

P-2022/20003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Solicitud de patente No. **NC2020/0008252** 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. 1531 notificado electrónicamente el 1 de febrero de 2024, 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 once (11) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado el 2 de julio de 2020. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó el lenguaje de las reivindicaciones de modo que ahora hace referencia a un "*constructo tipo sánduche*". Esta modificación encuentra soporte en la descripción como fue originalmente presentada, por ejemplo, en las páginas 6, 7, 10, 18 y 24, en donde se demuestra que este término es utilizado comúnmente en la técnica para referirse al objeto de la invención.
- 1.2** Se modificó la reivindicación 1, eliminando el término "*al menos*" y definiendo de manera concreta características de las capas, mencionando que:
 - 1.2.1.** las capas inferior y superior están conformadas por andamios electrohilados de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y colágeno (COL) en una proporción entre 9:1 y 19:1; Esta modificación está soportada en el contenido de la solicitud como fue originalmente presentada, en

particular, en la página 14 de la descripción y en la antigua reivindicación 3.

- 1.2.2. la capa intermedia está conformada por factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) encapsulado en alginato de calcio (2% p/v). Esta modificación está soportada en el contenido de la solicitud como fue originalmente presentada, en particular, en la página 48 de la descripción.

1.3 Se eliminaron las reivindicaciones 2, 3 y 9.

1.4 Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones.

1.5 Se modificó la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 7) para especificar:

- 1.5.1 Especificar la proporción en masa de poli(ϵ -caprolactona) y colágeno en la solución de la etapa a).
- 1.5.2 Incluir una etapa b) relacionada con la preparación de cápsulas de alginato de calcio cargadas con TGF- $\beta 3$.
- 1.5.3 Eliminar la etapa opcional relacionada con la disposición de una capa de células.
- 1.5.4 Modificar la redacción en aras de la claridad.

1.6 Se incluyó la nueva reivindicación 8 relacionada con una etapa adicional de disponer una capa de células sobre las capas electrohiladas.

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

2. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador señala que la antigua reivindicación 9 no sería patentable porque hace referencia al uso de un andamio reclamado, es decir, a materia no patentable de acuerdo con lo establecido en el Art. 14 de la Decisión 486.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que la reivindicación referida a uso ha sido eliminada 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 no define las características técnicas esenciales del andamio reclamado, por lo que abarcaría múltiples opciones no exploradas en la solicitud.

En vista de esta observación, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 para definir de manera más concreta las características del producto reclamado. De esta manera, la nueva reivindicación 1 establece que el constructo reclamado comprende una capa inferior, una capa intermedia y una capa superior, en donde las capas superior e inferior están conformadas por andamios electrohilados de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y colágeno (COL); y la capa intermedia está conformada por factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) encapsulado en alginato de calcio. De otro lado, con el fin de definir de manera más concreta la invención, el solicitante ha decidido incluir la proporción de poli(ϵ -caprolactona): colágeno y la concentración de alginato de calcio.

Ahora bien, en relación con las sugerencias del examinador de mencionar que la estructura de la invención incluye una capa exterior de células mesenquimales estromales, me permito manifestar mi desacuerdo.

En este sentido, se hace notar que la invención reclamada se relaciona con la obtención de un producto basado en biomateriales capaz de imitar la matriz extracelular de la piel, creando un microambiente propicio para la adhesión y proliferación de células. Estos productos se basan en la inmovilización del factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) en una estructura tipo sánduche formada por una capa inferior y una exterior de andamios electrohilados de una mezcla de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y colágeno (COL), respectivamente. Esta estructura proporciona un medio adecuado para la adhesión y proliferación de células.

Sin embargo, tal como lo comprendería la persona normalmente versada en la materia, la presencia de una capa exterior de células (y mucho menos la restricción a un tipo específico de células) no es esencial para definir el producto de la invención, toda vez que la solución al problema técnico planteado en la presente invención (proporcionar una terapia efectiva para la cicatrización de las heridas) no se basa en la presencia de dichas células, sino en la inmovilización del TGF- β 3, tal como lo demuestran los datos experimentales presentados en la descripción.

Por lo tanto, el solicitante desea resaltar que la nueva reivindicación 1 establece las características técnicas esenciales que permiten definir el producto para la cicatrización de heridas, y que lo diferencian de los productos 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 1 no sería clara porque refiere el término "*al menos*".

Al respecto me permito aclarar que la nueva reivindicación 1 no incluye el término objetado. Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

3.3 El examinador señala que la reivindicación 10 no sería clara porque no define las características técnicas esenciales completas del método de la invención, necesarias para que la persona normalmente versada en la materia pueda reproducirla, tales como la composición de la solución polimérica o las condiciones específicas para realizar el electrohilado.

Al respecto me permito resaltar las modificaciones realizadas en la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 7), en donde se establece que la solución de poli(ϵ -caprolactona) y colágeno tiene una proporción de masa (poli(ϵ -caprolactona): colágeno 19:1 o 9:1) y se incluye la etapa de b) preparar cápsulas de alginato de calcio cargadas con TGF- β 3 por intercambio catiónico, dejando caer gotas de la solución de alginato de sodio (2% p/v) / TGF- β 3 dentro de la solución de cloruro de calcio (3% p/v).

Ahora bien, en relación con las sugerencias del examinador de incluir el solvente y las condiciones de electrohilado específicamente mencionadas en los ejemplos de la

solicitud, me permito manifestar mi desacuerdo, y llamar la atención del examinador a las disposiciones del numeral 2.6.5.4 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:

"2.6.5.4 Características esenciales

Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, el examinador las debe extraer para efectos del estudio de comparación con el estado de la técnica.

Así entonces, las características técnicas esenciales son las que definen la invención, las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención.

Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales" (énfasis añadido)

En este sentido, y tal como se mencionó previamente, la presente invención se relaciona con la obtención de un producto capaz de imitar la matriz extracelular de la piel creando un microambiente propicio para la adhesión y proliferación de células. Este producto se obtiene mediante un proceso que se caracteriza por la inmovilización de cápsulas de alginato de calcio cargadas con TGF- β 3 en andamios de poli(ϵ -caprolactona) y colágeno electrohilados. Las características de dicho método se definen en la nueva reivindicación 7, proporcionando así la información necesaria para que la persona normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención y para diferenciar la materia reclamada del estado de la técnica (como se verá a continuación).

De otro lado, es pertinente señalar que, además, la persona normalmente versada en la materia podría fácilmente comprender el alcance de la materia reclamada, toda vez que tanto los solventes que pueden ser empleados en la preparación de una solución de policaprolactona y colágeno como las condiciones para los procesos de electrohilado han sido descritas previamente. Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción al respecto se dé por superada.

3.4 Finalmente, el examinador indica que la reivindicación 10 no sería clara porque incluye el término "opcionalmente".

Al respecto me permito aclarar que la nueva reivindicación 7 (basada en la antigua reivindicación 10) 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.

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, y señala que la descripción únicamente proporciona soporte para un grupo específico de andamios, producidos por una metodología específica. Por lo tanto, el examinador considera que la descripción de la solicitud no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Al respecto, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, pues la descripción de la solicitud sí describe la mejor manera para llevar a cabo de la invención y las reivindicaciones presentadas junto a este escrito corresponden a una adecuada generalización de los ejemplos presentados en la solicitud. En este sentido, es pertinente tener en cuenta que el capítulo reivindicatorio fue drásticamente limitado, y ahora se refiere a constructos tipo sánduche en los que dos capas de andamios de poli(ϵ -caprolactona)-colágeno electrohilados inmovilizan cápsulas de alginato de calcio que contienen TGF- β 3 y métodos para la obtención de dichos constructos. Además, las nuevas reivindicaciones independientes señalan la proporción de poli(ϵ -caprolactona)-colágeno.

Además, me permito referirme a lo mencionado en la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio con respecto al uso de ejemplos en la descripción, en donde se menciona:

*"El examinador debe tener en cuenta todo el contenido de la descripción, en el momento de verificar si la invención reivindicada está soportada por la descripción. Además cuando la descripción divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, mediante ejemplos debe verificar **si con ellos se puede***

establecer la generalización de las reivindicaciones, con base en la información suministrada en la descripción, y/o usando los métodos de rutina o análisis; *en caso negativo el examinador debe concluir que las reivindicaciones no tienen soporte en la descripción, puede el examinador invitar al solicitante para que explique cómo con el contenido de la descripción puede la persona capacitada en la materia extender la invención al alcance reivindicado, de lo contrario el examinador debe invitar al solicitante para que restrinja la reivindicación” (énfasis añadido).*

Visto lo anterior, es claro que el espíritu de la normativa vigente no es el de requerir que las reivindicaciones estén limitadas únicamente a las condiciones o características de los ejemplos presentados. Por el contrario, las directrices de examen claramente establecen que los ejemplos deben servir como una guía para que la persona normalmente versada en el campo técnico esté en capacidad de reproducir la invención.

De esta manera, aun cuando los ejemplos de la descripción a los que hace referencia el examinador en su objeción se relacionan con una selección de elementos y condiciones específicas, esto no implica que la invención únicamente pueda ser llevada a cabo mediante la reproducción de dichas condiciones. Además, restringir el alcance de la materia reclamada únicamente a las condiciones particulares de los ejemplos resultaría en una limitación indebida, pues permitiría que terceros interesados pudieran hacer uso de la invención desarrollada por mi mandante por medio de modificaciones sencillas, por ejemplo, mediante la selección de solventes o condiciones de electrohilado distintas a las establecidas en las reivindicaciones independientes.

Por lo tanto, dado que la descripción sí presenta la información necesaria para que la persona normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención, y los ejemplos de la solicitud permiten establecer la generalización de las reivindicaciones, es claro que la descripción sí cumple con las disposiciones del Art. 28 de la decisión 486.

5 Determinación del estado de la técnica

El examinador establece en su concepto técnico que, consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el documento D2 (Lizarazo-Fonseca L. et al., 2019. Andamios electrohilados de poli(ϵ -caprolactona) /colágeno con uso potencial en regeneración de tejido cutáneo. *Ciencia en Desarrollo*, Vol. 10 No. 2) que, en opinión del examinador, anticipa el objeto de esta solicitud.

Al respecto, me permito referirme a las disposiciones del Art. 17 de la Decisión 486, que establece:

"Artículo 17.- Para efectos de determinar la patentabilidad, no se tomará en consideración la divulgación ocurrida dentro del año precedente a la fecha de la presentación de la solicitud en el País Miembro o dentro del año precedente a la fecha de prioridad, si ésta hubiese sido invocada, siempre que tal divulgación hubiese provenido de:

a) el inventor o su causahabiente; (...)"

Asimismo, es importante señalar que, El Manual Andino para el examen de Patentes, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, señala que:

"8.5.9 Divulgaciones no perjudiciales y año de gracia

Se refiere a los casos en que la invención ha sido divulgada durante un año previo a la fecha de presentación, o de prioridad reclamada, por lo que tal información no se considera que forma parte del estado de la técnica conforme al Artículo 17 de la Decisión 486. (...)

De acuerdo con este artículo, cualquier divulgación realizada, durante el año previo a la presentación o a la fecha de prioridad, por el inventor, su causahabiente o un tercero que haya obtenido la información del inventor o el causahabiente, entre ellas artículos, libros, comercialización, exposiciones, etc., así como las publicaciones accidentales realizadas por oficinas de patentes en contravención a la norma vigente, no podrán ser citadas como estado de la técnica" (Pág. 146, énfasis añadido)

En este sentido, se hace notar que:

- las inventoras de la presente solicitud son asimismo autores del documento D2,
- la solicitud se presentó el 2 de julio de 2020, mientras que D2 fue publicado el 27 de julio de 2019, es decir, D2 fue publicado durante el año precedente a la fecha de presentación de la solicitud de patente en cuestión,

Por lo tanto, el documento D2 no puede ser considerado como parte del estado del arte, pues cumple con lo estipulado en el literal a) del Art. 17 de la Decisión 486, y, por lo

tanto, respetuosamente solicito no sea empleado para estudiar la patentabilidad de la solicitud.

6 Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1, 3 a 7, 10 y 12 carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento **D1** (Jing H. *et al.*, Restoring tracheal defects in a rabbit model with tissue engineered patches based on TGF- β 3-encapsulating electrospun poly(L-lactic acid-co- ϵ -caprolactone)/collagen scaffolds. 2018. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*).

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:

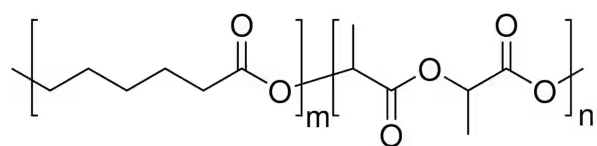
- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, 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 el documento D1, lo cual no sucede en este caso.

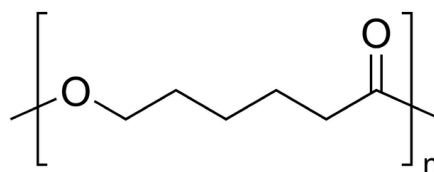
En particular, se hace notar que las características mencionadas en la antigua reivindicación 2 (proporción entre poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y colágeno (COL)), que fueron reconocidas como novedosas por el examinador en el oficio No. 1531 ya que no se encuentran divulgadas en el documento D1, fueron incorporadas en la nueva reivindicación independiente 1. Asimismo, la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 7) fue modificada incluyendo algunas la proporción de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y colágeno (COL), mencionadas en la antigua reivindicación 11, la cual también fue considerada novedosa por el examinador.

Por otra parte, se hace notar que el documento D1 se relaciona con un polímero que tiene una estructura distinta al de la presente invención:



poli(ácido L-láctico -co- ϵ - caprolactona)
(PLCL)

D1



poli- ϵ -caprolactona
(PCL)

Presente invención

Asimismo, la proporción de polímeros es distinta a la empleada en el método de la presente invención, mientras en la presente invención la proporción de poli(ϵ -caprolactona): Colágeno está entre 19:1 (95:5) y 9:1 (90:10), en la solución de D1 la proporción de PLCL: colágeno es de 75:25, 50:50 o 25:75, respectivamente.

Por lo tanto, dado el documento D1 no divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en las reivindicaciones independientes de la presente solicitud, es posible manifestar que la presente solicitud cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

7 Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 2, 8, 11 y 13 carecerían de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos **D1** (Jing H. *et al.*, Restoring tracheal defects in a rabbit model with tissue engineered patches based on TGF- β 3-encapsulating

electrospun poly(L-lactic acid-co-ε-caprolactone)/collagen scaffolds. 2018. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*) y **D2** (Lizarazo-Fonseca L. *et al.*, 2019. Andamios eletrohilados de poli(ε-caprolactona)/colágeno con uso potencial en regeneración de tejido cutáneo. *Ciencia en Desarrollo*, Vol. 10 No. 2.)

Al respecto, el solicitante desea reiterar que, tal como se mencionó previamente, el documento D2 no puede considerarse como arte previo válido para estudiar la patentabilidad de la presente solicitud de acuerdo con el Art. 17 de la Decisión 486. Por lo tanto, en el presente escrito se discutirá únicamente el contenido del documento D1.

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 el documento D1, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

Características de la materia reclamada

En primer lugar, el solicitante desea resaltar que la presente solicitud se refiere a un constructo tipo sánduche de poli(ε-caprolactona)-colágeno/TGF-β3, que comprende:

- una capa inferior, una capa intermedia y una capa superior;
- en donde las capas superior e inferior están conformadas por andamios electrohilados de poli-ε-caprolactona (PCL) y colágeno (COL) en una proporción entre 9:1 y 19:1; y

- la capa intermedia está conformada por factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) encapsulado en alginato de calcio (2% p/v).

Tal como se demuestra en el ejemplo 15 de la descripción de la solicitud y en la Figura 5, los constructos de la presente invención conllevan a una proliferación celular aumentada (Figura 5).

La materia reclamada es inventiva a la luz del documento D1

Ahora bien, al realizar un análisis del contenido de D1, es posible notar que este describe la elaboración de un andamio a partir de PLCL (poli(ácido L-láctico -co- ϵ - caprolactona)) con una proporción molar de 75% L-lactida (peso molecular 0,8–1,0 $\times 10^5$ Da) y colágeno tipo I.

En el proceso divulgado en D1, diferentes proporciones de masa de PLCL y colágeno (PLCL: colágeno 75:25, 50:50 y 25:75, respectivamente) se disolvieron en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol a una concentración de 12 %. En paralelo, se reconstituyó TGF- $\beta 3$ a 20 μ g/ml en ácido clorhídrico 4 mM estéril que contenía 1 mg/ml de BSA. Luego, las soluciones de PLCL-colágeno y TGF- $\beta 3$ se incorporaron en una aguja coaxial usando la solución de PLCL-colágeno como solución externa y la solución de TGF- $\beta 3$ como solución interna, y se llevó a cabo el electrohilado. Finalmente, se realizó el proceso de reticulación con vapor de glutaraldehído para evitar la disolución del componente de colágeno. Los andamios se conservaron a -20 °C para mantener la bioactividad de TGF- $\beta 3$.

De lo anterior, es posible observar una serie de diferencias con respecto al constructo definido en la nueva reivindicación 1 y su método de obtención de acuerdo con la nueva reivindicación 10:

a. D1 se refiere a un tipo de polímeros distinto y presenta una proporción distinta de los mismos

Tal como se mencionó anteriormente, D1 emplea poli(ácido L-láctico-co- ϵ -caprolactona) (PLCL) un polímero que es estructuralmente distinto al de la presente invención (poli- ϵ -caprolactona) (PCL). Asimismo, la proporción de polímero: colágeno también es significativamente distinta, mientras en la presente invención la proporción de poli- ϵ -caprolactona: Colágeno está entre 19:1 (95:5) y 9:1 (90:10), los andamios

de D1 presentan una proporción de PLCL: colágeno de 75:25, 50:50 o 25:75, respectivamente.

De esta manera, el contenido de colágeno en los andamios de la presente invención es drásticamente menor al reportado en D1. Tal como se explica en la descripción de la solicitud, las membranas obtenidas con concentraciones de colágeno menores al 1%, no solo permiten el crecimiento celular y la disminución del diámetro de fibra sino la obtención de un producto menos costoso que exhibe propiedades biológicas mejoradas (ver pág. 14 de la descripción).

Además, el solicitante se permite manifestar que la proporción de poli-ε-caprolactona:colágeno se determinó luego de hacer un estandarización de concentraciones para encontrar la menor cantidad necesaria de colágeno en el andamio que permitiera la adhesión y proliferación celular, esto con el fin de optimizar el posible escalamiento comercial del producto debido a que el colágeno es una materia prima de alto costo.

Además, D1 hace uso de un copolímero de PCL en donde el 75% corresponde a L-lactida (peso molecular $0,8-1,0 \times 10^5$ Da) mientras que en la invención se usa policaprolactona de alto peso molecular (80kDa).

Tal como se describe en la solicitud y lo comprendería la persona normalmente versada en la materia, estas diferencias en la composición del andamio pueden influir directamente en la capacidad de las células cultivadas sobre los andamios para secretar factores. La secreción de factores por las células estromales mesenquimales de gelatina de wharton (CEM-GW) puede variar sustancialmente dependiendo de la composición del material con el que se fabrica el andamio y la adición de proteínas o péptidos conjugados. Estudios previos afirman que los biomateriales usados para elaborar andamios pueden modificar el comportamiento de las células estromales mesenquimales en cultivo, debido a los cambios en el microambiente que le proporciona el andamio (Lane, S.W. D.A. Williams *et al.*, Modulating the stem cell niche for tissue regeneration. *Nature biotechnology*, 2014. 32(8), 795), (Anderson, H., *et al.* Mesenchymal stem cell fate: applying biomaterials for control of stem cell behavior. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2016. 4, 38). Ciertos materiales se usan en la estimulación de estas células para controlar la diferenciación y/o la producción de factores para un linaje celular particular (Qazi, T., *et al.* Biomaterials that promote cell-cell interactions enhance the paracrine function of MSCs. *Biomaterials*, (2017) 140, 103-114).

b. D1 no menciona ni sugiere la inmovilización de cápsulas de alginato de calcio cargadas con factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$).

Por otra parte, es pertinente señalar que una segunda diferencia significativa entre la presente invención y el documento D1 es la forma en la encapsulación del TGF- $\beta 3$.

En la presente invención se utiliza un proceso de encapsulación en alginato de calcio, que se lleva a cabo en condiciones suaves que buscan garantizar la conservación de la bioactividad del TGF- $\beta 3$. En contraste, en D1 el TGF- $\beta 3$ se incluye en el proceso de electrohilado, en donde es sometido a un ambiente ácido y a un campo eléctrico, condiciones que pueden generar reordenamientos dentro de la proteína, toda vez que esta es un factor de crecimiento termolábil, inestable frente a cambios de pH y fotosensible.

Esta diferencia en la técnica de encapsulación conlleva a cambios en la estructura del producto obtenido. A diferencia de D1, en el constructo de la presente invención el TGF- $\beta 3$ no se encuentra dentro de las fibras, sino que se encuentra en cápsulas de alginato de calcio que están inmovilizadas entre dos capas electrohiladas de poli- ϵ -caprolactona:colágeno.

Por lo tanto, D1 presenta diferencias drásticas con la presente invención, que a su vez implican diferencias funcionales en el material reclamado. Además, D1 no proporciona sugerencias o indicios que pudieran guiar a la persona normalmente versada en la materia hacia la presente invención, ni mucho menos al efecto técnico de los constructos que ahora se reclaman.

Además, teniendo en cuenta que D1 no proporciona indicaciones claras que conduzcan efectivamente a la persona normalmente versada en la materia a la invención como se reivindica, pues no contienen ninguna enseñanza sobre la encapsulación en alginato ni en el uso de poli- ϵ -caprolactona, es evidente que el objeto reivindicado no puede considerarse obvio y, por lo tanto, cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

8 Conclusiones

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

- i) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- ii) El documento D2 no hace parte del estado de la técnica válido para estudiar la patentabilidad de la presente solicitud;
- i) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486, y
- ii) 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.

9 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 presenta un numero de cláusulas inferior al presentado y estudiado previamente por su Despacho.

10 Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por once (11) 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. Constructo tipo sánduche de poli(ϵ -caprolactona)-colágeno/TGF- β 3, que comprende una capa inferior, una capa intermedia y una capa superior;
en donde las capas superior e inferior están conformadas por andamios electrohilados de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y colágeno (COL) en una proporción en masa entre 9:1 y 19:1; y
la capa intermedia está conformada por factor de crecimiento transformante β 3 (TGF- β 3) encapsulado en alginato de calcio (2% p/v).
2. El constructo según la Reivindicación 1, que además comprende una capa exterior de células seleccionadas entre progenitoras mesenquimales, epiteliales y/o condrogénicas localizada sobre una de las capas superior o inferior.
3. El constructo según la Reivindicación 2 en donde dichas células de la capa exterior son células estromales mesenquimales (CEM).
4. El constructo según la Reivindicación 3 en donde dichas células de la capa exterior producen factores seleccionados entre factores angiogénicos, epiteliales, e inmunomoduladores.
5. El constructo según la Reivindicación 4 en donde dichas células de la capa exterior producen factores de crecimiento seleccionados entre HGF, FGFb, VEGF, PDGF-AA, TGF β 2, G-CSF y/o TGF- β 1, quimiocinas seleccionadas entre RANTES, MCP-1, Eotaxin, IP-10, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6 y/o CXCL8, factores neurotróficos seleccionados entre NGF, NT3, NT4 y/o GDNF, citoquinas y factores de crecimiento hematopoyético seleccionados entre G-CSF, GM-CSF, LIF, IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10 y/o IL-11 y factores angiogénicos seleccionados entre angiopoyetina 1, angiogenina, PLGF, trombospondina 2 y/o endostatina.
6. El constructo según la Reivindicación 1, en donde las capas superior e inferior presentan las siguientes características:
 - diámetro de fibras de 200 a 400 nm;
 - porosidad entre 55 y 75%;
 - hidrofobicidad ángulo de contacto de 60 a 80° a 0 segundos y ángulo de contacto de 5 a 15° a 5 segundos.
7. Un método para la elaboración de un constructo de poli(ϵ -caprolactona)-colágeno/TGF- β 3 según la Reivindicación 1, que comprende:
 - a) Preparar una solución polimérica de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y colágeno (COL) con una proporción en masa PCL: COL (19:1 o 9:1);
 - b) Preparar cápsulas de alginato de calcio cargadas con TGF- β 3 por intercambio catiónico, dejando caer gotas de la solución de alginato de sodio (2% p/v) / TGF- β 3 dentro de la solución de cloruro de calcio (3% p/v).
 - c) Electro hilar una primera capa de la solución polimérica obtenida en a);
 - d) Ubicar las cápsulas de factor de crecimiento transformante (TGF- β 3) de la etapa b) sobre la capa electrohilada de la etapa c);
 - e) Electro hilar una segunda capa de solución polimérica de la etapa a) sobre las cápsulas de alginato de cápsulas cargadas con TGF- β 3 la etapa c);

8. El método de la reivindicación 7 que comprende, además, disponer una capa de células sobre una de las capas electrohiladas de las etapas c) o e).
9. El método de la Reivindicación 7, en donde la solución polimérica de la etapa a) tiene una concentración de entre el 9 y 12 % p/v.
10. El método de la Reivindicación 7 en donde la solución de la etapa a) se prepara en un solvente seleccionado entre 2,2,2- trifluoroetanol (TFE), HFP, dimetilformamida, cloroformo, acetona.
11. El método de la Reivindicación 10, en donde el solvente adecuado es TFE.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0008252

Recibo: 24-31346

Fecha: 24/04/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 958113

CUS: 595673165

Patente de Invención Nacional

ANDAMIO DE POLI(?-CAPROLACTONA)-COLÁGENO/TGF-?3

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000