora define la concentración de las citoquinas de acuerdo con lo mencionado en la descripción, por lo que la objeción al respecto ha sido superada.

- 3.3** Finalmente, el examinador indica que la reivindicación 6 no estaría sustentada 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 primer lugar, me permito resaltar que la reivindicación 6 indica la presencia de células mesenquimales estromales, las cuales se definen de acuerdo con los factores expresados por las mismas y porque son producidas por el método definido en la reivindicación 1. Tal como se demuestra en el ejemplo 2 de la descripción de la solicitud, las células obtenidas por el método de la reivindicación 1 poseen un perfil de expresión de factores de inmunomodulación característico de un fenotipo inmunomodulador (Ver figura 3E).

En segundo lugar, el solicitante desea resaltar que la reivindicación 6 menciona que las composiciones reclamadas incluyen factores inmunomoduladores específicos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por último, sobre la definición de un producto caracterizado por su método de obtención, me permito resaltar que, de acuerdo con la normativa aplicable en materia de patentes en Colombia, la caracterización de un producto por su proceso de fabricación es aceptada en ciertas condiciones señaladas en el 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, las cuales se reproducen a continuación para su mejor referencia:

"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".

En este sentido, el solicitante desea señalar que no es posible caracterizar las células obtenidas por el proceso de la invención por sus características estructurales (pues, como se mencionó en la respuesta anterior, corresponden a células de cultivo primario que no pueden definirse por modificaciones genéticas o como línea celular). Asimismo, las composiciones reclamadas son nuevas e inventivas (como se demostrará más adelante). Por lo tanto, los requisitos para que la caracterización de las células (producto) por su proceso de obtención sea aceptada se cumplen en este caso.

Visto lo anterior, respetuosamente solicito que se acepte la caracterización del componente activo de la composición de acuerdo con su método de obtención y se dé por superada la objeción con respecto a la claridad de la reivindicación de producto.

Teniendo en cuenta lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

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 una concentración específica de lisado de plaquetas humano que comprende factores inmunomoduladores específicos. Además, las nuevas reivindicaciones indican la concentración de las citoquinas en las modalidades preferidas del método de la reivindicación.

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 definida en las reivindicaciones y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

5 Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que:

- las antiguas reivindicaciones 1 a 5 carecerían de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos **D1** (De Witte S. F. H. *et al.*, *Stem Cell Research & Therapy*) y **D2** (Avanzin M. A. *et al.*, *Haematologica*)
- las antiguas reivindicaciones 6 a 10 carecerían de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos **D3**

(US2015374755, *Treated Cells and Therapeutic Uses*) y **D1** (De Witte S. F. H. et al., *Stem Cell Research & Therapy*).

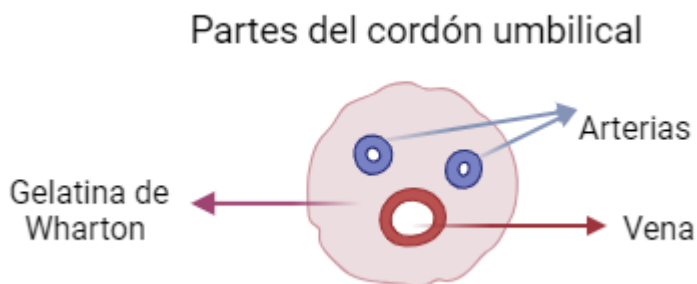
Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las características técnicas mencionadas en las nuevas reivindicaciones no pueden derivarse de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1, D2 y D3, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

Diferencias entre la invención y el documento D1

Tal como se mencionó en la primera respuesta al primer examen de fondo, el método de obtención de células estromales mesenquimales (CEM) de la presente invención se realiza a partir de la gelatina de Wharton (WJ), esto es, un tejido que se obtiene del cordón umbilical luego de la eliminación de vena, arterias y membrana externa.



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 otra parte, tal como se mencionó previamente, en el método de la presente solicitud el medio se suplementa con 5 a 15% V/V de lisado de plaquetas humano (hPL) que contiene factores solubles tales como angiogénina, MIF, FGFb, RANTES, TGF α , PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, EGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF, y HGF.

Por su parte, tal como lo señala el examinador en su tabla comparativa, en el método de D1 el suplemento incluye 15% de suero fetal bovino (FBS) que comprende 1 ng/ml factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) (Pág. Pág. 3, Col. Izq. Párr. [1]).

En particular, 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).

Por lo tanto, el método de D1 da lugar a un cultivo altamente heterogéneo con células fibroblásticas o hematopoyéticas. Además, el cultivo de dichas células se realiza en un medio de cultivo distinto, pues D1 no divulga el suplemento con hPL ni mucho menos un medio que comprenda los factores solubles mencionados en la reivindicación 1. Por lo tanto, las características técnicas del método de D1 son distintas al del presente método.

Sobre el efecto técnico asociado a las diferencias

Como se mencionó en la respuesta al primer concepto técnico, 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 inventores encontraron 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 del método reclamado.

Sobre este asunto me permito llamar la atención del examinador a los resultados de la solicitud como fue originalmente presentada. En el ejemplo 1 se comparan tres métodos para el procesamiento de muestras de cordón umbilical:

- digestión enzimática de tejido,
- digestión enzimática de gelatina de wharton (WJ), y
- explante de gelatina de wharton (WJ).

Como resultado se obtuvo un 100% de rendimiento al usar digestión enzimática o explante de WJ (FIG. 1A). Por su parte, la digestión del tejido evidenció un rendimiento de menos del 80%. Una vez iniciados los cultivos tanto de la WJ como del tejido completo del cordón umbilical, se observó migración y crecimiento (derivación celular) entre 5 y 17 días. Sin embargo, el explante de WJ resulto en tiempos de derivación menores con respecto a la digestión de la WJ o del tejido completo, favoreciendo la obtención rápida de producto celular con este último método:

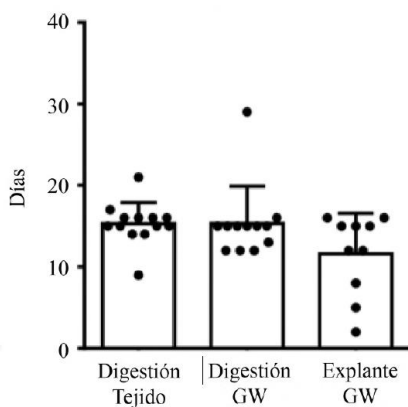


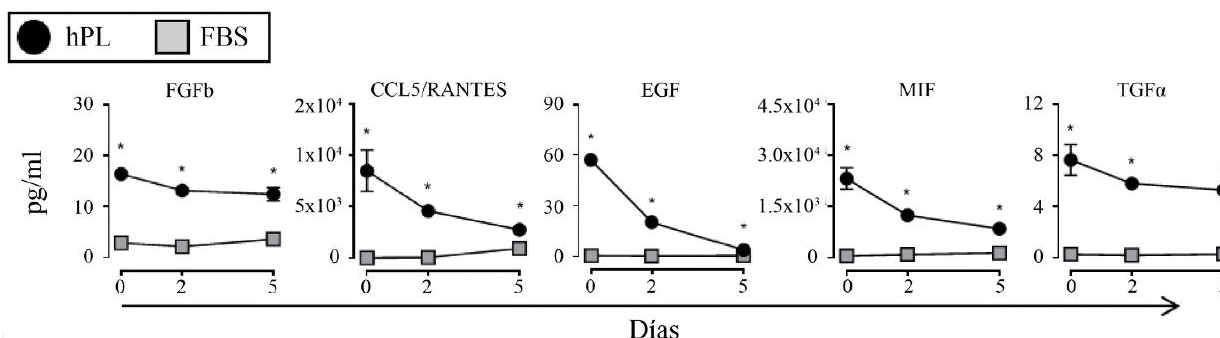
FIG. 1B

De este modo, los datos de la presente solicitud demuestran que existe un efecto técnico asociado a la selección de la WJ como material de partida, toda vez que el proceso de la invención reduce la obtención de cultivos heterogéneos (Ver páginas 14, 22, y 23 de la descripción de la solicitud) y permite enriquecer un fenotipo inmunomodulador potente y la eliminación de otros tipos celulares.

Ahora bien, la presente solicitud también demuestra que existen efectos relacionados con el suplemento empleado. Tal como se muestra en la descripción, los inventores encontraron una cinética estable de crecimiento celular en todos los pasajes evaluados

que contenían lisado de plaquetas humano, con un promedio de duplicación de la población (PDL) de 3,2. En contraste, las células cultivadas en medios suplementados con suero fetal bovino (FBS) exhibieron valores de PDL significativamente más bajos (Ver figuras 1C y 1D). Finalmente, las tasas de proliferación celular más altas y más estables de CEM expuestas al medio de cultivo suplementado con hPL dieron como resultado valores de duplicación de población acumulada (CPD) más altos en comparación con aquellas cultivadas en medios con FBS ($p < 0.05$) (Ver página 24 de la descripción).

Asimismo, los inventores demostraron que distintos lotes de lisado de plaquetas tienen efectos homogéneos en la estimulación de CEM de gelatina de Wharton (WJ), y un contenido homogéneo de factores de crecimiento y citoquinas, al compararlos con FBS (Ver figura 2A). Los diversos lotes de hPL contenían niveles superiores de FGfb, CCL5, EGF, MIF y TGF con respecto al suplemento estándar y fueron activamente consumidos por las CEM-CU durante un periodo de cultivo de 5 días (Ver figura 2B a continuación).



Por lo tanto, existe 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

D2 no supe las falencias del documento D1

Las diferencias anteriormente mencionadas no podrían haber sido derivadas por la persona normalmente versada en la materia a partir de la combinación de los documentos D2 por los motivos que se exponen a continuación.

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. Las células mesenquimales de sangre de cordón umbilical pueden tener no solo un origen fetal, sino también materno, por lo que pueden 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, durante el curso de la investigación desarrollada, los inventores de la presente solicitud encontraron que la composición de factores solubles que estimulan el fenotipo inmunomodulador varía debido a su modo de fabricación.

En publicaciones anteriores realizadas por los inventores, tales como "Human Platelet Lysate Supports Efficient Expansion and Stability of Wharton's Jelly Mesenchymal

Stromal Cells via Active Uptake and Release of Soluble Regenerative Factors” se evidencia la metodología empleada para la fabricación del suplemento hLP, así como, su composición la cual consiste en factores solubles como: angiogenina, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, HGF, EGF, FGF básico, osteoprotegerin, MSP/MST1, ICAM-1, VCAM-1, MIF, G-CSF, Rantes, GRO alfa, IGFBP-3 y IGFBP-3, dichos factores fueron encontrados en mayor proporción en el hLP fabricado por el inventor en comparación con el suero humano (hS) y suplementos comerciales como el suero fetal bovino (SFB)

En este sentido, el solicitante desea resaltar que proceso de obtención del hPL de la presente invención involucra materiales homogéneos de partida mediante normalización de los conteos plaquetarios así como múltiples ciclos de congelación y descongelación (Ver páginas 16 y 23 de la descripción), mientras que el proceso descrito en D2 únicamente implica 1 ciclo (Pág. 1650, Col. Der., último párrafo), las diferencias en el método de producción del hLP puede variar la cantidad de factores solubles presentes en el suplemento ya que múltiples ciclos de congelación y descongelación favorecen el lisado de las plaquetas presentes y por ende, un aumento en la liberación de factores solubles

Por lo tanto, aun cuando D2 emplea lisado de plaquetas hPL al 5%, no existe evidencia de que dicho lisado contenga los factores mencionados en la reivindicación 1.

Aunque en el artículo D2 menciona que la cinética de producción de citoquinas inducida por la estimulación con las células UBC-MSK resultó en la inhibición de la producción de IFN- γ y el incremento 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, incluso si la persona normalmente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2, no podría derivar las características técnicas de la presente invención, pues no existe motivación alguna para:

- seleccionar gelatina de Wharton como material de partida,
- suplementar el cultivo con lisado de plaquetas que comprende angiogénina, MIF, FGFb, RANTES, TGF α , PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, EGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF, y HGF.

Por lo que la materia reclamada no sería obvia a la luz de dichos documentos

Diferencias entre la invención y el documento D3

Ahora bien, tal como se mencionó previamente, la característica principal del componente activo (células mesenquimales estromales) de las composiciones reclamadas, es que son obtenidas por el método descrito en la reivindicación 1. Por lo tanto, para el análisis del nivel inventivo de dichas composiciones se hace necesario examinar el método empleado en D3 para la obtención de células mesenquimales.

Al respecto, D3 señala:

"Las células madre mesenquimales del cordón umbilical (CMM-UC) se generaron según lo descrito (Girdlestone et al.) a partir de segmentos de cordón umbilical frescos recogidos de partos a término por el personal del NHS Cord Blood Bank (NHS-CBB) (Colindale, Reino Unido) tras obtener el consentimiento ético informado. Las CMM-UC se utilizaron hasta el pasaje 15 sin pérdida aparente de potencia inmunomoduladora." (ver Párr. 074 de D3).

El documento de referencia de Girdlestone et al¹, señala:

"Las secciones de CU se separaron en fracciones vasculares y de gelatina de Wharton (WJ), que luego se digirieron individualmente para liberar MSC que se aislaron por adherencia plástica en un medio de suero de ternera fetal (FCS) al 10%, o en un medio bajo en suero diseñado para células progenitoras adultas multipotentes (MAPC). Se analizó la expresión de marcadores característicos y las propiedades de diferenciación e inmunosupresión de las líneas de CMM perivasculares (PV) y WJ resultantes."

Por lo tanto, a diferencia de las células de la presente invención, las células del documento D3 se obtienen por medio de un método que comprende la digestión de las muestras, y el medio comprende DMEM:F12 suplementado con 10% de suero fetal de ternera. Así mismo, en el documento D3 se indica una pre-incubación de las células con rapamicina para aumentar el potencial inmunosupresor de la célula mesenquimal (ver Párr. 040, 054 de D3), en contraste, en la presente invención el aislamiento de

¹ Girdlestone J, Limbani V A, Cutler A J, Navarrete C V. 'Efficient expansion of mesenchymal stromal cells from umbilical cord under low serum conditions' (2009) *Cytotherapy* 11:738-48

mesenquimales se realiza por la siembra de explantes de gelatina de Wharton en medio DMEM suplementado con 10% de hLP acorde a lo mencionado en la reivindicación 1, así mismo, las células pueden ser estimuladas con IL1 alfa, IL1 beta, TNF alfa, IFN-gamma, LPS o mezclas de las mismas para evaluar el potencial inmunomodulador de estas.

Las diferencias técnicas de D3 con respecto a la invención son fundamentales para alcanzar el potente fenotipo inmunomodulador presente en la preparación lograda por los inventores, ya que resalta la importancia en la combinación de dos eventos presentes en el desarrollo de este método: 1) la obtención de células de alta pureza provenientes de la matriz del cordón (GW) mediante activación de mecanismos naturales de migración celular, y 2) estimulación con factores específicos derivados de plaquetas humanas, para la activación de mecanismos moleculares efectivos de control inflamatorio e inmunomodulación sumado a una alta viabilidad y estabilidad genética.

Además, el documento D3 no divulga ni sugiere la presencia de los factores solubles mencionados en la reivindicación 1 en el medio de cultivo de las células, ni mucho menos describe que las células expresan las proteínas HGF, CD25, CD273, CD274, TIM-1, CD131, G-CSF, GM-CSF, IL-10- IL-6, MIG, MCP-1 y IP-10.

D1 no supe las falencias del documento D3

Ahora bien, con respecto a la reivindicación de producto. Me permito resaltar que, tal como se mencionó previamente, el documento D1 tampoco sugiere la inclusión de un suplemento de lisado de plaquetas como el que se menciona en la nueva reivindicación, ni mucho menos describe la obtención de células mesenquimales estromales por un método que no incluya un paso de digestión enzimática.

Así, incluso si la persona normalmente versada en la materia combinara las enseñanzas de D3 y D1, no podría llegar a una composición con las características técnicas de la presente invención, pues no existe motivación alguna para:

- obtener células mesenquimales por un método que no incluya un paso de digestión enzimática,
- suplementar el medio de cultivo de las células con un lisado de plaquetas que comprende angiogénina, MIF, FGFb, RANTES, TGFa, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, EGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF, y HGF,
- esperar que las células obtenidas expresen HGF, CD25, CD273, CD274, TIM-1, CD131, G-CSF, GM-CSF, IL-10- IL-6, MIG, MCP-1 y IP-10.

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no encontraría motivación suficiente para llegar a una composición con las características mencionadas en la reivindicación 6, a partir de las enseñanzas combinadas de D3 y D1.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1, D2 y D3, ya sean solos o en combinación. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 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) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) 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;
- iv) 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; y
- v) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 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),
en donde el suplemento comprende lisado de plaquetas humano (hPL) que se adiciona en una proporción entre el 5 y el 15 % v/v del medio de cultivo,
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, en donde la concentración de cada proteína está entre 5-50 ng/mL, o
exponer a leucocitos autólogos inmunoactivados.
3. El método de la Reivindicación 1, en donde el suplemento de lisado de plaquetas humano 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: 23-214017
Fecha: 27/09/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 875464
CUS: 184413726

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