

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

Señores

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, KYOTO UNIVERSITY

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

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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 25 de noviembre de 2022 bajo el número NC2022/0016910, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales. Se aceptan las modificaciones presentadas en el capítulo descriptivo del escrito radicado bajo número NC2022/0016910 el 25 de noviembre de 2022 por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 y mantener su multipotencia, que comprende los pasos de: (1) obtener células de la cresta neural, en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos; 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 e inferior a 5 μ M, manteniendo así las células multipotentes de la cresta neural.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2022/0016910 presentado el 25 de noviembre de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0016910 el 25 de noviembre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta 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".

4.2. 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 1 no es clara porque menciona *"obtener células de la cresta neural, en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos"*, pero no menciona cómo se obtienen las células de la cresta neural en tanto, esto si es divulgado en el capítulo descriptivo, así como las condiciones técnicas esenciales para su obtención, que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Así mismo, menciona *"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 e inferior a 5 μ M, manteniendo así las células multipotentes de la cresta neural"* 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. Además, de acuerdo con lo divulgado en la descripción, las células de la cresta neural fueron obtenidas a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), por lo cual se sugiere especificar esto en la reivindicación.

La reivindicación 2 no es clara porque menciona *"en el que el medio comprende, además, un inhibidor de TGF β "*, pero no menciona cuál es el inhibidor de TGF β ni la concentración del mismo, además esta es una característica técnica esencial del medio de cultivo y por tanto debería ser incluida en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir cuál es el

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

inhibidor de TGF β y en qué concentración está en el medio de la invención e incluir estas características en la reivindicación independiente.

La reivindicación 3 no es clara porque menciona *“en donde el medio es medio CDM”* pero la sigla CDM está en inglés lo cual no es claro, para dar claridad se sugiere cambiar CDM por *“medio químicamente definido”*

La reivindicación 5 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 la adición de *“al menos un”* inhibidor 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 podrían 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 6 menciona *“en el que el inhibidor de GSK3 β es CHIR99021”*, la cual es una característica técnica esencial de la invención y por tanto debería ser incluida en la reivindicación independiente.

La reivindicación 9 no es clara porque menciona *“es el paso de inducción de la diferenciación de células madre en las células de la cresta neural”*, pero la reivindicación 1 únicamente menciona que dicho paso es la obtención de las células de la cresta neural, por tanto, siendo este una condición técnica esencial del método reclamado en la reivindicación 1 debería ser incluido en la misma y además indicar cómo se induce dicha diferenciación. Además, se debería especificar que las células madre son células madre pluripotentes inducidas (iPSC), de acuerdo con la divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 10 y 19 no son concisas porque reclaman la misma materia y solamente se diferencian por su preámbulo, se sugiere únicamente dejar la reivindicación independiente 1.

La reivindicación 11 no es clara porque reclama un medio, pero no define si el mismo es un medio de cultivo, además si es un medio para el cultivo de células de la cresta neural no es claro por qué un componente del medio son las células de la cresta neural, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas. Adicionalmente, 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 e inferior a 5 μ M”*, pero no menciona cuál es el inhibidor GSK3 β ni en qué concentración se adiciona, puesto que la frase *“con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M”* corresponde a un resultado a alcanzar y por tanto, puede incluir cualquier compuesto y concentración que permitan llegar a dicho efecto. Se sugiere mencionar explícitamente el inhibidor GSK3 β y las concentraciones que son adicionadas al medio, ya que las mismas son características técnicas esenciales del medio reclamado y por tanto deberían ir incluidas en la reivindicación independiente.

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

La reivindicación 12 menciona “*además, un inhibidor de TGFβ con una concentración de 1 a 50 μM*”, la cual es una característica técnica esencial del medio de cultivo y por tanto, debería ser incluido en la reivindicación independiente 11.

La reivindicación 16 menciona “*en el que el inhibidor de GSK3β es CHIR99021*” la cual es una característica técnica esencial del medio de cultivo y por tanto, debería estar reclamada en la reivindicación independiente 11. Se sugiere incluir esta característica en la reivindicación independiente.

La reivindicación 18 no es clara porque reclama un método de producción de células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células pigmentarias que comprende dos etapas, pero no se mencionan las condiciones técnicas esenciales correspondientes de acuerdo con lo expuesto en el capítulo descriptivo. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las condiciones y características técnicas esenciales de la materia reclamada. En esta vía, la primera etapa menciona “*en donde el medio comprende el inhibidor de GSK3β con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μM e inferior a 5 μM*”, el cual es un resultado a alcanzar y por tanto podría caber cualquier compuesto en cualquier concentración que permita alcanzar dicho efecto, se sugiere reemplazar esta expresión por el inhibidor de GSK3β y la concentración del mismo, así como de los demás componentes del medio en concordancia con lo divulgado en la descripción. Así mismo, en la segunda etapa menciona “*diferenciar las células de la cresta neural obtenidas en el paso (i) en células de al menos un linaje seleccionado del grupo que consiste en células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales y células pigmentarias*”, pero no menciona las condiciones técnicas esenciales de la etapa para conseguir la diferenciación celular, se sugiere incluir todas las condiciones técnicas esenciales del método en cada una de sus etapas. Además, la reivindicación 18 no es clara porque menciona “*en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos*”, pero no menciona cómo se obtienen dichas células, por lo cual se sugiere indicar que las células de la cresta neural se obtuvieron a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC)

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

5. 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
D2	Fukuta, M., et al. <i>PLoS one</i> .	“Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small	2 de diciembre de 2014

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

		molecule compounds with defined media”	
--	--	--	--

D2¹ divulga un método para la obtención de células de la cresta neural a partir de células hPSCs, su mantenimiento en un medio de cultivo basal químicamente definido y su diferenciación en neuronas periféricas, células gliales, células del endotelio de la córnea y melanocitos (Abstract).

6. 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.

6.1. 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 1 (Radicado N° NC2022/0016910 del 25 de noviembre de 2022) se refiere a: “Un método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia, que comprende los pasos de (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia, que comprende los pasos de:	Método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia, que comprende: (Págs. 6 y 7, sección - Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección - Derivation of p75high cells from hPSCs).
(1) obtener células de la cresta neural, en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos; y	Obtener células de la cresta neural a partir de células hPSCs (Págs. 6 y 7, sección - Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección - Derivation of p75high cells from hPSCs).
(2) someter a cultivo por suspensión a las células de la cresta neural en un medio que comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos.	Donde las células de cresta neural son cultivadas en un medio de cultivo basal químicamente definido que comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75high cells from hPSCs).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que el medio de cultivo comprende un inhibidor de GSK3β que es CHIR99021 en una concentración de 1μM, en donde además se usa un inhibidor de TGFβ que es SB431542 en una concentración de 10 μM y un factor de crecimiento epidermal que es EGF en una concentración de 20 ng/ml (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75high cells from hPSCs).

¹Fukuta, 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. *PLoS one*, 9(12), e112291. Recuperado desde: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112291>

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

Las reivindicaciones dependientes 2 a 17 y 19 tampoco cumplen con el requisito de 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 18 (Radicado N° NC2022/0016910 del 25 de noviembre de 2022) se refiere a: *“Un método de producción de células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células pigmentarias, que comprende los pasos de: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un método de producción de células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células pigmentarias, que comprende los pasos de:	Un método de producción de células nerviosas que comprende: (Págs. 6 y 7, sección - Differentiation of hPSC-derived hNCCs).
(i) someter a cultivo por suspensión a las células de la cresta neural en un medio que comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos; y	Obtener células de la cresta neural a partir de células hiPS y cultivar las células de cresta neural en un medio de cultivo que comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (Pág. 5, sección – Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75high cells from hPSCs).
(ii) diferenciar las células de la cresta neural obtenidas en el paso (i) en células de al menos un linaje seleccionado del grupo que consiste en células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales y células pigmentarias; en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos	Donde las células se diferencian en neuronas periféricas, células gliales, células del endotelio de la córnea y melanocitos (Págs. 7 y 8, sección – Differentiation of hNCC-derived hMSCs; Págs. 17 – 19, secciones - Derivation of peripheral neurons, glia, and melanocytes from hNCCs; Derivation of corneal endothelial cells from hNCCs; Derivation of hMSCs from hNCCs, Derivation of osteogenic cells from hiPSCs under defined culture conditions).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 18 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que el medio de cultivo en la que se someten a cultivo las células de la cresta neural comprende un inhibidor de GSK3β es CHIR99021 en una concentración de 1μM, en donde además se usa un inhibidor de TGFβ que es SB431542 en una concentración de 10 μM y un factor de crecimiento epidermal que es EGF en una concentración de 20 ng/ml (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75high cells from hPSCs).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Fukuta, M., et al. <i>PLoS one</i> .	1 a 19	Novedad

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

Respuesta a los argumentos frente a las objeciones por uso y no invención

El solicitante argumenta que *“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”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2022/0016910 el 25 de noviembre de 2022 permite superar las objeciones por uso y por art. 15 b).

Respuesta a los argumentos frente a las objeciones por excepción de la patentabilidad

El solicitante afirma que *“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

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2022/0016910 el 25 de noviembre de 2022 permite superar las objeciones por excepción de patentabilidad.

Respuesta a los argumentos frente a las objeciones por claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio, en donde manifestó “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” (...)

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

(...) “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” (...)

(...) “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., 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” (...)

(...) “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” (...)

(...) “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

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2022/0016910 el 25 de noviembre de 2022 aún continúa siendo pertinente de acuerdo con el numeral 4.2 del presente oficio. Esto dado que en las reivindicaciones independientes no reclama todas las condiciones técnicas esenciales del método ni las características técnicas esenciales del medio de cultivo, y como reivindicaciones independientes deberían ser autosuficientes. Particularmente, llama la atención que en el capítulo descriptivo se indica que se estudió el efecto de la concentración de los aditivos en el medio de cultivo y no cualquier concentración puede ser usada de acuerdo con los hallazgos presentados en los resultados, por tanto, las concentraciones adecuadas de cada uno de los componentes deberían ser reclamadas en la reivindicación independiente. Así mismo, debería indicarse cuál es el inhibidor de GSK3 β que en la descripción se indica que es CHIR99021 o CP21R7 a una concentración específica. En este sentido, también debería indicarse en la reivindicación independiente todos los componentes con las concentraciones adecuadas que son esenciales en cada uno de los métodos, ya que, en concordancia con el capítulo descriptivo, difiere si el método es para el manteniendo de las células de cresta neural o para diferenciación de las mismas en diferentes tipos de células.

Además, contrario a lo afirmado por el solicitante, la frase “*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 e inferior a 5 μ M*” sí está reclamando una concentración basada en un resultado a alcanzar que es el efecto que tiene CHIR99021, por tanto esto incluiría cualquier compuesto en cualquier concentración, lo cual no encuentra sustento en la descripción, ya que abriría opción a compuestos y concentraciones que no son explorados por el solicitante y por tanto no hacen parte de la presente invención. Por esta razón resulta importante que en la reivindicación independiente se indique cuál es el compuesto y la concentración respectiva que permitiría obtener los resultados que se indican con la frase expuesta previamente. Además, se le recuerda al solicitante que el resultado a alcanzar no es una característica técnica, por lo que no puede ser tenida en cuenta en el análisis de patentabilidad. Por otra parte, la determinación del “*efecto equivalente*” conlleva una carga excesiva para la persona normalmente versada en la materia.

Ahora bien, el solicitante usa el disclaimer “*donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos*”, pero en ningún momento se indica cómo son obtenidas las células de la cresta neural ni especifica que se diferenciaron a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) como bien lo señala el solicitante en su argumento. Finalmente, cuando se refiere a CDM en las reivindicaciones este debería ser cambiado por la frase “*medio químicamente definido*” y no usar estas siglas que son en inglés para dar claridad.

Respuesta a los argumentos frente a las objeciones por novedad

Página 10 de 15

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

El solicitante argumenta que “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,

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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”. 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”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2022/0016910 el 25 de noviembre de 2022 carece de novedad como se indica en el numeral 6.1 del presente oficio. Es importante mencionar que el documento D1 (WO2016194522) no fue tenido en cuenta en este análisis y que se trasladó en esta ocasión el documento Fukuta, M., et al. que divulga un método para la obtención de células de la cresta neural a partir de células hPSCs, su mantenimiento en un medio de cultivo basal químicamente definido y su diferenciación en neuronas periféricas, células gliales, células del endotelio de la córnea y melanocitos (Abstract). Así, este documento afecta la novedad de la materia reclamada en la solicitud, dado que divulga un método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia que comprende obtener células de la cresta neural a partir de células hPSCs que son cultivadas en un medio de cultivo basal químicamente definido que comprende un inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75high cells from hPSCs).

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 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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0007772		1°		2°	X	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)				Prioridad		Presentación			
30/11/2017				X					
Solicitante									
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, KYOTO UNIVERSITY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 19					
Palabras clave utilizadas				Neural crest cells, obtaining method, culture medium, differentiation, GSK3β inhibitor, basic fibroblast growth factor, CHIR99021, SB431542, TGβ-1 inhibitor, multipotency, nerve cells, glial cells, mesenchymal stomal cells, bone cells, chondrocytes, corneal cells, pigmentary cells, SOX10					
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 (?)		
ISA/ EPO	WO2016194522A1	08/12/2016	-	-			A		
	WO2016104574A1	30/06/2016	-	-			A		
ISA/ EPO/ GOOGLE	Kerosuo, L., <i>et al.</i>	13/10/2015	-	-			A		
ISA/ EPO/ GOOGLE/ PUBMED	Horikiri, T., <i>et al.</i>	20/06/2017	-	-			A		
PATBASE	WO16194522A1	08/12/2016	-	-			A		
	US2016250261AA	01/09/2016	-	-			A		
	US2016369233AA	22/12/2016	-	-			A		
	WO16104574A1	30/06/2016	-	-			A		
	US2013280804AA	24/10/2013	-	-			A		
	US2015218523AA	06/08/2015	-	-			A		
	US2015050667AA	19/02/2015	-	-			A		
	KR20150059861A	03/06/2015	-	-			A		
	US2007258957AA	08/11/2007	-	-			A		
	WO16103269A1	30/06/2016	-	-			A		
	US2011135696AA	09/06/2011	-	-			A		
	WO10140698A1	09/12/2010	-	-			A		
WO12164137A1	06/12/2016	-	-			A			



Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

	US2008213230AA	04/09/2008	-	-	A
	US2006281177AA	14/12/2006	-	-	A
	WO10108008A2	23/09/2010	-	-	A
	WO08018190A1	14/02/2008	-	-	A
	US2007065829AA	22/03/2007	-	-	A
	US2006236415AA	19/10/2006	-	-	A
	US5580777A	03/12/1996	-	-	A
	WO16194522A1	08/12/2016	-	-	A
	WO15011031A1	29/01/2015	-	-	A
	US2013280804AA	24/10/2013	-	-	A
	US2006236415AA	19/10/2006	-	-	A
	US2014315301AA	24/10/2014	-	-	A
	US2012028355AA	02/02/2012	-	-	A
	US2017191038AA	06/07/2017	-	-	A
	US2015030570AA	29/01/2015	-	-	A
	US2016230143AA	11/08/2016	-	-	A
PUBMED	Kawaguchi, J., <i>et al.</i>	03/2010	-	-	A
	Kreitzer, F. R., <i>et al.</i>	30/06/2013	-	-	A
	Avery, J., & Dalton, S.	2016	-	-	A
	Pfaltzgraff, E. R., <i>et al.</i>	02/06/2012	-	-	A
	Achilleos, A., & Trainor, P. A.	02/2012	-	-	A
	Ahn, J., <i>et al.</i>	15/05/2014	-	-	A
	Esfandiari, F., <i>et al.</i>	20/11/2012	-	-	A
GOOGLE/ PUBMED	Lu, J., <i>et al.</i>	30/05/2013	-	-	A
	Suemori, H., <i>et al.</i>	03/05/2006	-	-	A
GOOGLE	Qu, Q., <i>et al.</i> (	13/03/2014	-	-	A
	Narytnyk, A., <i>et al.</i>	04/2014	-	-	A
	Sakaue, M., & Sieber-Blum, M.	15/09/2014	-	-	A
	Clewes, O., <i>et al.</i>	11/2011	-	-	A
	Fukuta, M., <i>et al.</i>	02/12/2014	1 a 19	Págs. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75high cells from hPSCs; Págs. 17 – 19, secciones - Derivation of peripheral neurons, glia, and melanocytes from hNCCs; Derivation of corneal endothelial cells from hNCCs; Derivation of hMSCs from hNCCs, Derivation of osteogenic cells from hiPSCs under defined culture conditions	X
GOOGLE PATENTS	US20060236415A1	19/10/2006	-	-	A
	WO2012091978A3	11/10/2012	-	-	A
	US20120219535A1	30/08/2012	-	-	A
	WO2011144901A1	24/11/2011	-	-	A



Oficio N° 6157 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

	WO2013131012A1	06/09/2013	-	-	A
	US20030134413A1	17/07/2013	-	-	A
	US20140093960A1	03/04/2014	-	-	A
	EP2658966B1	05/04/2017	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxxxx.	Horikiri, T., <i>et al.</i> (2017). SOX10-Nano-Lantern Reporter Human iPS Cells; A Versatile Tool for Neural Crest Research. <i>PloS one</i> , 12(1), e0170342.				
	Kawaguchi, J., <i>et al.</i> (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.				
	Kreitzer, F. R., <i>et al.</i> (2013). A robust method to derive functional neural crest cells from human pluripotent stem cells. <i>American journal of stem cells</i> , 2(2), 119–131.				
	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.				
	Pfaltzgraff, E. R., <i>et al.</i> (2012). Isolation and culture of neural crest cells from embryonic murine neural tube. <i>Journal of visualized experiments: JoVE</i> , (64), e4134.				
	Achilleos, A., & Trainor, P. A. (2012). Neural crest stem cells: discovery, properties and potential for therapy. <i>Cell research</i> , 22(2), 288–304.				
	Ahn, J., <i>et al.</i> . (2014). GSK3β, but not GSK3α, inhibits the neuronal differentiation of neural progenitor cells as a downstream target of mammalian target of rapamycin complex1. <i>Stem cells and development</i> , 23(10), 1121–1133. https://doi.org/10.1089/scd.2013.0397				
	Esfandiari, F., <i>et al.</i> (2012). Glycogen synthase kinase-3 inhibition promotes proliferation and neuronal differentiation of human-induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors. <i>Stem cells and development</i> , 21(17), 3233–3243.				
	Lu, J., <i>et al.</i> (2013). Generation of integration-free and region-specific neural progenitors from primate fibroblasts. <i>Cell reports</i> , 3(5), 1580–1591.				
	Qu, Q., <i>et al.</i> (2014). High-efficiency motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells and the function of Islet-1. <i>Nature communications</i> , 5, 3449.				
	Narytnyk, A., <i>et al.</i> (2014). Differentiation of human epidermal neural crest stem cells (hEPI-NCSC) into virtually homogenous populations of dopaminergic neurons. <i>Stem cell reviews and reports</i> , 10(2), 316–326.				
	Sakaue, M., & Sieber-Blum, M. (2015). Human epidermal neural crest stem cells as a source of Schwann cells. <i>Development (Cambridge, England)</i> , 142(18), 3188–3197.				
	Clewes, O., <i>et al.</i> (2011). Human epidermal neural crest stem cells (hEPI-NCSC)-characterization and directed differentiation into osteocytes and melanocytes. <i>Stem cell reviews and reports</i> , 7(4), 799–814.				
	Kerosuo, L., <i>et al.</i> (2015). Crestospheres: Long-Term Maintenance of Multipotent, Premigratory Neural Crest Stem Cells. <i>Stem cell reports</i> , 5(4), 499–507.				
	Suemori, H., <i>et al.</i> (2006). Efficient establishment of human embryonic stem cell lines and long-term maintenance with stable karyotype by enzymatic bulk passage. <i>Biochemical and biophysical research communications</i> , 345(3), 926–932.				
	Fukuta, M., <i>et al.</i> (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.				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (20/03/2023)					

