

PATENTE DE INVENCION

Artículos 16, 17 BIS B y 35 de la Ley N° 19.039.

N° Sol INAPI 1870-2011

Título: PROCESO DE PREPARACION DE UN GEL DE FIBRINA AUTÓLOGO O DESDE SANGRE COMPATIBLE PARA PROLIFERACION Y VEHICULIZACION CELULAR; GEL DE FIBRINA O DE SANGRE COMPATIBLE; USO DEL GEL DE FIBRINA O DE SANGRE COMPATIBLE PARA USO QUIRURGICO.

Análisis de Nivel Inventivo.

Falta de Sustento del Pliego en la Memoria Descriptiva

Inconsistencias entre el Pliego De Reivindicaciones y la Memoria Descriptiva

Falta de Ejemplos en la Memoria Descriptiva Original que sustenten en Pliego de Reivindicaciones

Diferencias de la Solicitud con el Estado del Arte no están Fundadas en la Memoria Descriptiva

Ventajas de la Solicitud deben Figurar en la Presentación Original

El problema a Solucionar debe ser Declarado y Demostrado en la Solicitud Original.

Con fecha 3 de agosto del año 2011, la Universidad Técnica Federico Santa María, Universidad de Valparaíso, Universidad de Playa Ancha, Instituto de Seguridad del Trabajo, y NEOS LTDA. todos solicitantes nacionales, presentaron el requerimiento de patente referido a un procedimiento de preparación de un sistema de implante autólogo, cuyas etapas principales son: proporcionar sangre autólogo o compatible, y añadir un anticoagulante; centrifugar dicha sangre autóloga o compatible con anticoagulante y separar el plasma libre de plaquetas; re suspender células en el plasma obtenido; agregar una solución de un coagulante; e incubar el producto resultante hasta la formación de un coágulo. También se refiere al gel de fibrina autóloga obtenido y su uso quirúrgico.

En la memoria descriptiva los solicitantes explicaron que la patente busca generar un Gel de Fibrina, como sustituto médico para lesiones de la piel. Al efecto, señalan que, dentro de los tejidos y órganos del sistema inmune del ser humano, la piel forma una

verdadera pared que impide la entrada de microorganismos al cuerpo. Si la piel se rompe, por una herida o quemadura, se convierte en un foco de ingreso para una infección. Dentro de las lesiones que pueden afectar a este órgano, las quemaduras constituyen una de las patologías que con mayor frecuencia ocupan las consultas de urgencia.

El riesgo de infecciones, producto de la lesión de esta pared protectora, exige obtener un rápido cierre de la herida en quemados extensos, lo que obligó a la ciencia a desarrollar métodos de expansión y reproducción de células de dermis y epidermis in vitro, para obtener procesos eficientes de regeneración celular. De este modo, el estado del arte muestra que es posible realizar un cultivo en serie de distintas fórmulas celulares, para derivar en tejido que reemplace la piel perdida o dañada. Así, a partir de una pequeña biopsia donde se extrae piel del paciente o donante compatible, la epidermis humana se puede cultivar en grandes cantidades, en periodos de 3 o 4 semanas, para usarse luego como injertos o autoinjertos, pudiendo cubrir la superficie total de un adulto. Este procedimiento es la base de tratamiento de las personas quemadas

La invención descrita en la memoria corresponde entonces a un método de tratamiento terapéutico que busca mejorar el crecimiento celular con fines de implante en lesiones cutáneas, de cartílago, gingivales y óseas entre otras.

El problema técnico que busca solucionar la solicitud consiste en proveer un producto y sistema preferentemente "autólogo", es decir, elaborado con elementos biológicos del propio paciente. La muestra es tratada para inmovilizar, proliferar y vehiculizar células dentro de una matriz con fines de regeneración de tejidos. La invención se dirige entonces a generar un gel de Fibrina, que es una proteína fibrosa que resulta de la descomposición del fibrinógeno, que contribuye a la formación del coágulo sanguíneo, para proliferación y vehiculizarían celular a partir de la propia sangre del paciente o sangre compatible.

En resumen, lo declarado en la memoria descriptiva como problema técnico, -punto que será relevante en la resolución final de la pretensión-, tiene que ver con proveer un implante de costo inferior a los existentes en el mercado, producto del uso de fibrina del propio paciente, en comparación a la fibrina de calidad clínica de costo superior.

En el primer informe de pericial efectuado por el Instituto Nacional de Propiedad Industrial, en adelante INAPI, el Perito Sr. Claudio Allard G. Bioquímico, objeta el nivel inventivo, la claridad de algunas cláusulas, presenta una objeción por exclusión de patentabilidad por tratarse de un método de tratamiento terapéutico. En su reporte, el Sr. Perito propone una forma de superar esta objeción, recomendando sacar las referencias al paciente del pliego de reivindicaciones. El Sr. Perito también objeta la claridad en lo referente a la velocidad de centrifugación de la sangre utilizada en el procedimiento descrito. Esto resulta relevante, pues posteriormente se analizará el sustento técnico, y la velocidad de centrifugación no se corresponde con los ejemplos realizados.

En segundo informe el experto mantiene la objeción por falta de nivel inventivo y formular nuevas objeciones por la ausencia de claridad de algunas reivindicaciones.

En la respuesta al informe pericial 1 el solicitante acoge la sugerencia del Perito, eliminando en el Pliego de Reivindicaciones las referencias al paciente, con el fin de superar la objeción por exclusión de patentabilidad. Respecto de lo técnico, el solicitante indicó que lo esencial de la invención no es la velocidad de centrifugación, **sino que el hecho que el plasma que se utiliza está libre de plaquetas**. En la respuesta al informe pericial 2 el solicitante objetar la forma como el Sr. Perito ha realizado el análisis.

La resolución de rechazo por parte del Instituto Nacional de Propiedad Industrial es de fecha 4 de noviembre del año 2011, y en ella se establece la solicitud no reúne los requisitos de patentabilidad señalados en el artículo 35 de la ley. Al efecto se señala que el último pliego de reivindicaciones no tienen nivel inventivo considerando la información divulgada en el documento D1, que corresponde a la solicitud de patente EP2165678 A1 del 24 de marzo del año 2010, que describe un método para preparar una dermis artificial obtenida desde el plasma con plaquetas y fibroblastos humanos donde el método para obtener plasma se realiza con centrifugación ligera a diferencia de la presente solicitud donde la centrifugación se realiza para separar el plasma libre de plaquetas. Dicha diferencia, para el sentenciador de la instancia, no puede ser considerada inventiva dado que el documento D1 considera como posible que la velocidad de la centrifugación puede variar para modificar el contenido de plaquetas, con lo cual se anticipa a la solución planteada.

Además el fallo indica que D1 también se enseña que la presencia de plaquetas permite que la dermis preparada sea más rica en PDGF y TGF- β , ambos factores iniciadores de la reparación tisular. Sin embargo, continua el sentenciador: “Se resalta el hecho que en el documento D1 el plasma obtenido según la velocidad de centrifugación puede ser obtenido rico en plaquetas o bajo en plaquetas (párrafo 27 según versión google *patente del documento D1*). También en el párrafo 39 del documento D1 se indica que la velocidad de centrifugación para obtener un plasma pobre en plaquetas es 2900-3000 rpm. En párrafo 40 se indica que si se requiere un plasma pobre en plaquetas se realizará una centrifugación a 400 g. En el ejemplo 2 de la presente invención se indica que la centrifugación se realiza a 453 g”.

En consecuencia, continua el análisis, se reconoce como diferencia la velocidad de centrifugación de las muestras de ambos documentos. Sin embargo, señala: “plasmas pobres en plaquetas son obtenidos a velocidades de 1500-2000 g, por lo tanto, la velocidad de centrifugación de la presente solicitud está lejos de generar la condición de un plasma bajo en plaquetas. Adicionalmente, indica el fallo, dado que la presente describe un nuevo método de preparación de coágulos de fibrina donde se propone la preparación de un nuevo plasma con menos plaquetas, es necesario que el solicitante demuestre que el menor contenido de plaquetas genera una solución nueva e inventiva respecto a lo conocido en el estado del arte”.

De este modo, resolviendo la petición de patente, INAPI señala que en mérito de los antecedentes de la solicitud y en especial consideración el análisis y pronunciamiento contenido en el segundo informe pericial, cuyos fundamentos y conclusiones dice hacer suyas, se ha formado la convicción de que la solicitud de autos no cumple el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 35 de la Ley Nº 19.039, por lo que resuelve rechazar

definitivamente la solicitud de patente nacional por no cumplir con el artículo 35 de la Ley 19.039.

En contra de la resolución de rechazo, se presentó un recurso de apelación para ser conocido por este Tribunal de Propiedad Industrial, en adelante TDPI, en el cual las solicitantes realizan una exposición acerca de la importancia de la participación de las plaquetas en el proceso de hemostasis o coagulación, y como la ausencia de ellas permite obtener coágulos con un mayor tamaño de “poro”, lo que se traduce en una mayor carga de células al inicio del proceso, lo que permite reducir de forma relevante el tiempo para el implante al paciente. Además, plantea que a diferencia de lo expresado en el fallo de INAPI, lo esencial de la invención que se busca proteger no es la velocidad de centrifugación, **sino que el hecho de usar plasma libre de plaquetas.**

El apelante señala que la solicitud enseña que aún **en ausencia de plaquetas** es posible obtener buenos resultados de generación de gel de fibrina, lo que es extraordinariamente relevante en términos clínicos, toda vez que el procedimiento descrito permite un trasplante en 24 horas, mientras que el método descrito en D1 requiere al menos 8 días.

También se insiste en que la concentración de cloruro de calcio es clave para la estabilidad del coágulo, y que la concentración usada es 10 veces mayor que lo descrito en el arte previo.

Finalmente, acompaña fotografías de pruebas clínicas realizadas en más de 100 pacientes, y el resumen de un caso clínico completo. Además, acompaña un nuevo pliego de reivindicaciones que es reiterado en segunda instancia.

Con estos antecedentes, se demostraría la solución nueva e inventiva de la solicitud, entre ellos que el paciente sometido a tratamiento con este gel de fibrina, sorprendentemente no solo cierra su herida, sino que recupera parte perdida de la sección ósea afectada. Los ensayos demostrarían también como se recupera una víctima de amputación (Figuras 1 y 2). Y como se logró epitelizar ulceras crónicas. (Figura 3 y 4).



Figura 1: Cierre herida



Figura 2: Recuperación de paciente víctima de amputación de una extremidad.



Figura 4 y 5.- Recuperación de ulveras cronicas

Recibidos los antecedentes en apelación el Tribunal de Propiedad Industrial, luego de la vista de la causa, habiendo escuchado los argumentos de la recurrente, estimó necesario escuchar una nueva opinión técnica, atendido especialmente la necesidad de comprender si efectivamente la presencia de un plasma bajo en plaquetas y no la velocidad de centrifugado, era lo que permitía arribar a un implante de piel mejorada producida en un tiempo menor al que mostraba el estado del arte. Se designó al efecto al Ingeniero Civil en Biotecnología Darío Sepúlveda Fernández, a fin de verificar si el nuevo pliego de reivindicaciones que se acompañó en la solicitud cumplía con los requisitos de patentabilidad.

En su informe del Sr. Sepúlveda Fernández presentó objeciones respecto a que no existía sustento técnico explícito para la obtención o el uso de “plasma libre de plaquetas” en los ejemplos y que la patente pedida carecía de aplicación industrial y de nivel inventivo, esto último dado que en base a la combinación de la divulgación del documento D1 más el conocimiento de un experto en el arte se obtiene la presente invención, ya que se tendrían que variar solamente 2 parámetros de operación a partir de lo descrito en D1 (velocidad de centrifugación y concentración de citrato de sodio). No obstante, el profesional centró su análisis en la imposibilidad que tiene la solicitud de desprenderse del caracterizado incluido en el requerimiento original, donde la patente es expuesta como un método de tratamiento terapéutico. El experto señaló que la patente pedida correspondía, y nunca dejó de ser, un **método de tratamiento terapéutico**, que buscaba mejorar el crecimiento celular con fines de implante en lesiones cutáneas, de cartílago, gingivales y óseas entre otras. El perito, destacó e hizo hincapié en ese aspecto de la patente, toda vez que el pliego de reivindicaciones original hacía referencia explícita a la preparación de gel de fibrina **autólogo**, o a la **toma de muestras directamente desde el paciente**.

Este aspecto, que es óbice para el patentamiento en Chile, estaba presente también en el último pliego de reivindicaciones analizado en la apelación, donde la reivindicación 1 correspondía a un procedimiento de preparación de un **sistema de implante autólogo** que comprende las etapas que describen un método de tratamiento. Al efecto: a.- Proporcionar **sangre autóloga** o compatible; y añadir un anticoagulante en una concentración apropiada; b.- Centrifugar dicha **sangre autóloga** o compatible con anticoagulante y separar el plasma libre de plaquetas así obtenido; c.- Re-suspender células en el plasma obtenido en la etapa b); d.- agregar a la suspensión celular de la etapa c) una solución de coagulante para formar un **gel de fibrina autóloga**; y, e.- Incubar el producto de la etapa d) en condiciones apropiadas hasta la formación del coágulo.

Para el técnico, “todas las referencias a “autólogo” o “autóloga” estaban dirigidas a indicar, en el **contexto técnico de la solicitud de autos**, que la sangre se obtiene desde un paciente, donde la sangre es procesada, y finalmente el producto procesado es implantado de regreso al paciente”. Desde su perspectiva, esto definía inequívocamente un método de tratamiento terapéutico, en el cual muestras de un paciente son procesadas y posteriormente el resultado de dicho procesamiento es devuelto al mismo sujeto. El analista señaló que a pesar que en el pliego de reivindicaciones evaluado se han eliminado las referencias al paciente, dicha característica esencial e intrínseca, queda explícita en el término autólogo, que es usado profusamente en la memoria descriptiva para describir las ventajas de la invención, donde destaca precisamente la posibilidad de contar con material del propio paciente y así evitar otras complicaciones como infecciones, o rechazo si se utilizara sangre no compatible.

En ese tenor, de tratamiento autólogo, para el experto, el procedimiento descrito tampoco tendría aplicación industrial, pues corresponde a una modalidad de medicina personalizada, donde a cada paciente con necesidad de ser tratado por una herida compleja, se le toma una muestra de sangre para obtener el plasma libre de plaquetas, y por otra parte, se efectúa una biopsia, desde donde se obtienen las células que poblarán el gel de fibrina que se fabrica de acuerdo al procedimiento de la reivindicación N° 1.

En conclusión, para el Sr. Sepúlveda Fernández, no obstante que INAPI dio por superada la objeción de patentabilidad, afirmó que la solicitud nunca cumplió con lo dispuesto en el artículo 37, letra d) de la Ley 19.039. Además, indicó, que, dada la naturaleza de medicina personalizada, no cumple con los artículos 32 y 36 de la Ley 19.039 en lo referente al requisito de aplicación industrial.

Recepcionado el informe, luego de escuchar el planteamiento del especialista y de la parte recurrente, y luego de la audiencia que se realizó para absolver las consultas de los sentenciadores, el Tribunal estimó necesario oír una segunda opinión, atendida la complejidad de la materia y lo dispuesto por el artículo 17 bis D) inciso 4° de la Ley 19.039. Para esta labor, se designó al profesional del registro de peritos Sr. Pablo Cañón Amengual, Bioquímico, MSc., Dr. © en Biotecnología.

En su informe, el experto previo a analizar los aspectos requeridos en la medida para mejor resolver, explicó algunos de los conceptos técnicos que permitirían entender correctamente la materia objeto de patentamiento.

La primera noción que analizó es la *Coagulación*¹, que es el proceso por el cual se forma un coágulo de sangre, o hemostasia secundaria, ya que forma la segunda etapa en el proceso de detener la pérdida de sangre de un vaso sanguíneo roto. La primera etapa, la hemostasia primaria, se caracteriza por la constricción de los vasos sanguíneos (vasoconstricción) y la agregación plaquetaria en el sitio de la lesión del vaso. En circunstancias anormales, se pueden formar coágulos en vasos sanguíneos que no han sido dañados dando lugar a la oclusión del vaso (trombosis). La coagulación es un proceso secuencial que implica la interacción de numerosos componentes de la sangre llamados factores de coagulación (Figura 1).

La coagulación puede iniciarse mediante la activación de dos vías separadas, designadas vías extrínseca e intrínseca. Ambas vías resultan en la producción del factor X. La activación de este factor marca el comienzo de la llamada vía común de la coagulación, lo que resulta en la formación de un coágulo.

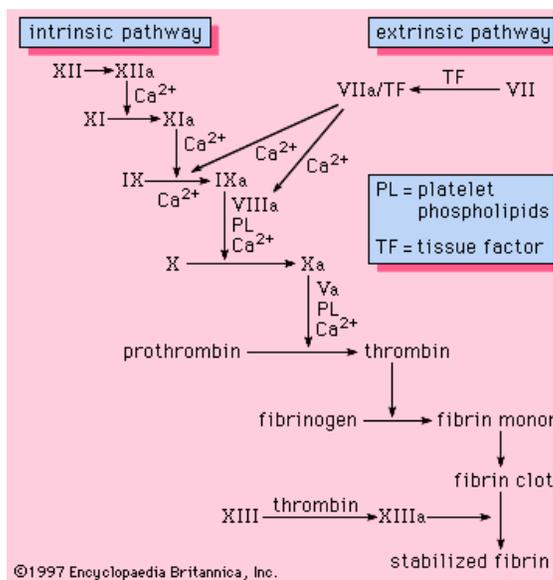


Figura 2: Estructura de un coágulo. Se aprecia la malla de fibrina atrapando glóbulos rojos y plaquetas.

Figura 1: La cascada de coagulación de la sangre se inicia a través de la vía extrínseca o intrínseca. Ambas vías conducen a la producción del factor X, una enzima que marca el inicio de la vía común de coagulación, que culmina en la estabilización de un coágulo de fibrina.

1. **Coagulation.** (2015). Encyclopædia Britannica. *Encyclopædia Britannica Ultimate Reference Suite*. Chicago: Encyclopædia Britannica.

Para su análisis el perito considera el último pliego de doce reivindicaciones que describe la patente en los siguientes términos:

1. Un procedimiento de preparación de un sistema de implante autólogo que comprende las siguientes etapas:
 - a) proporcionar sangre autóloga o compatible, y añadir un anticoagulante en una concentración apropiada;
 - b) centrifugar dicha sangre autóloga o compatible con anticoagulante y separar el plasma libre de plaquetas así obtenido;
 - c) resuspender células en el plasma obtenido en la etapa (b);
 - d) agregar a la suspensión celular de la etapa (e) una solución de un coagulante para formar un gel de fibrina autóloga; e
 - e) incubar el producto de la etapa (d) en condiciones apropiadas hasta la formación de un coágulo.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque comprende las etapas de:
 - a) proporcionar sangre autóloga o compatible a razón de 200 μl por cm^2 de implante a preparar, y añadir citrato de sodio en una concentración de 0,09 g por ml de sangre;
 - b) separar el plasma obtenido en la etapa (a) mediante centrifugación a 1800 g durante diez minutos a 4°C;
 - c) resuspender las células en el plasma obtenido en la etapa (b) a una concentración entre 2×10^4 a 6.6×10^6 células/ cm^2 ;
 - d) agregar a la suspensión obtenida en la etapa (c) una solución de CaCl_2 a una concentración final de 18 - 24 mM, para formar el gel de fibrina autóloga; e
 - e) incubar el producto de la etapa (d) a 37°C en ambiente humidificado y 5% de CO_2 , hasta la determinación visual de la formación del coágulo.
3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, CARACTERIZADO porque el sistema de implante autólogo se prepara en la forma de un coágulo aislado.
4. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, CARACTERIZADO porque el sistema de implante autólogo se forma en el interior de una matriz porosa.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque el sistema de implante autólogo se forma en el interior de una matriz polimérica de quitosano-gelatina-ácido hialurónico.
6. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 5, CARACTERIZADO porque las células son células dérmicas.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque las células dérmicas se seleccionan del grupo que consiste de fibroblastos, queratinocitos y mezcla de los mismos.
8. Un sistema de implante autólogo, CARACTERIZADO porque comprende un gel de fibrina formado a partir de plasma autólogo sin plaquetas, con CaCl_2 a una

concentración final de 18 - 24 mM y células en una concentración entre 2 y $2,5 \times 10^4$ células/cm².

9. El sistema de implante autólogo de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO porque dichas células son células dérmicas.
10. El sistema de implante autólogo de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque dichas células dérmicas se seleccionan del grupo que consiste de fibroblastos, queratinocitos y mezcla de los mismos.
11. El sistema de implante autólogo de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 10, CARACTERIZADO porque dicho sistema de implante autólogo es un coágulo aislado.
12. El sistema de implante autólogo de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 10, CARACTERIZADO porque el sistema de implante autólogo está incluido en una matriz polimérica de quitosano-gelatina-ácido hialurónico.

Entrando al análisis del problema que se busca resolver, el experto señala que los investigadores buscan proveer un producto y un sistema preferentemente autólogo, es decir, elaborado con elementos biológicos del propio paciente, que permita inmovilizar, proliferar y vehiculizar células dentro de una matriz con fines de regeneración de tejidos, en el contexto de la reparación de lesiones cutáneas, con la ventaja de constituir un procedimiento de costo muy inferior a los existentes en el mercado basados en el uso de fibrina de calidad clínica.

Como solución, se presenta un procedimiento de preparación de un sistema de implante autólogo que comprende las etapas de proporcionar sangre autóloga o compatible, y añadir un anticoagulante en una concentración apropiada; centrifugar dicha sangre y separar el plasma libre de plaquetas así obtenido; re suspender células en el plasma obtenido en la etapa; agregar a la suspensión celular una solución de un coagulante para formar un gel de fibrina autóloga; y finalmente incubar el producto obtenido en condiciones apropiadas hasta la formación de un coágulo.

En el análisis del estado del arte, documento D1, tal como se señala en su reivindicación 1, enseña una dermis artificial usando una matriz obtenida de plasma coagulado humano, el cual se obtiene en presencia de plaquetas por medio de la acción de sales de calcio, y en donde en dicha matriz se encuentran embebidas en células dermales (fibroblastos y queratinocitos).

Este documento destaca en su memoria descriptiva, que las plaquetas merecen especial atención en cuanto a la formación del coagulo, debido a que son importantes depósitos de citoquinas, sustancias responsables de iniciar la respuesta celular en el proceso final de reparación de heridas. Adicionalmente, las plaquetas también están implicadas en el desarrollo del coagulo de fibrina al interior de las venas, mediante la activación de la vía intrínseca de la coagulación, en la cual un estímulo provoca el desarrollo de la agregación plaquetaria, lo cual activa una serie de proteínas que, a su vez, estimulan a otras por un mecanismo de cascada.

De este modo, el documento D1 plantea que, mediante el uso de plasma en presencia de plaquetas, es ahora posible, por primera vez, lograr que todas las proteínas de la dermis artificial provenientes del mismo paciente al cual se le trasplantará la piel. A su vez, significa que los geles producidos de esta forma preservan y aumentan la capacidad de

obtener grandes áreas de piel artificial cultivada en un tiempo relativamente corto, especialmente útil para tratar pacientes extensamente quemados.

El perito se refiere a continuación, a lo planteado por el solicitante en cuanto a que la **solicitud se diferencia de D1 por presentar un plasma libre de plaquetas**. Al efecto, el experto analiza que de acuerdo a lo informado en el pliego de reivindicaciones original (R1b) esto se logra centrifugando el plasma a una velocidad de 3000 rpm. En el proceso de patentamiento, para lograr que este aspecto de la invención sea claramente definido, el perito en el primer informe pericial solicita que se establezca la centrifugación en unidades de gravedad “g”, lo que implica además conocer el tamaño del rotor. Esto es importante para poder analizar al mismo tiempo los ejemplos de aplicación que presenta la solicitante, que se encuentran expresados en “g”. El informe explica que es importante expresar la centrifugación en unidades de gravedad (g o también conocido como fuerza relativa centrifuga, rcf), es un mejor parámetro que revoluciones por minuto (rpm), toda vez que esta medida da cuenta de la fuerza efectiva a la que se produce una determinada sedimentación, mientras que a una misma velocidad rpm, si el rotor tiene distinto radio, la fuerza que recibirán las partículas será diferente, por lo tanto, la comparación en rpm no es posible cuando se presentan ejemplos con distintos rotores.

En este contexto, el solicitante informa en su respuesta al informe pericial 1, que 3000 rpm corresponden a 1800 g, valor que se reemplaza en el Pliego de Reivindicaciones. Al respecto, el perito de TDPI señala que llama profundamente la atención que el radio del rotor no sea revelado hasta la presentación del recurso de apelación, donde se menciona que este sería de 7,5 cm (explícitamente se menciona que el diámetro es de 15 cm, pág. 14, línea 3 de la apelación). Con este valor, y considerando una velocidad de centrifugación de 3000 rpm, la conversión a gravedad da un valor de 754,65 g, considerando la fórmula:

$$g = (1,118 \times 10^{-5})R S^2$$

donde el radio (R) se expresa en centímetros, y S corresponde a la velocidad en RPM.

El especialista indica, que tanto este valor recalculado de 754,65 g, como el presentado por el solicitante de 1800 g, superan con creces el de 400 g que presenta el documento D1 como valor para obtener un plasma pobre en plaquetas. Sin embargo, señala: “llama la atención que las condiciones a las que se hace la centrifugación en el ejemplo 2, donde se obtiene el plasma, solo sea de 453 g por 5 minutos, y no un valor como el enseñado en el pliego de reivindicaciones. Al respecto, el solicitante manifiesta que dicho ejemplo no está dirigido a la preparación del plasma sin plaquetas que formara el producto final, y que, por el contrario, está dirigido a demostrar las concentraciones idóneas de cloruro de calcio (CaCl₂) para obtener un coagulo resistente, con el cual se procedió a elaborar el sistema de implante final objeto de la invención”.

Sin embargo, el perito discrepa de dicha explicación. Señala que según las **Directrices de Examen y Procedimiento de Registro de Patentes de INAPI**, “...la solicitud debe comprender al menos un ejemplo de aplicación de la invención, que consiste en una descripción detallada de, a lo menos, un modo de realización de la invención, de acuerdo a lo establecido en el art. 39 del Reglamento de la LPI.”

“Una invención puede ser, en principio, suficientemente descrita exponiendo a lo menos una forma de realización detallada (un ejemplo) que habilite a un experto en la materia técnica correspondiente para llevar a efecto la invención. Si este es el caso, la falta de ejemplos relativos a algunas variantes particulares de la invención no resulta relevante en la evaluación de la suficiencia, siempre y cuando, dichas variantes resulten conocidas para la persona normalmente versada en la materia por medio de la descripción contenida en la solicitud o el conocimiento común general.

“Es decir, el o los ejemplos deben permitir abarcar todo el rango técnico legalmente reclamado en las reivindicaciones, con expectativas razonables que la solución propuesta se pueda obtener para todo el rango reivindicado” (pág. 111).

Según la argumentación del solicitante, explicó el Sr. Cañón Amengual, si el ejemplo 2 sólo se dirige a demostrar las concentraciones idóneas de cloruro de calcio para obtener un coagulo resistente, **la solicitud falla en presentar un ejemplo que abarque todo el rango técnico legalmente reclamado en las reivindicaciones, ya que no ejemplifica la velocidad a la cual se obtiene el plasma final sin plaquetas.**

Por otra parte, señala, técnicamente es difícil determinar una concentración optima de CaCl_2 (cloruro de calcio) para la coagulación de fibrina, utilizando un plasma que ha sido obtenido en condiciones de centrifugación distintas a las que se va utilizar en el producto final. Esto, debido a que una centrifugación de 453 g probablemente no logre sedimentar la totalidad de las plaquetas, como se pretende con la centrifugación a 1800 g, y por lo tanto distintas concentraciones de factores de coagulación quedarán disponibles en este plasma, y en consecuencia el CaCl_2 óptimo obtenido de esta forma no se corresponderá con el utilizado en la preparación final.

En definitiva, el perito: “solo está en condiciones de concordar con lo que se ha planteado en anteriores instancias respecto a las **inconsistencias existentes entre el pliego de reivindicaciones y la memoria descriptiva**, en cuanto a la obtención de plasma libre de plaquetas”.

Efectivamente, indica: “no basta con argumentar que lo reivindicado es el uso de plasma sin plaquetas, puesto que la determinación de la concentración óptima de CaCl_2 se habría realizado, según el argumento del propio solicitante, en base a un plasma que presenta condiciones de centrifugación, y por lo tanto de sedimentación de plaquetas, muy diferente al que se reivindica como plasma final”.

Por otra parte, refiere: “en la memoria descriptiva no es posible encontrar ningún antecedente que sustente la importancia de la utilización de un plasma libre de plaquetas, ni la existencia de ejemplo alguno donde se comparen formulaciones con o sin plaquetas, y donde ésta última demuestre ventaja alguna respecto a la primera.

El perito expone que: “el documento D1 es claro en señalar la importancia de la presencia de plaquetas en el plasma utilizado, sin embargo, la presente solicitud, en su memoria, **no hace ninguna referencia a la ventaja que presenta el no tener las plaquetas.** La argumentación respecto a las características del coagulo formado en ausencia de plaquetas, y la importancia que esto reviste respecto a la cantidad de células cargadas, y el

tiempo necesario para el implante, junto con las condiciones de intercambio de nutrientes y oxígeno que se presentan, **es expuesto recién en el recurso de apelación**. No obstante, y es reiterativo al respecto: “En la presentación original, propiamente tal, no se puede encontrar antecedentes que demuestren estas importantes características diferenciadoras respecto al arte conocido”.

En conclusión, el análisis efectuado para el Tribunal explica que lo declarado en la memoria descriptiva como problema técnico tiene que ver con proveer un implante de costo inferior a los existentes en el mercado, producto del uso de fibrina del propio paciente, en comparación a la fibrina de calidad clínica de costo superior. **El problema de obtener un implante con características fisicoquímicas mejoradas producto de la forma de generar el coagulo, no es declarado ni demostrado en la solicitud original.**

Siguiendo con su análisis el experto se da a la tarea de explicar la consulta que formulan los jueces sobre la Importancia de la concentración de células dérmicas y coagulante de alta concentración empleados en la solicitud.

Al efecto, el perito señaló que la solicitud en su reivindicación 2, señala que la concentración de células dérmicas que se re suspenden en el plasma va entre 20.000 a 6.600.000 células/cm² de implante a formar. Por su parte, el documento **D1** enseña una concentración de células que va entre 1.500 a 15.000 células/cm² en el caso de queratinocitos, y entre 500 y 4.000 células/cm² en el caso de fibroblastos, los cuales pueden ser cultivados en conjunto. Por otra parte, enseña el uso de una solución 0,04 M en CaCl₂, donde se agrega 1 ml por cada 3-6 ml de plasma con plaqueta, y se completa el volumen a 15 ml.

Esto significa, según el experto: “que se utiliza el coagulante a una concentración de 2,6 mM. Esta alternativa sin embargo se realiza cuando se agrega trombina a la solución (párrafo 5 página 6). Existe otra opción, que se señala en el párrafo 4, donde no se agrega trombina. Aquí, se agrega 1 ml de CaCl₂ 1% y se completa el volumen a 15 ml (ver pág. 7, párrafo 31). Considerando que el PM del CaCl₂ es 111 g/mol, una solución al 1% corresponde a una concentración de 90 mM, y al diluirse en 15 ml, queda finalmente 6 mM”.

En consecuencia, para el Sr. Cañón Amengual se puede determinar que la diferencia que ha declarado el solicitante, en cuanto a que D1 presenta una concentración de coagulante un orden de magnitud más bajo que la solicitud, no es del todo precisa, ya que también enseña el uso del coagulante en una concentración que solo es tres veces superior a la solicitud. Esto es evidente para alguien versado en el área, ya que, al no agregar trombina exógena, se requiere una concentración mayor de iones calcio para desencadenar la cascada de coagulación, como se observa en esta segunda modalidad presentada por D1, y como se puede observar en la propia solicitud.

En conclusión, para el experto designado, es dable que el documento D1 efectivamente afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, al coincidir en el problema técnico a resolver, esto es, **obtener una dermis artificial para el tratamiento de lesiones cutáneas basado en el uso de plasma humano**. Las diferencias que se han planteado entre

ambas solicitudes, esto es la ausencia de plaquetas y diferencia de concentración de coagulante, no han sido sustentadas en la memoria descriptiva.

Con estos antecedentes, por sentencia de fecha siete de agosto del año dos mil dieciocho, los sentenciadores, en concordancia con el informe pericial de don Pablo Cañón A., resuelven que las diferencias que se declaran por el apelante en cuanto a la reivindicación de un plasma libre de plaquetas, a diferencia del estado del arte que presenta un plasma con plaquetas y la diferencia de concentración del coagulante, no está suficientemente sustentado en la memoria descriptiva, razón por la cual no es posible encontrar antecedentes que sustenten la ventaja que podría provocar emplear plasma libre de plaquetas o una menor concentración de coagulante, por lo que se procede a desestimar los argumentos del apelante, confirmando lo resuelto por INAPI y rechazando la solicitud de patente.

En contra de la resolución de rechazo, no se interpuso recurso de casación.

MAF/AMTV

ROL TDPI N° 1695-2016