

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0007772

Asunto: Solicitud de patente para: “MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN
DE CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL A PARTIR DE CÉLULAS
MADRE Y MEDIO PARA EL CULTIVO DE LAS MISMAS”

Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, KYOTO
UNIVERSITY

Fecha de solicitud: 25 de junio de 2020

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **13376**, notificado el 29 de agosto de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **19** reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las Reivindicaciones 18 y 21;
- en las Reivindicaciones 1 y 10 se adicionan las características “*y mantener su multipotencia*” y “*manteniendo así las células multipotentes de la cresta neural*” lo cual encuentra soporte en el Párrafo [0047] del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, se agrega el disclaimer “*en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos*”, y la característica “*e inferior a 5 µM*” para definir la concentración del inhibidor de GSK3β, lo cual encuentra soporte en en el Párrafo [0047] del Capítulo Descriptivo;

Carrera 4 No. 72A - 35 Edificio Siski - Código Postal 110221 - Bogotá, Colombia
Teléfono: +57 60-1 347 3611 - Fax: +57 60-1 211 8650

- en la Reivindicación 5 se reemplaza el término “*kenpaullona*” por “*kenpaulona*”;
- en la Reivindicación 11 se adiciona la característica “*con una concentración de 10 a 200 ng/ml y células de la cresta neural*” para definir la concentración del factor de crecimiento básico de fibroblastos lo cual encuentra soporte en el Párrafo [0053] del Capítulo Descriptivo y se adiciona la característica “*e inferior a 5 μ M*” para definir la concentración del inhibidor de GSK3 β , lo cual encuentra soporte en en el Párrafo [0047] del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 12 se agrega la característica “*con una concentración de 1 a 50 μ M*” para definir la concentración del inhibidor de TGF β , lo cual encuentra soporte en el Párrafo [0054] del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 14 se agrega la característica “*con una concentración de 5 a 100 ng/ml*” para definir la concentración del factor de crecimiento epidérmico, lo cual encuentra soporte en el Párrafo [0054] del Capítulo Descriptivo;
- en las Reivindicaciones 15 y 17 se elimina la frase “*al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en*” y se reemplaza la conjunción “y” por “o”;
- en la nueva Reivindicación 18 (antigua Reivindicación 19) se adiciona la característica “*e inferior a 5 μ M*” para definir la concentración del inhibidor de GSK3 β , lo cual encuentra soporte en en el Párrafo [0047] del Capítulo Descriptivo y se agrega el disclaimer “*en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos*”;
- en la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 20) se adiciona la característica “*e inferior a 5 μ M*” para definir la concentración del inhibidor de GSK3 β , lo cual encuentra soporte en en el Párrafo [0047] del Capítulo Descriptivo, se agrega el disclaimer “*en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos*” y en el preámbulo de la reivindicación se reemplaza la característica “*que tienen multipotencia durante un periodo prolongado*” por “*y extender su multipotencia*”;
- y
- se ajusta la numeración de las reivindicaciones junto con sus relaciones de dependencia, de acuerdo con las modificaciones aquí descritas.

Adicionalmente me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

**II. EN CUANTO A LA RECLAMACIÓN DE MATERIA NO CONSIDERADA COMO UNA
INVENCION Y USOS**

El Examinador indica que la Reivindicación 18 reclama células de la cresta neural que corresponden a parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, lo cual se encuentra comprendido dentro de las excepciones de patentabilidad dispuestas en el literal (b) del Art. 15 de la Decisión 486. Adicionalmente, señala que la Reivindicación 21 no se considera patentable teniendo en cuenta que reclama el uso de un medio de cultivo.

En respuesta a esta objeción, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones incorporadas en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial, en donde las Reivindicaciones 18 y 21 han sido completamente eliminadas. Por lo tanto, la materia ahora reclamada no se enmarca en ninguna de las excepciones de patentabilidad establecidos en el Art. 15 de la Decisión 486, y se encuentra dirigida a la protección de materia patentable.

III. EN CUANTO A LA MATERIA CONSIDERADA COMO EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

III.1. Dentro del señalado Oficio 13376, el Examinador señala que las Reivindicaciones 1 a 10, 19 y 20 no son patentables en el marco de las excepciones de patentabilidad dispuestas en el literal (a) del Art. 20 de la Decisión 486, pues reclaman 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 la manipulación de embriones. Adicionalmente, el Examinador considera que la manipulación de embriones que implica la materia que allí se reclama; corresponde a una técnica que resulta contraria a la dignidad de la persona o al orden público, por lo que por razones de carácter ético las Reivindicaciones 1 a 10, 19 y 20 se encuentran dentro de las prohibiciones de patentabilidad.

Al respecto, me permito resaltar que las reivindicaciones señaladas por el Examinador se encuentran dirigidas a la protección de un método para producir, proliferar o cultivar células de la cresta neural y mantener o extender su multipotencia, en donde en atención a las amables observaciones del Examinador se ha incorporado un disclaimer que excluye la manipulación de embriones humanos para la obtención de las células de la cresta neural que requieren los métodos reclamados. Así entonces, considero que el disclaimer incorporado debe ser aceptado por cuanto se incorpora para retirar materia excluida de patentabilidad, lo cual es permitido de

acuerdo con las disposiciones de la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC) en su sección 2.12.3.4.

Adicionalmente, quisiera señalar que de acuerdo con el Párrafo [0027] del Capítulo Descriptivo, los métodos empleados para la obtención de las células de la cresta neural que serán sometidas a los métodos que aquí se reclaman abarcan i) métodos para inducir la diferenciación de las células madre en las células de la cresta neural, ii) adquisición de las células de la cresta neural disponibles a nivel comercial, y iii) métodos para recolectar células de la cresta neural de origen natural. Es decir, la presente invención no abarca únicamente métodos que implican recoger las células de la cresta neural que se producen de forma natural tal y como se describe en el Párrafo [0043] y, por lo tanto la manipulación de embriones, característica que según el Examinador aporta el carácter no patentable a la materia reclamada, no es un procedimiento necesariamente requerido para el desarrollo de los métodos que pretende la presente invención.

De hecho, el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo indica que las células de la cresta neural empleadas fueron células madre pluripotentes inducidas (iPSC) humanas diferenciadas, específicamente iPSC humanas SOX10-Nano-Lantern Reporter (línea 201B7). En particular, de acuerdo a la referencia bibliográfica incorporada en el Capítulo Descriptivo, dichas células se generaron a partir de células iPS de fibroblastos dérmicos humanos adultos con los mismos cuatro factores: Oct3/4, Sox2, Klf4 y c-Myc, que son similares a las células madre embrionarias humanas (ES) en morfología, proliferación, antígenos de superficie, expresión génica, estado epigenético de genes específicos de células pluripotentes y actividad de la telomerasa, incluso, el propósito del artículo que se emplea como referencia es demostrar que las células iPS pueden generarse a partir de fibroblastos humanos adultos en lugar de células madre embrionarias (ES) debido a las controversias éticas que dificultan las aplicaciones de las células ES humanas. Por lo tanto, es claro que las Reivindicaciones 1 a 10, 18 y 19 (antiguas Reivindicaciones 19 y 20) reclaman materia susceptible de patente y deben ser estudiadas.

IV. EN CUANTO AL TÍTULO

Con respecto al señalamiento del Examinador sobre la falta de claridad del título de la solicitud, la Sociedad Solicitante está de acuerdo en modificar el título de acuerdo con la sugerencia del Despacho del siguiente modo:

“MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL A PARTIR DE CÉLULAS
MADRE Y MEDIO PARA EL CULTIVO DE LAS MISMAS”

Así el nuevo título refleja de manera precisa la materia a la que hace referencia la invención y, en consecuencia, doy por superada cualquier objeción al respecto.

V. EN CUANTO A LA FATA DE CLARIDAD

V.I. El Examinador considera que la Reivindicación 11 carece de claridad pues se encuentra definida en función de resultados a alcanzar, en lugar de mencionar la concentración del inhibidor de GSK3 β que comprende el medio y que permite alcanzar el efecto esperado. Adicionalmente, afirma que debería mencionar cuál es el inhibidor de GSK3 β , el factor de crecimiento básico de fibroblastos que se reclama y su concentración particular.

En relación con dicha objeción, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho de que el alcance de la invención no puede limitarse únicamente a lo que está revelado en los ejemplos y es el Solicitante quien puede determinar las características esenciales de su desarrollo a la luz del estado de la técnica y en vista de los efectos técnicos que dichas características proporcionen. Para este caso, a partir del Párrafo [0051] del Capítulo Descriptivo la persona medianamente versada en la materia se encontraría en la capacidad de establecer los alcances de la característica *"un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M e inferior a 5 μ M"* y así determinar aquella concentración que muestre un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 (actividad proliferativa de las células de la cresta neural) con una concentración superior a 1 μ M inferior a 5 μ M con respecto a cada inhibidor particular de GSK3 β , evaluando el efecto equivalente sobre la base de un periodo durante el cual las células de la cresta neural que mantienen la multipotencia son cultivables aumentando su número desde el comienzo del cultivo. Particularmente, el valor "equivalente" (periodo) se refiere a un valor que puede variar de 30 %, al 1 % del valor de referencia. En consecuencia, la definición de la concentración del inhibidor de GSK3 β tal y como se reclama resulta completamente clara para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla sin ambigüedad alguna.

Adicionalmente, respecto a definición del inhibidor de GSK3 β específico, me permito indicar que las reivindicaciones de una solicitud deben evaluarse como un conjunto y no como una serie de características aisladas independientes. Particularmente, la definición requerida por el

Examinador queda clara una vez se analiza lo reclamado por las Reivindicaciones 5, 6, 15 y 16 las cuales especifican las modalidades preferidas de aquellos inhibidores de GSK3 β útiles para efectos de la presente invención. Además, quisiera señalar que la definición que requiere el Examinador sobre cuál es el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) es imposible e innecesaria, en tanto el bFGF es de por sí un compuesto específico.

Ahora bien, respecto a la concentración particular en la cual el factor de crecimiento básico de fibroblastos es adicionado al medio me permito señalar que esta ha sido incorporada en atención a las amables sugerencias del Examinador.

V.II. Por otro lado, el Examinador señala que las Reivindicaciones 12 a 14 y 16 fallan en mencionar el inhibidor de TGF β particular y su concentración, los componentes y concentraciones particulares del medio CDM, el factor de crecimiento epidérmico y su concentración, y la concentración en la que CHIR99021 es adicionado en el medio de cultivo, respectivamente.

Al respecto, reitero que las reivindicaciones de una solicitud deben evaluarse como un conjunto y no como una serie de características aisladas independientes, por lo que la definición del inhibidor de TGF β queda clara una vez se analiza lo reclamado por las Reivindicaciones 7 y 17, las cuales especifican las modalidades preferidas de aquellos inhibidores de TGF β útiles para efectos de la presente invención. Además, la definición que requiere el Examinador sobre cuál es el factor de crecimiento epidérmico (EGF) es imposible e innecesaria, en tanto el EGF es de hecho un compuesto específico.

Sin embargo, con el único fin de facilitar el trámite el Solicitante ha decidido incorporar como limitación en las Reivindicaciones 12 y 14 las concentraciones particulares del inhibidor de TGF β y del factor de crecimiento epidérmico como el Examinador solicita.

Por otro lado, frente a los componentes y concentraciones particulares del medio CDM reclamado en la Reivindicación 13, considero que la persona medianamente versada en la materia estaría en la capacidad de determinar de forma clara la composición del medio químicamente definido (CDM) a partir de las enseñanzas del Párrafo [0034] del Capítulo Descriptivo, en donde se establece como ejemplo específico que el medio CDM usando es aquel

definido en Johansson. et al.¹, el cual corresponde al CDM libre de factor de crecimiento que enseña la referencia número 23 (Wataya et al.) del documento de literatura no patente 1 citado en la presente invención. Así entonces, los límites y el alcance de la materia reclamada en la Reivindicación 13 resultan claros y comprensibles para cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia.

V.III. La objeción de claridad elevada sobre las Reivindicaciones 15 y 17 por contener términos que se refieren al uso de uno o más ingredientes aún cuando el Capítulo Descriptivo evalúa solo uno al mismo tiempo, se considera superada en tanto dichas reivindicaciones han sido modificadas eliminando la expresión “*al menos*” y la opción que permitía seleccionar varios ingredientes de la lista dada.

Además, en lo referente al requerimiento de mencionar las concentraciones del inhibidor de GSK3 β y TGF β en el medio de cultivo, de manera similar a lo expuesto en los puntos anteriores resalto que la evaluación de las reivindicaciones de la solicitud debe hacerse teniendo en cuenta que estas constituyen un conjunto y no una serie de características aisladas independientes. De hecho, la función de las relaciones de dependencia dentro de las reivindicaciones es evitar la repetición innecesaria de la materia reclamada en una reivindicación previa cuando se quiere limitar o definir más específicamente características particulares de la invención.

Así, en el presente caso el medio reclamado en las Reivindicaciones 15 y 17 se encuentra claramente definido por todas sus características estructurales esenciales, ya que las Reivindicaciones 11 y 12, de las que dependen respectivamente, incluyen en la definición del medio que reclaman las condiciones específicas de concentración de sus ingredientes, de tal manera que las Reivindicaciones 15 y 17, al ser dependientes de las Reivindicaciones 11 y 12, respectivamente, también abarcan todas las características estructurales allí definidas. Por lo tanto, la definición estructural del medio reclamado cumple con los requisitos de claridad dada la relación de dependencia.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la

¹ Johansson. et al., Evidence for Involvement of Activin A and Bone Morphogenetic Protein 4 in Mammalian Mesoderm and Hematopoietic Development, *Basel Institute for Immunology*, MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Jan. 1995, p. 142. <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/MCB.15.1.141>

Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

VI. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO Y LAS FIGURAS

El Examinador objeta el Capítulo Descriptivo porque la Página 34 menciona la expresión “(nombre del producto) (Nunc)”, la cual no es clara en el contexto de lo que se describe. Además, el Examinador indica una serie de errores tipográficos en algunas páginas del Capítulo Descriptivo, así como en el nombre de la variable del eje X de las Figuras 8 y 9.

En primer lugar, frente al término “(Nunc)” me permito aclarar que este es un nombre anterior que el proveedor Thermo Scientific Nunc empleaba para nombrar la hoja de cultivo celular "OptiCell" y que se incluyó en el Capítulo Descriptivo como referencia. Para referencia inmediata del Examinador proporciono los dos siguientes dos links, los cuales puede consultar para obtener más detalles:

- <https://www.coleparmer.com/b/thermo-scientific-nunc>
- <https://www.coleparmer.com/p/thermo-scientific-nunc-opticell-cell-culture-system/54750>

Ahora bien, en atención a las observaciones del Examinador frente a los errores tipográficos de las Páginas 23, 24, 50 a 52, 66 y las Figuras 8 y 9 del Capítulo Descriptivo, adjunto al presente memorial un Capítulo Descriptivo que incorpora las correcciones formales señaladas.

VII. ARTE PREVIO

El Examinador considera el siguiente documento como relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 30 de noviembre de 2017.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2016194522	<i>“Method for inducing differentiation of neural crest cells into autonomic nervous system cells”</i>	8 de diciembre de 2016

VIII. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador considera que todas las características esenciales del medio reclamado en las Reivindicaciones 11 a 17 se encuentran anticipadas por D1, y, por lo tanto, la materia reclamada carece del requisito de novedad.

En respuesta, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial y las limitaciones que se han incorporado en el método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia de la Reivindicación 1, en el método para proliferar células de la cresta neural y mantener su multipotencia de la Reivindicación 10, el medio de cultivo reclamado en la Reivindicación 11, el método de producción de células de la nueva Reivindicación 18 y el método para cultivar células de la cresta neural y extender su multipotencia reclamado en la nueva Reivindicación 19. Particularmente, la Reivindicación 11 objetada se ha limitado a un rango de concentración particular para el factor de crecimiento básico de fibroblastos, así como se limitó el valor superior para definir la concentración del inhibidor de GSK3 β que comprende el medio. En consecuencia, D1 no anticipa métodos o productos que comprendan las características estructurales particulares esenciales como aquí se reclaman.

De hecho, D1 se encuentra dirigido a un método para producir neuronas del sistema nervioso autónomo a partir de células de la cresta neural y no a un método para cultivar y producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia sin diferenciación adicional. El Examinador en su Oficio, cita puntualmente el Párrafo [0046] de D1 para afectar la novedad de la presente solicitud, sin embargo, considero que las divulgaciones citadas no anticipan ni sugieren un método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia (Reivindicación 1), un método para proliferar células de la cresta neural y mantener su multipotencia (Reivindicación 10), o un método para cultivar células de la cresta neural y extendiendo su multipotencia (Reivindicación 19) cuando el medio comprende un inhibidor de GSK3 β con una concentración que presenta un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M e inferior a 5 μ M.

Sea esta la oportunidad para resaltar que el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud muestra resultados sorprendentes en donde las células de la cresta neural cultivadas en las condiciones aquí reclamadas mantienen su multipotencia durante varias semanas. Por ejemplo, el Párrafo [0052] y las Figuras 5 y 6 dejan en evidencia que las células de la cresta neural

cultivadas en CHIR99021 como inhibidor de GSK3 β a concentraciones de 1 μ M y 5 μ M mostraron una disminución en el número de células que mantuvieron la multipotencia en 3 semanas y 6 semanas de cultivo, respectivamente. Sin embargo, las células de la cresta neural cultivadas en CHIR99021 a 2, 3, 3.5, 4 y 4.5 μ M mostraron una mayor expresión de SOX10 durante más de 9 semanas.

En este sentido, D1 no señala ni sugiere que las condiciones allí divulgadas puedan soportar la multipotencia de las células de la cresta neural durante varias semanas y mucho menos pasados los 16 días. De hecho, el Párrafo [0046] de D1 que cita el Examinador describe las condiciones para diferenciar las células madre pluripotentes en células de la cresta neural durante un período de 6 a 16 días, pero no dice nada frente al cultivo de las células de la cresta neural durante un tiempo superior a los 16 días en donde se mantiene la multipotencia y las células no se diferencian más.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que, para afectar la novedad de una invención, el Manual Andino de Patentes (MAP) exige que el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la *“divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”*². En el presente caso, el documento citado no divulga todas las características de los métodos para producir, proliferar, producir o cultivar células de la cresta neural y el medio de cultivo aquí reclamados, por lo que su novedad debe ser reconocida.

IX. PETICIÓN

1. Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

² Proceso 06-IP-89(<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>)

X. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **19** reivindicaciones;
2. Capítulo Descriptivo modificado;
3. Figuras 8 y 9 modificadas;
4. Pago en línea por concepto de Modificaciones Voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25837-0841-0001-7
ANR\ANR\ID-309606\WPC25837
No. M-2022-309606\ANR