

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

Señores

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, KYOTO UNIVERSITY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO PARA EL CULTIVO DE CÉLULAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2018/043949

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de noviembre de 2018.

PRIORIDAD: JP 2017-230074 30 de noviembre de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un método para el mantenimiento eficiente o la proliferación de células de la cresta neural.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para producir células de la cresta neural, que comprende los pasos de: (1) obtener células de la cresta neural; y (2) someter a cultivo por suspensión a las células de la cresta neural en un medio que comprende un inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos, en donde el medio comprende el inhibidor de GSK3 β con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo el número N° NC2020/0007772 presentado el 25 de junio de 2020.

3. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)”

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 18 no se considera como una invención, toda vez que, reclama células de la cresta neural que corresponden a parte de los seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza.



Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal a) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; (...)”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 1 a 10 y 19 a 20 no es patentable, toda vez que, reclama un método para la producción de células de la cresta neural que implica obtención de células de la cresta neural humana que de acuerdo con el capítulo descriptivo pueden ser obtenidas a partir de *“células madre embrionarias derivadas de embriones clonados obtenidos por trasplante nuclear, células madre espermatozonales, células germinales embrionarias y células madre pluripotentes inducidas”* y menciona también *“En una realización de la presente invención, con el fin de obtener las células de la cresta neural para ser sometidas al paso (2), se pueden recoger las células de la cresta neural que se producen de forma natural. Según se informa, las células de la cresta neural existen en los cuerpos vivos de los mamíferos, por ejemplo, en el tubo neural de un embrión humano alrededor de 30 días después de la fecundación”*.

Al respecto el Tribunal Andino de justicia en la interpretación prejudicial 21-IP-2000 ha señalado que: *“razones de carácter eminentemente ético impiden que el cuerpo humano y aún sus componentes mínimos, puedan ser objeto de apropiación exclusiva con fines lucrativos e industriales. (...) Dentro de la prohibición de patentar materias que componen el cuerpo humano y su identidad genética, se encontrarían comprendidos, por ejemplo, el genoma o germoplasma del ser humano, los procedimientos de mutación o modificación genética, así como otras técnicas que pueden resultar contrarias a la dignidad de la persona o al orden público, tales como clonación de personas, manipulación de embriones humanos o creación en laboratorio de seres humanos individualizados”* (resaltado fuera de texto).

5. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, la reivindicación 21 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclama el uso de un medio de cultivo para cultivar células de la cresta neural.

6. De la solicitud de patente

6.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el



Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL A PARTIR DE CÉLULAS MADRE Y MEDIO PARA EL CULTIVO DE LAS MISMAS".

6.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación independiente 11 no es clara porque menciona *"comprende el inhibidor de GSK3 β con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M"*, pero la expresión *"exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M"* es un resultado a alcanzar, así mismo no menciona cuál es la concentración del inhibidor de GSK3 β que comprende el medio y con el cual se consigue alcanzar el efecto esperado. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las características técnicas esenciales del medio, en este caso la concentración del inhibidor de GSK3 β . Así mismo menciona *"Un medio que comprende un inhibidor de GSK3 β , un factor de crecimiento básico de fibroblastos"*, pero no menciona cuál es el inhibidor de GSK3 β ni el factor de crecimiento básico de fibroblastos. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales del medio de cultivo reclamado incluyendo cuál es el inhibidor de GSK3 β y el factor de crecimiento básico de fibroblastos y las concentraciones en las cuales es adicionado al medio de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación dependiente 12 no es clara porque menciona *"El medio de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende, además, un inhibidor de TGF β "*, pero no menciona cuál es el inhibidor de TGF β siendo esta una característica técnica esencial del medio de cultivo. Se sugiere incluir cuál es el inhibidor de TGF β y en qué concentración está en el medio de la invención.

La reivindicación dependiente 13 no es clara porque menciona *"en donde el medio es medio CDM"* pero no menciona cuales son componentes del medio y la concentración de cada uno de dichos componentes en el mismo. Se sugiere incluir los componentes que comprende el medio de cultivo CDM y la concentración de los mismos.

La reivindicación dependiente 14 no es clara porque menciona *"El medio de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende, además, un factor de crecimiento epidérmico"*, pero no menciona cuál es el factor de crecimiento epidérmico y en qué concentración es adicionado al medio. Se sugiere incluir cuál es el factor de crecimiento epidérmico y en qué concentración está en el medio de la invención.



Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

La reivindicación dependiente 15 no es clara porque menciona *“en el que el inhibidor de GSK3 β es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en CHIR99021, CP21R7, CHIR98014, LY2090314, kenpaullona, AR-AO144-18, TDZD-8, SB216763, BIO, TWS-119 y SB415286”* pero no menciona qué concentración comprende de inhibidor de GSK3 β el medio de cultivo, adicionalmente, menciona que uno o más inhibidores GSK3 β pero en el capítulo descriptivo se evalúa solo uno al mismo tiempo y se evaluaron los compuestos CP21R7 y CHIR99021 en el medio por separado, así las cosas, como está redactada la reivindicación permite generar varias permutaciones las cuales no han sido exploradas por el solicitante y tampoco podría ser extrapolables los resultados de proliferación celular a cualquier compuesto y concentración usada. Se sugiere incluir únicamente los inhibidores de GSK3 β y las concentraciones de los mismos teniendo en cuenta lo sustentado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación dependiente 16 no es clara porque menciona *“El medio de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el inhibidor de GSK3 β es CHIR99021”*, pero no menciona la concentración en la que CHIR99021 es adicionado en el medio de cultivo. Se sugiere incluir la concentración de CHIR99021 de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 17 no es clara porque menciona *“El medio de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el inhibidor de TGF β es al menos un miembro seleccionado del grupo compuesto por SB431542, A83-01, LDN193189, Wnt3a/BIO, BMP4, GW788388, SM16, IN-1130, GW6604 y SB505124”*, pero no menciona la concentración que lleva de inhibidor de TGF β el medio de cultivo, así mismo, menciona que al menos uno pero en el capítulo descriptivo solo se evalúa el compuesto SB431542 pero la reivindicación menciona varias opciones que generan diferentes permutaciones las cuales no han sido exploradas por el solicitante y tampoco podría ser extrapolables los resultados de proliferación celular a cualquier compuesto y concentración usada. Se sugiere incluir únicamente los compuestos y las concentraciones de los inhibidores de TGF β teniendo en cuenta lo sustentado en el capítulo descriptivo.

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

6.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”

En la página 34 se menciona *“(nombre del producto) (Nunc)”* pero no es claro a qué se refiere dicha expresión. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

En el capítulo descriptivo se menciona algunas veces “kenpaullona” y otras “kenpaulona”, se sugiere homogenizar y dejar solo una de las dos formas de escribir el nombre del compuesto.

En las páginas 50 y 51 se menciona “CO2” cuando es “CO₂”.

En las páginas 51 y 52 se menciona “Cm2” cuando es “Cm²”.

En la página 66 se menciona “en las qe” cuando debería ser “en las que”.

En la página 23 se menciona “3, 3,5, 4, 4,5 o 5 μM” pero debido a que se está usando comas para indicar los decimales y separar las cifras no es posible diferenciar dichos decimales, se sugiere cambiarlo a “3, 3.5, 4, 4.5 o 5μM”. Así mismo, en la página 24 se menciona “10, 12,5, 15,0 o 17,5 ng/ml” que se sugiere cambiar a “10, 12.5, 15.0 o 17.5 ng/ml”, en general para los rangos en el capítulo descriptivo que impliquen números decimales se sugiere cambiar la “,” por “.”.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6.4. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención, se indica que estos deberán ser elaborados siguiendo las reglas del dibujo técnico con trazos de color negro, numerados individual y consecutivamente y que deben contener números de referencia.

Las figuras 8 y 9 no presentan el nombre de la variable del eje X. Se sugiere incorporarlo.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de noviembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016194522A1	“Method for inducing differentiation of neural crest cells into autonomic nervous system cells”	8 de diciembre de 2016

D1¹ divulga un medio de cultivo y un método para inducir la diferenciación de células de la cresta neural en células del sistema nervioso autónomo, donde el medio de cultivo comprende un inhibidor GSK-3β, un inhibidor de la vía de señalización TGF, un factor de crecimiento de fibroblastos, un factor de crecimiento epidérmico, entre otros (Págs. 1 y 2, Párr. [0046]; Reivs. 1 a 11).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/74/fd/00/79561d932dff1a/WO2016194522A1.pdf>
Página 5 de 10



Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

8. Examen de Patentabilidad

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

8.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 11 (Radicado N° NC2020/0007772 presentado el 25 de junio de 2020) se refiere a: *“Un medio que comprende un inhibidor de GSK3β, un factor de crecimiento básico de fibroblastos, (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un medio que comprende un inhibidor de GSK3β, un factor de crecimiento básico de fibroblastos,	Un medio que comprende un inhibidor de GSK3β, un factor de crecimiento básico de fibroblastos (Págs. 1 y 2, Párr. [0046]).
en donde el medio comprende el inhibidor de GSK3β	en donde el medio comprende el inhibidor de GSK3β (Págs. 1 y 2, Párr. [0046]).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 11 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que el inhibidor de GSK3β que comprende el medio de cultivo es CHIR99021, el cual puede ser incluido en medio CDM, donde también se incluye un inhibidor TGFβ como SB431542 y un factor de crecimiento epidérmico (Reiv. 6, Págs. 1 y 2, Párr. [0046]).

Las reivindicaciones dependientes 12 a 17 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016194522A1	11 a 17	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

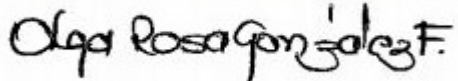
Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la

Oficio N° **13376** de **28 de agosto de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0007772				1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2018/043949				29 de noviembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 30/11/2017						Prioridad X		Presentación			
Solicitante											
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, KYOTO UNIVERSITY											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	21	Art. 15	18	Art. 20	1 a 10, 19 y 20	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda				11 a 17							
Palabras clave utilizadas				Neural crest cells, culture medium, CDM medium, isolation, production, GSK3B inhibitor, fibroblast growth factor, epidermal growth factor, TGF inhibitor, SB505124, SB431542, CHIR99021, kenpaullone, CP21R7, CHIR98014, LY2090314, AR-AO144-18, TDZD-8, SB216763, BIO, TWS- 119 y SB415286, A83-01, LDN193189, Wnt3a/BIO, BMP4, GW788388, SM16, IN-1130, GW6604							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 5/079, C12N 5/071, C12N 5/0735, C12N 5/10						
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)											
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP (¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado (²)			
ISA/ EPO	WO2016194522A1	08/12/2016	11 a 17	Reiv. 6, Págs. 1 y 2, Párr. [0046]				X			
	WO2016104574A1	30/06/2016	-	-				A			
ISA/ EPO/ PUBMED/ GOOGLE	Horikiri, T., et al.	20/06/2017	-	-				A			
	Kerosuo, L., et al.	13/10/2015	-	-				A			
PATBASE	US2014315301AA	23/10/2014	-	-				A			
	WO16179243A1	11/10/2016	-	-				A			
	WO16016894 A1	04/02/2016	-	-				A			
	WO16099602 A1	23/06/2016	-	-				A			
	CN106244522 A	21/12/2016	-	-				A			
	US2012028351AA	02/02/2012	-	-				A			
	US2016215263AA	28/07/2016	-	-				A			
	WO17002888 A1	05/01/2017	-	-				A			
	US2014243227AA	28/08/2014	-	-				A			
	US2016326497AA	10/11/2016	-	-				A			
	KR20170092694A	11/08/2011	-	-				A			
	WO16194522A1	08/12/2016	-	-				A			

Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

	WO17088830A1	01/06/2017	-	-	A
	CN106867962A	20/06/2017	-	-	A
	US2010009442AA	14/01/2010	-	-	A
	US2015010515AA	08/01/2015	-	-	A
	US2014315305AA	23/10/2014	-	-	A
	WO13165120A1	07/11/2013	-	-	A
	CN102952777A	06/03/2013	-	-	A
	WO12164137A1	06/12/2012	-	-	A
	US2006281177AA	14/12/2006	-	-	A
	US2003003572AA	29/05/2003	-	-	A
	US6548059BA	15/04/2003	-	-	A
	US2002151054AA	17/10/2002	-	-	A
PUBMED	Kawaguchi, J., et al.	03/2010	-	-	A
	Noisa, P., et al.	01/05/2014	-	-	A
	Nagy, N., & Goldstein, A. M.	01/05/2006	-	-	A
	Fauquet, M., et al.	05/1981	-	-	A
	Smith, J., & Fauquet, M.	08/1984	-	-	A
	Urano-Morisawa, E., et al. (	06/04/2017	-	-	A
GOOGLE/ PUBMED	Yang, R., & Xu, X.	06/04/2013	-	-	A
	Yu, H., et al.	05/2010	-	-	A
	Vasyliev, R. G., et al.	09/2017	-	-	A
	Krejčí, E., & Grim, M.	2010	-	-	A
GOOGLE	Avery, J., & Dalton, S.	2016	-	-	A
	Fukuta, M., et al.	02/12/2014	-	-	A
	Kim, K., et al.	03/2015	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US20160237405A1	18/08/2016	-	-	A
	WO2012091978A2	31/12/2010	-	-	A
	US10472607B2	14/12/2011	-	-	A
	KR101445026B1	14/03/2013	-	-	A
	JP6304818B2	21/04/2014	-	-	A
	LU92771B1	10/07/2015	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Horikiri, T., et al. (2017). SOX10-Nano-Lantern Reporter Human iPS Cells; A Versatile Tool for Neural Crest Research. <i>PloS one</i> , 12(1), e0170342.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Kawaguchi, J., et al. (2010). Isolation and propagation of enteric neural crest progenitor cells from mouse embryonic stem cells and embryos. <i>Development (Cambridge, England)</i> , 137(5), 693–704.			
O		Noisa, P., et al. (2014). Notch signaling regulates the differentiation of neural crest from human pluripotent stem cells. <i>Journal of cell science</i> , 127(Pt 9), 2083–2094.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Nagy, N., & Goldstein, A. M. (2006). Endothelin-3 regulates neural crest cell proliferation and differentiation in the hindgut enteric nervous system. <i>Developmental biology</i> , 293(1), 203–217.			
		Fauquet, M., et al. (1981). Differentiation of autonomic neuron precursors in vitro: cholinergic and adrenergic traits in cultured neural crest cells. <i>The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience</i> , 1(5), 478–492.			

Oficio N° 13376 de 28 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

	Smith, J., & Fauquet, M. (1984). Glucocorticoids stimulate adrenergic differentiation in cultures of migrating and premigratory neural crest. <i>The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience</i>, 4(8), 2160–2172. Urano-Morisawa, E., et al. (2017). Induction of osteoblastic differentiation of neural crest-derived stem cells from hair follicles. <i>PloS one</i>, 12(4), e0174940. Yang, R., & Xu, X. (2013). Isolation and culture of neural crest stem cells from human hair follicles. <i>Journal of visualized experiments: JoVE</i>, (74), 3194. Yu, H., et al. (2010). Stem cells with neural crest characteristics derived from the bulge region of cultured human hair follicles. <i>The Journal of investigative dermatology</i>, 130(5), 1227–1236. Vasyliev, R. G., et al. (2017). Large-scale expansion and characterization of human adult neural crest-derived multipotent stem cells from hair follicle for regenerative medicine applications. <i>Experimental oncology</i>, 39(3), 171–180. Krejčí, E., & Grim, M. (2010). Isolation and characterization of neural crest stem cells from adult human hair follicles. <i>Folia biologica</i>, 56(4), 149–157. Avery, J., & Dalton, S. (2016). Methods for Derivation of Multipotent Neural Crest Cells Derived from Human Pluripotent Stem Cells. <i>Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)</i>, 1341, 197–208. Fukuta, M., et al. (2014). Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media. <i>PloS one</i>, 9(12), e112291. Kim, K., et al. (2015). Neural crest specification by inhibition of the ROCK/Myosin II pathway. <i>Stem cells</i> (Dayton, Ohio), 33(3), 674–685. Kerosuo, L., et al. (2015). Crestospheres: Long-Term Maintenance of Multipotent, Premigratory Neural Crest Stem Cells. <i>Stem cell reports</i>, 5(4), 499–507.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (11/08/2022)	