

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 856**

21 Número de solicitud: 201890038

51 Int. Cl.:

A61K 35/35 (2015.01)

A61L 27/36 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

12

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

22 Fecha de presentación:

29.12.2016

30 Prioridad:

30.12.2015 EP 15203113

43 Fecha de publicación de la solicitud:

04.10.2018

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

09.10.2018

71 Solicitantes:

**FUNDACION TECNALIA RESEARCH &
INNOVATION (100.0%)**

**Parque Científico y Tecnológico de Gipuzkoa
Mikeletegi Pasealekua, 2
20009 DONOSTIA - SAN SEBASTIÁN (Gipuzkoa), ES**

72 Inventor/es:

**MADARIETA PARDO, Iratxe ;
GARCÍA URQUIA, Nerea y
FERNANDEZ GARCÍA, Rubén**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

54 Título: **MÉTODO PARA PRODUCIR UNA MATRIZ DE TEJIDO DESCELULARIZADO**

57 Resumen:

Método para la producción de una matriz de tejido descelularizado.

Se proporciona un método de descelularización de tejido adiposo que comprende las etapas de: a) laminar el tejido adiposo; b) tratar el tejido adiposo resultante de la etapa a) con una lipoproteína lipasa a 32-42 grados Celsius y a una concentración de 10-55 u/100 mg; y c) tratar el tejido adiposo resultante de la etapa b) con una nucleasa, a 32-42 grados Celsius y a una concentración de 709-1433 u/mg; durante un periodo de tiempo necesario para que el tejido adiposo tenga un contenido de ADN total igual o inferior a 50 ng/mg.

También se proporciona el tejido adiposo descelularizado obtenible por el método, productos adicionales, tales como revestimientos y armazones que comprenden el tejido descelularizado y sus usos en ingeniería tisular y terapia regenerativa.

ES 2 684 856 R1



②① N.º solicitud: 201890038

②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.12.2016

③② Fecha de prioridad: **30-12-2015**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	PORZIONATO A <i>et al.</i> Decellularized omentum as novel biologic scaffold for reconstructive surgery and regenerative medicine. European Journal of Histochemistry: EJH Luigi Ponzio e Figlio Editori, Italy. 30/11/0002, Vol. 57, Nº 1, Páginas 4, ISSN 1121-760X, <DOI: doi:10.4081/ejh.2013.e4>. página 24, columna izquierda y derecha, último párrafo; página 25, Columna izquierda; página 28, columna izquierda.	1-11, 13-15
Y		12
Y	ADAM YOUNG D <i>et al.</i> Injectable hydrogel scaffold from decellularized human lipoaspirate. Acta Biomaterialia, 20100924 Elsevier, Amsterdam, NL. Kilian Kristopher; Moghe Prabhas, 24/09/2010, Vol. 7, Nº 3, Páginas 1040 - 1049, ISSN 1742-7061, <DOI: doi:10.1016/j.actbio.2010.09.035>. página 1041, columna izquierda, tercer párrafo; apartado 2.4; página 1048, párrafos primero-tercero, resumen.	12
Y	FLYNN L E. The use of decellularized adipose tissue to provide an inductive microenvironment for the adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. Biomaterials, 20100601 Elsevier. 01/06/2010, Vol. 31, Nº 17, Páginas 4715 - 4724, ISSN 0142-9612, <DOI: doi:10.1016/j.biomaterials.2010.02.046>. página 4716, columna derecha, apartado 2.3.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.09.2018

Examinador
S. González Peñalba

Página
1/6



- ②¹ N.º solicitud: 201890038
 ②² Fecha de presentación de la solicitud: 29.12.2016
 ③² Fecha de prioridad: **30-12-2015**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	GUOPING CHEN <i>et al.</i> Decellularization techniques for tissue engineering. 12/03/2015. XP055274973, DOI: 10.1002/9780470027318.a9472. Recuperado de Internet URL: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/9780470027318.a9472/asset/a9472.pdf?v=1&t=iolfv7s7&s=5ca5caf9b015580a8cd9520c7bde421a49605183c84 . [Recuperado el 26.09.2018], página 4, columna izquierda, tabla 1.	1-15
A	BRYAN N BROWN <i>et al.</i> Comparison of three methods for the derivation of a biologic scaffold composed of adipose tissue extracellular matrix. Tissue Engineering Part C: Methods, 20110401 Mary Ann Liebert, Inc. 01/04/2011, Vol. 17, Nº 4, Páginas 411 - 421, ISSN 1937-3384, <DOI: doi:10.1089/ten.tec.2010.0342>. Página 413, columna izquierda.	1-15
A	THOMAS W GILBERT. Strategies for tissue and organ decellularization. Journal of Cellular Biochemistry, 20120701 A.R. Liss. 01/07/2012, Vol. 113, Nº 7, Páginas 2217 - 2222, ISSN 0730-2312, <DOI: doi:10.1002/jcb.24130>. página 2218, columna izquierda, párrafo 2; página 2219, columna derecha, párrafo 2-página 2220, columna izquierda, párrafo 1.	1-15
A	WO 9632905 A1 (ST JUDE MEDICAL <i>et al.</i>) 24/10/1996, página 13, párrafo D; ejemplo 1	1-15

Categoría de los documentos citados

- X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

- O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.09.2018

Examinador
S. González Peñalba

Página
2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K35/35 (2015.01)

A61L27/36 (2006.01)

A61P41/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61L, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.09.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	PORZIONATO A <i>et al.</i> Decellularized omentum as novel biologic scaffold for reconstructive surgery and regenerative medicine. European Journal of Histochemistry: EJH Luigi Ponzio e Figlio Editori, Italy. Vol. 57, Nº 1, Páginas 4, ISSN 1121-760X, <DOI: doi:10.4081/ejh.2013.e4>	30.11.0002
D02	ADAM YOUNG D <i>et al.</i> Injectable hydrogel scaffold from decellularized human lipoaspirate. Acta Biomaterialia, 20100924 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Kilian Kristopher; Moghe Prabhas, Vol. 7, Nº 3, Páginas 1040 - 1049, ISSN 1742-7061, <DOI: doi:10.1016/j.actbio.2010.09.035>	24.09.2010
D03	FLYNN L E. The use of decellularized adipose tissue to provide an inductive microenvironment for the adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. Biomaterials, 20100601 Elsevier. Vol. 31, Nº 17, Páginas 4715 - 4724, ISSN 0142-9612, <DOI: doi:10.1016/j.biomaterials.2010.02.046>	01.06.2010
D04	GUOPING CHEN <i>et al.</i> Decellularization techniques for tissue engineering.	12.03.2015
D05	BRYAN N BROWN <i>et al.</i> Comparison of three methods for the derivation of a biologic scaffold composed of adipose tissue extracellular matrix. Tissue Engineering Part C: Methods, 20110401 Mary Ann Liebert, Inc. Vol. 17, Nº 4, Páginas 411 - 421, ISSN 1937-3384, <DOI: doi:10.1089/ten.tec.2010.0342>	01.04.2011
D06	THOMAS W GILBERT. Strategies for tissue and organ decellularization. Journal of Cellular Biochemistry, 20120701 A.R. Liss. Vol. 113, Nº 7, Páginas 2217 - 2222, ISSN 0730-2312, <DOI: doi:10.1002/jcb.24130>	01.07.2012
D07	WO 9632905 A1 (ST JUDE MEDICAL <i>et al.</i>)	24.10.1996

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA ARTS 6 Y 8 DE LA LP 11/1986**

La presente solicitud de patente, a la vista de los documentos citados y tal y como ha sido definida en sus reivindicaciones 1 a 15 parece ser nueva por no encontrarse recogida en el estado de la técnica, pero parece no cumplir el requisito de actividad inventiva por poder deducirse de éste de un modo evidente por un experto en la materia.

La presente solicitud de patente hace referencia a un método de descelularización de tejido adiposo que comprende dos etapas de tratamiento enzimático a unas condiciones muy específicas de concentración, tiempo y temperatura. La etapa de tratamiento enzimático b) se lleva a cabo con una lipasa y la etapa c) con una nucleasa.

Se han encontrado en el estado de la técnica documentos que hacen referencia a métodos para la descelularización de tejido adiposo que se llevan a cabo a través de etapas enzimáticas que emplean lipasas y nucleasas.

Así, el documento D01, considerado el antecedente tecnológico más próximo a la materia objeto de la invención, se refiere al uso del tejido adiposo omento para realizar andamios acelulares o descelularizados manteniendo su estructura tridimensional fisiológica y para después ser recelularizado con células autólogas para cirugía reconstructiva y medicina regenerativa (véase página 24, columna izquierda). El método de dicho documento comprende etapas de tratamiento enzimático con lipasa, utilizando 2000 u de lipasa, a temperaturas de 37 grados centígrados, etapas de tratamiento enzimático con nucleasas, tales como desoxirribonucleasas y ribonucleasas (véase página 25, columna izquierda) consiguiéndose un tejido adiposo con un contenido en ADN menor de 50 ng/mg (véase página 28, columna izquierda).

La diferencia entre dicho documento y la presente solicitud de patente es que en esta última se emplea un intervalo de concentración de nucleasa concreto. No parece que esta diferencia produzca un efecto técnico ya que el método empleado en el documento D01 parece conseguir un tejido adiposo descelularizado que conserva su estructura tridimensional fisiológica y que se puede recelularizar con células autólogas que es adecuado para cirugía reconstructiva y medicina regenerativa, teniendo además un contenido total de ADN inferior a 50 ng/mg.

Por lo tanto, el método de la reivindicación 1 (así como el de las reivindicaciones 3 y 4) se consideraría como una mera alternativa a los encontrados en el estado de la técnica (en este caso a D01). Por ello, la reivindicación 1 parece cumplir el requisito de novedad pero parece carecer de actividad inventiva.

Las reivindicaciones 3 y 4 que hacen referencia a condiciones específicas de concentración, tiempo y temperatura carecerían igualmente de actividad inventiva por el mismo razonamiento expuesto anteriormente.

La reivindicación 2 indica que dicho método no comprende el uso de disolventes orgánicos. Se han encontrado en el estado de la técnica documentos que llevan a cabo la descelularización utilizando sólo tratamientos enzimáticos sin el empleo de detergentes, como por ejemplo, el documento D07 (véase página 13, párrafo D y ejemplo 1), aunque el tejido descelularizado es diferente. Por lo que dicha reivindicación carecería también de actividad inventiva.

Las reivindicaciones 5 a 8 parecen ser conocidas también en el estado de la técnica. Ya que, el tratamiento con tripsina se describe en los documentos D01, D03 y D05 (véase, por ejemplo documento D05, página 413, columna izquierda) (y también en D04, véase página 4, columna izquierda, tabla 1 y D06, véase página 2218, columna izquierda, párrafo 2; página 2219, columna derecha, párrafo 2- página 2220, columna izquierda, párrafo 1) y parece ser uno de los detergentes más adecuados para llevar a cabo métodos de descelularización (véase documento D01, página 24, columna derecha, último párrafo; documento D03, página 4716, columna derecha, apartado 2.3). En relación con la etapa de liofilización también parece ser una etapa realizada comúnmente en aplicaciones biomédicas como se muestra en el documento D02. Las etapas de lavado con el tampón descrito, de agitación y adición de antibióticos y antimicóticos, también se encuentran descritas en los documentos D01 y D03. Por lo que las reivindicaciones 5 a 8 parecen carecer de actividad inventiva.

Las reivindicaciones 9 a 11 que se refieren a una matriz de tejido adiposo descelularizado y al tejido adiposo descelularizado, también carecerían de actividad inventiva ya que los productos obtenidos por el procedimiento del documento D01 son adecuados para reconstrucción quirúrgica y conservan también su estructura al igual que en el caso del tejido de la presente solicitud de patente.

En cuanto a la reivindicación 12, la preparación de un polvo, espuma, una partícula o un hidrogel a partir de una matriz que comprende dicho tejido adiposo descelularizado es bien conocida en la técnica y debería ser obvia para el experto en la materia a partir de la descripción del documento D02. En dicho documento se lleva a cabo un andamio en forma de hidrogel descelularizado a partir de tejido adiposo (véase página 1041, columna izquierda, tercer párrafo; apartado 2.4; página 1048 primer a tercer párrafo y resumen). Por lo que la reivindicación 12 tampoco cumple el requisito de actividad inventiva. Y el mismo razonamiento se aplica para las reivindicaciones 13 a 15 dependientes de la reivindicación 12.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 15 parecen cumplir el requisito de novedad según el artículo 6 de la LP, pero parecen no cumplir el requisito de actividad inventiva según el artículo 8 de la LP 11/1986.