

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0007772

Asunto: Solicitud de patente de invención 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 A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, 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 Nro. **6157**, notificado el 14 de abril de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de darle mayor claridad y limitar el alcance de la presente solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el actualmente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- La **Nueva Reivindicación 1** corresponde a la Reivindicación 1 actualmente presentada, cuyo alcance ha sido limitado para definir características técnicas adicionales del método para producir células de la cresta neural. En este sentido, se ha especificado que las células de la cresta neural, en la etapa (1), se obtienen por inducción de diferenciación de iPSCs. Asimismo, se ha establecido que la etapa de cultivo (2) en el medio de cultivo se lleva a cabo por un periodo de 35 días o más. Finalmente, se

especificó que el método también permite el cultivo de las células de la cresta neural para extender su multipotencia y se definieron rangos de concentración particulares para el inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) comprendidos dentro del medio de cultivo. Las anteriores modificaciones y limitaciones encuentran pleno sustento en las características técnicas de las Reivindicaciones 9 y 19 actualmente presentadas y en las enseñanzas de la Descripción, por ejemplo, en los párrafos [0050], [0052], [0053], y [0056] de la versión actualmente presentada.

- La **Nueva Reivindicación 2** corresponde a la Reivindicación 2 actualmente presentada, en donde se ha definido un rango de concentración particular del inhibidor de TGF β comprendido en el medio de cultivo del proceso de la invención. Dicha limitación encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción, por ejemplo, en el párrafo [0054] de la versión actualmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 3** corresponde a la Reivindicación 3 actualmente presentada, en donde se ha especificado que las siglas CDM se refieren a un “*medio químicamente definido*”. Dicha modificación encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción, por ejemplo, en el párrafo [0033] de la versión actualmente presentada.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 4 a 8** corresponden a las Reivindicaciones 4 a 8 actualmente presentadas, cuya redacción fue mejorada para definir de manera más clara las características técnicas de las realizaciones adicionales del método de producción reivindicado.
- La **Nueva Reivindicación 9** corresponde a la Reivindicación 10 actualmente presentada, cuyo alcance ha sido limitado para definir características técnicas adicionales del método para proliferar células de la cresta neural. En este sentido, se ha establecido que la etapa de cultivo (1) en el medio de cultivo se lleva a cabo por un periodo de 35 días o más. También se han especificado rangos de concentración particulares para el inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) comprendidos dentro del medio de cultivo. Las anteriores modificaciones y limitaciones encuentran pleno sustento en las enseñanzas de la

Descripción, por ejemplo, en los párrafos [0050], [0052], [0053], y [0056] de la versión actualmente presentada.

- La **Nueva Reivindicación 10** corresponde a la Reivindicación 11 actualmente presentada, cuyo alcance ha sido limitado para definir características técnicas adicionales del medio para producir y proliferar células de la cresta neural. En este sentido, se han especificado rangos de concentración particulares para el inhibidor de GSK3 β comprendido dentro del medio de cultivo. Las anteriores modificaciones y limitaciones encuentran pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción, por ejemplo, en los párrafos [0052], [0056], y [0057] de la versión actualmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 11** corresponde a la Reivindicación 12 actualmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 12** corresponde a la Reivindicación 13 actualmente presentada, en donde se ha especificado que las siglas CDM se refieren a un “*medio químicamente definido*”. Dicha modificación encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción, por ejemplo, en el párrafo [0033] de la versión actualmente presentada.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 13 a 16** corresponden a las Reivindicaciones 14 a 17 actualmente presentadas, cuya redacción fue mejorada para definir de manera más clara las características técnicas de las realizaciones adicionales del medio de cultivo reivindicado.
- La **Nueva Reivindicación 17** corresponde a la Reivindicación 18 actualmente presentada, cuyo alcance ha sido limitado para definir características técnicas adicionales del medio para producir varias células reivindicado. En este sentido, primero se ha especificado que las células de la cresta neural, en la etapa (i), se obtienen por inducción de diferenciación de iPSCs. Asimismo, se ha establecido que la etapa de cultivo (i) en el medio de cultivo también se lleva a cabo por un periodo de 35 días o más. Finalmente, se han especificado rangos de concentración

particulares para el inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) comprendidos dentro del medio de cultivo. Las anteriores modificaciones y limitaciones encuentran pleno sustento en las características técnicas de la Reivindicación 9 actualmente presentada y en las enseñanzas de la Descripción, por ejemplo, en los párrafos [0050], [0052], [0053], y [0056] de la versión actualmente presentada.

Según todo lo anterior, las **Reivindicaciones 9 y 19** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el **nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 17 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con pleno soporte en la Descripción actualmente presentada. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

- 2.1. *El Examinador señala que la Reivindicación 1 actualmente presentada no es clara porque menciona no menciona cómo se obtienen las células de la cresta neural ni las condiciones técnicas esenciales para su obtención. Asimismo, el Examinador insiste que la expresión “exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M” es un resultado a alcanzar. Por otro lado, el Examinador indica que no se especifica ni la naturaleza ni la concentración del inhibidor de GSK3 β y el factor de crecimiento básico de fibroblastos que comprende el medio y con los cuales se espera alcanzar el efecto esperado. Aunado a esto, el Examinador indica que se debe especificar que las células de la cresta neural fueron obtenidas a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC).*

Frente a tales observaciones, el Solicitante quisiera primero resaltar muy respetuosamente que, contrario a las afirmaciones del Examinador, la persona versada en la materia podría interpretar fácilmente el alcance de las etapas del método de la Reivindicación 1 actualmente presentada utilizando las divulgaciones de la Descripción. Sin embargo, y con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, se modificó su alcance para recitar que, en la etapa (1), las células de la cresta neural se obtienen induciendo la diferenciación de células madre, siguiendo los Ejemplos de la solicitud. Además, también se ha acatado la sugerencia del Examinador y se ha especificado que las células madre inducidas son células madre pluripotentes inducidas (iPCS). Así las cosas, el alcance de dicha primera etapa es completamente claro, limitado, y puede ser comprendido por la persona versada en la materia teniendo en cuenta las nuevas características técnicas incluidas en la reivindicación y el contexto dado por la Descripción.

Ahora bien, el Examinador indica que la expresión “*exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M*”, asociada con la definición de la concentración del inhibidor de GSK3 β comprendido por el medio de cultivo, es un resultado a alcanzar. Sin embargo, el Solicitante muy respetuosamente también manifiesta su desacuerdo con este Despacho e insiste que la definición de la concentración del inhibidor de GSK3 β en términos comparativos con otro tipo de inhibidor no corresponde a un resultado a “alcanzar” sino a un **parámetro físico mensurable** que: i) se asocia con la proporción del inhibidor GSK3 β considerando la actividad inhibitoria del compuesto CHIR99021 (*propiedad del medio reivindicado*), y ii) permite complementar y acompañar la definición de las características estructurales del medio de cultivo de la invención.

Según la práctica local, una característica esencial se entiende como una característica propia de la estructura o que define, de cierta manera, la naturaleza del producto. Asimismo, un parámetro es definido como un valor característico de propiedades mensurables (*por ejemplo, propiedades relacionadas con la actividad inhibitoria de un compuesto*), que puede también referirse a una combinación matemática de varias variables.

En el presente caso, las propiedades del medio de cultivo (*tanto de la naturaleza como la cantidad o proporción en la que se encuentran sus principales componentes*) se pueden determinar claramente por técnicas conocidas por el experto en la materia. En el presente caso, la determinación de la actividad inhibitoria de los inhibidores de GSK3 β se logra a partir de técnicas conocidas, como las descritas *-por ejemplo-* en el párrafo [0050] de la Descripción actualmente presentada:

“[0050] La actividad inhibidora del GSK3 β puede medirse por un método conocido en sí mismo y puede medirse, por ejemplo, por un método descrito en Patsch et al., Nature cell biology, 2015, 17 (8): 994-1003 or Uno et al., Brain Res., 2009, 1296: 148-163. Concretamente, la actividad inhibidora de GSK3 β puede medirse utilizando la función de regulación de la expresión génica (particularmente, la función de fosforilación de β -catenina) de GSK3 β en la ruta Wnt/ β -catenina como índice. Más específicamente, tal enfoque implica: i) El cultivo de células cuya expresión del gen reportero está suprimida bajo el control de GSK3 β , en presencia y ausencia del inhibidor de GSK3 β ; ii) La medición de un nivel de expresión del gen reportero en presencia y ausencia del inhibidor de GSK3 β ; y iii) La determinación de la actividad inhibidora GSK3 β del inhibidor de GSK3 β sobre la base de un aumento del nivel de expresión del gen reportador en presencia del inhibidor de GSK3 β con respecto al nivel de expresión del gen reportero en ausencia del inhibidor de GSK3 β (véase el Ejemplo 9)”.

Por lo tanto, tales valores de concentración en términos de una actividad biológica son características esenciales complementarias a la definición de los componentes del medio de cultivo. De hecho, tales propiedades describen parámetros del producto (*en este caso, los componentes del medio de cultivo*), y en ningún momento se refieren a un paso en el proceso de producción o proliferación de las células de la cresta neural. Si bien tal concentración o proporción se mide a través de un proceso (*como ocurre con cualquier parámetro*), dichos procesos de medición y determinación de tales propiedades no se reivindican ni son objeto de protección.

Considerando entonces la naturaleza de la concentración del inhibidor GSK3 β en términos de la proporción de otro tipo de inhibidor como propiedades mensurables del medio de cultivo donde se producen y proliferan las células de la cresta neural de la invención, tales características deben ser evaluadas, al menos, como parámetros de la invención. Al respecto, la *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* establece en el numeral 2.6.5.9¹ que:

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.6.5.9

“Una reivindicación de producto (...) se puede caracterizar por su estructura y elementos, por su fórmula química, como un producto de un proceso, o excepcionalmente por sus parámetros” (Énfasis añadido).

De hecho, la misma Guía de la SIC establece que dichos parámetros **también caracterizan la invención** cuando i) no son el único elemento que caracteriza la invención, y ii) los parámetros pueden determinarse sin ambigüedad por métodos estándar, o cuando están claramente descritos en la solicitud. Tales condiciones se cumplen a cabalidad en el presente caso, puesto que el proceso reivindicado se define por las características estructurales asociadas a las etapas técnicas necesarias para llevarlo a cabo, y se provee información adicional sobre los componentes y cantidades del medio de cultivo donde se llevan a cabo dichas etapas.

Dichos parámetros entonces no abarcarían todas las alternativas que lleguen a su valor mensurable (*como la concentración determinada en términos de otra concentración*) sino únicamente aquellas dentro de las limitaciones estructurales definidas para la materia inventiva. Es decir, si un proceso o medio de cultivo, como los reivindicados, no cumplen con tales parámetros y exhibe diferentes propiedades de actividad inhibitoria de uno de los inhibidores de GSK3 β , no se obtendría el efecto técnico atribuido y, por tanto, no caería dentro del alcance de protección establecido. Así las cosas, tales propiedades reivindicadas suponen una restricción adicional sobre la definición de la invención y, por lo tanto, no hay razón válida para excluirlas del estudio de patentabilidad.

En vista de los anteriores hechos, resulta evidente que la materia reclamada no sólo está adecuadamente definida, sino que además incluye características técnicas adicionales (*por ejemplo, parámetros mensurables que definen propiedades de actividad inhibitoria de los componentes del medio de cultivo*) de la invención, que la distinguen del arte previo y deben ser tomadas en consideración al momento realizar la evaluación de la solicitud.

Por otro lado, ese Despacho señala que se debe incluir la definición del factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF). Sin embargo, el Examinador parece no reconocer que dicho elemento corresponde a una proteína única y bien definida. En este sentido, y tal como se comentó en la Respuesta al Primer Examen de Fondo, la persona versada en la

materia reconocería fácilmente que dicho término se refiere a una conocida proteína señalizadora, codificada por el gen FGF2, y que también se conoce como factor de crecimiento de fibroblastos 2. Dicho término entonces no se refiere a un “grupo” de compuestos, sino define específicamente un elemento particular y ampliamente conocido en el campo técnico.

Finalmente, el Solicitante quisiera resaltar que, tal y como se indicó en el Numeral I del presente memorial, el alcance de la Nueva Reivindicación 1 fue limitado para especificar medios que comprenden diferentes opciones y proporciones de los inhibidores de GSK3 β y la concentración del factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF). Esta modificación acata las sugerencias del Examinador y representa una generalización razonable de la materia ejemplificada en la Descripción. Por todo lo anterior, se considera que se da respuesta a todas las observaciones sobre el alcance de la Reivindicación 1 actualmente presentada, y por lo tanto, se solicita amablemente se retire cualquier objeción adicional al respecto.

2.2. El Examinador también manifiesta que la Reivindicación 2 actualmente presentada no es clara porque no menciona el tipo de inhibidor de TGF β ni la concentración del mismo, características que considera esenciales para el medio de cultivo.

Frente a tal observación, el Solicitante quisiera muy respetuosamente manifestar su desacuerdo con el Examinador, señalando que la Descripción actualmente presentada es bastante clara al especificar que el inhibidor de TGF β es un componente opcional del medio cultivo del método para producir o cultivar células de la cresta neural y mantener o extender su multipotencia de la invención.

Al respecto, me refiero al párrafo [0054] de la Descripción, en donde se indica que “(...) *el medio puede complementarse con un inhibidor TGF β y/o un factor de crecimiento epidérmico (EGF), además del inhibidor de GSK3 β y el bFGF (...)*”. De dicha divulgación, una persona versada en la materia entendería que la inclusión de estos dos componentes es complementaria, es decir, que los elementos esenciales son el inhibidor de GSK3 β y el bFGF. En este sentido, un medio que comprende el(los) inhibidor(es) de TGF β representa una

realización adicional que se reivindica debidamente en una reivindicación dependiente (*por ejemplo, la Nueva Reivindicación 2*).

Por otro lado, el Examinador indica que se deben definir las diferentes opciones de los inhibidores de TGF β y sus correspondientes concentraciones, según las enseñanzas de los Ejemplos de la descripción. Al respecto, y con el único propósito de facilitar el trámite de la solicitud, el Solicitante ha limitado la Nueva Reivindicación 2 para incluir un rango de concentración particular del inhibidor de TGF β .

Frente a las distintas opciones de los inhibidores, quisiera resaltar que las reivindicaciones deben ser interpretadas y consideradas como un todo y no fuera de contexto o sin referencia a las demás reivindicaciones. Como puede observarse, la Nueva Reivindicación 7 define opciones específicas para dicho inhibidor de TGF β , de modo que la persona versada en la materia puede comprender el alcance de la protección en términos de diferentes opciones de inhibidores. Limitar el significado del término en la Nueva Reivindicación 2 a opciones particulares representaría una restricción injusta e innecesaria, ya que la categorización de los inhibidores por su factor inhibidor diana (TGF β) es suficiente para reconocer su alcance y posible número de opciones. Así las cosas, considero que la caracterización técnica de la Nueva Reivindicación 2 es lo suficientemente clara para definir la naturaleza y concentración inhibidor de TGF β en el medio de cultivo de la invención, el cual es un constituyente complementario del mismo. Por todo lo anterior, amablemente solicito se retire cualquier objeción al respecto.

2.3. *El Examinador indica que la Reivindicación 3 actualmente presentada no es clara porque la sigla CDM está en inglés y debería reemplazarse por la expresión “medio químicamente definido”.*

Frente a lo anterior, el Solicitante quisiera muy respetuosamente manifestar que no comprende el fundamento de la objeción, ya que la definición de componentes por medio de sus siglas, que suelen encontrarse en inglés en el campo técnico, es completamente válida y aceptada por la práctica local. Sin embargo, y con el único propósito de facilitar el trámite de la solicitud, la sigla “CDM” en las Nuevas Reivindicaciones 3 y 12 ha sido reemplazada por la expresión “medio químicamente definido”. Así las cosas, se da respuesta

a la objeción del Examinador y se solicita se retire cualquier observación adicional al respecto.

2.4. El Examinador nota que la Reivindicación 5 actualmente presentada no es clara porque no menciona las concentraciones de los inhibidores de GSK3 β el medio de cultivo. Adicionalmente, la expresión “al menos un” inhibidor GSK3 β no es precisa porque el capítulo descriptivo se evalúa solo uno al mismo tiempo y se evaluaron los compuestos CP21R7 y CHIR99021 en el medio por separado. Esto resultaría entonces en la generación de varias permutaciones que no han sido exploradas por el solicitante y tampoco podrían ser extrapolables los resultados de proliferación celular a cualquier compuesto y concentración usada.

En conexión con comentarios anteriores, el Solicitante también muy respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la posición del Examinador, ya que la Nueva Reivindicación 5 define características técnicas adicionales del medio del método reivindicado. Dada la dependencia a la Nueva Reivindicación 1, la persona versada en la materia reconocería fácilmente que ya se definen diferentes opciones de concentración de los inhibidores de GSK3 β comprendidos en el medio. Considerando el hecho de que la reivindicación dependiente incluiría automáticamente las características de la reivindicación independiente a la que está asociada, la persona versada en la materia podría asociar y determinar la concentración de cada una de las opciones de inhibidores definidas en la Nueva Reivindicación 5. Por ello, el Solicitante considera que no habría necesidad ni obligación de definir la concentración de cada una de las opciones reclamadas.

En cuanto al término “al menos”, quisiera aclarar que el término es completamente claro para cualquier experto en la materia, ya que establece unos requisitos mínimos que tiene que cumplir la presente invención para poder ser reproducida. Sin embargo, y con el propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, dicho término ha sido eliminado de la Nueva Reivindicación 5. En vista todo lo anterior, se ha dado respuesta a todas las objeciones del Examinador y se solicita amablemente se retire cualquier observación adicional al respecto.

2.5. El Examinador señala que la Reivindicación 6 actualmente presentada incluye la expresión “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.

Frente a tal observación, quisiera referirme a las modificaciones descritas en el Numeral I del presente Memorial, según las cuales la Nueva Reivindicación 1 fue modificada para incluir una caracterización opcional del medio de cultivo de la etapa (2) del método reivindicado. De esta forma, dicho medio puede comprender el inhibidor CHIR99021 en una concentración de 2 μM o superior e inferior a 5 μM (*opción (b)*). Dado que esta opción define un componente específico con su concentración, la limitación introducida cumple con los requisitos esenciales de caracterización.

Ahora, también quisiera manifestar que la práctica local permite la definición de modalidades preferidas en reivindicaciones dependientes, siempre y cuando la materia preferida se encuentre dentro del alcance de la reivindicación principal. En este caso, la definición de una opción particular de inhibidor de GSK3 β en la Nueva Reivindicación 6 se encuentra dentro del alcance de la Nueva Reivindicación 1, por lo que su inclusión en el Nuevo Pliego Reivindicatorio es completamente válida. Por todo lo anterior, se considera que se da respuesta a las observaciones del Examinador y, por ende, se solicita se retire cualquier objeción adicional al respecto.

2.6. *El Examinador indica que la Reivindicación 9 actualmente presentada no es clara porque menciona la definición del paso (1) como “el paso de inducción de la diferenciación de células madre en las células de la cresta neural” no está contemplado en la Reivindicación 1. Por tanto, siendo este una condición técnica esencial del método reclamado en la reivindicación 1 debería ser incluido en la misma.*

De conformidad con las sugerencias del Examinador, las características técnicas de la Reivindicación 9 actualmente presentada fueron introducidas en la Nueva Reivindicación 1, para limitar aún más la definición del paso (1) del método reivindicado. De este modo, se da por superada cualquier objeción u observación al respecto.

2.7. *El Examinador considera que las Reivindicaciones 1, 10 y 19 actualmente presentadas no son concisas porque reclaman la misma materia y solamente se diferencian por su preámbulo.*

Considerando tales observaciones, primero quisiera confirmar que *-según las modificaciones descritas en el Numeral I del presente memorial-* se acata la sugerencia del Examinador y se fusionan las Reivindicaciones 1 y 19 actualmente presentadas para definir un método único para producir o cultivar células de la cresta neural y mantener o extender su multipotencia. Este nuevo método corresponde al de la Nueva Reivindicación 1.

Con respecto a la materia de la Reivindicación 10 actualmente presentada (*Nueva Reivindicación 9*), el Solicitante muy respetuosamente manifiesta su desacuerdo, dado que la Reivindicación se define por un único paso de cultivo en suspensión de las células de la cresta neural. Esto es técnica y estructuralmente diferente de la Nueva Reivindicación 1, que involucra dos etapas.

Al respecto, la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de este Despacho, en el numeral 2.6.3.2. establece que *“las reivindicaciones de procedimiento son las que se refieren a actividades ordenadas por una serie de pasos de manera determinada (...)”*. Sin embargo, en dichos lineamientos *-ni en la legislación aplicable-* se especifica el número necesario de dichas actividades o etapas ordenadas para cumplir con el requisito. Es decir, un proceso puede caracterizarse claramente por tener una sola etapa técnica.

En este sentido, el método de la Nueva Reivindicación 9 está debidamente definido por un solo paso, el cual se relaciona con la etapa necesaria para proliferar (*no producir ni cultivar*) células de la cresta neural. Esta definición cumple con la práctica actual y, por lo tanto, dicha reivindicación no debe considerarse poco clara o redundante. Así las cosas, se solicita amablemente reconsiderar la objeción al respecto.

2.8. *El Examinador manifiesta que 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. Adicionalmente, el Examinador indica que la definición de la concentración del inhibidor GSK3β se da a partir de un resultado a alcanzar y por tanto, puede incluir cualquier compuesto y concentración que permitan llegar a dicho efecto*

Al respecto, y retomando los comentarios presentados en el punto 2.1. de esta sección, quisiera primero manifestar que la Nueva Reivindicación 10 (*basada en la Reivindicación 11 actualmente presentada*) fue modificada para definir opciones de medio de cultivo que comprenden distintos inhibidores de GSK3 β junto con sus correspondientes. De esta forma, se provee una limitación válida a la caracterización del medio de cultivo, que refleja una generalización razonable de los Ejemplos de la Solicitud.

Ahora bien, es preciso de nuevo resaltar que la definición de la concentración del inhibidor de GSK3 β en términos comparativos con otro tipo de inhibidor no corresponde a un resultado a “*alcanzar*” sino a un parámetro físico mensurable. Dicho parámetro refleja la proporción del inhibidor GSK3 β frente a la actividad inhibitoria del compuesto CHIR99021, lo cual es una propiedad funcional de la invención que permite complementar y acompañar la definición de las características estructurales del medio de cultivo de la invención.

En cuanto a la observación sobre la inclusión de las células de la cresta neural como componente del medio reivindicado, quisiera aclarar que dicho elemento estructural limita aún más el alcance de la protección porque restringe el medio únicamente a aquellos que comprenden las células de la cresta neural. El preámbulo de la Nueva Reivindicación 10 establece que la materia reivindicada se trata de un medio para producir y proliferar tales células, lo que significa que el producto final (*que sería el elemento comercial cuya protección se busca*) comprende las células de la cresta neural. Por esa razón, el medio reivindicado se define como que comprende dichas células. En vista de todo lo anterior, se solicita muy amablemente se retire cualquier objeción al respecto.

2.9. *El Examinador señala que la Reivindicación 12 incluye la expresión “además, un inhibidor de TGF β con una concentración de 1 a 50 μ M”, la cual es una característica técnica esencial del medio de cultivo y por tanto, debería ser incluido en la Reivindicación Independiente 11. Asimismo, el Examinador considera que la expresión “en el que el inhibidor de GSK3 β es CHIR99021” de la Reivindicación 16 actualmente presentada también es una característica técnica esencial del medio de cultivo y por tanto, debería estar reclamada en esa misma Reivindicación 11.*

De manera similar a las observaciones de los puntos 2.2. y 2.5, quisiera aclarar que las sugerencias del Examinador *-solicitando la limitación del alcance de la protección a la materia explícitamente ejemplificada en la solicitud-* representan una posición que va en contra de las prácticas aceptadas, ya que el Solicitante tiene derecho a reclamar una generalización razonable de las realizaciones ejemplificadas.

En primer lugar, y como se explicó anteriormente, la inclusión del inhibidor de TGF β en el medio de cultivo de la presente invención es complementaria, puesto que *-como se describe en la Descripción actualmente presentada (Para. [0054])-* dicho inhibidor no representa un aspecto esencial del medio. En este sentido, debe definirse en una reivindicación dependiente, y no en una independiente.

En segundo lugar, y como se explicó en el punto 2.5. del presente memorial, el inhibidor CHIR99021 es una opción de los inhibidores de GSK3 β . Por lo tanto, limitar el alcance de reivindicación principal a un medio que comprende únicamente dicho inhibidor sería una restricción injusta al desarrollo del Solicitante. Sin embargo, por favor tenga en cuenta que la Nueva Reivindicación 1 fue efectivamente limitada para incluir una opción de medio de cultivo que comprende exclusivamente el inhibidor CHIR99021 en un rango de concentración particular (*opción (b)*). Considerando tales modificaciones y aclaraciones, el Solicitante da respuesta a todas las objeciones del Examinador y solicita amablemente se retire cualquier observación adicional al respecto.

2.10. Finalmente, y similar a las observaciones sobre la Reivindicación 1, la Reivindicación 18 actualmente presentada no es clara porque no se mencionan las condiciones técnicas esenciales correspondientes del método de acuerdo con lo expuesto en el capítulo descriptivo. Asimismo, en la segunda etapa se 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.

Finalmente, el Solicitante quisiera reiterar que la caracterización del método de la Nueva Reivindicación 17 es completamente clara, puesto que se define el único paso necesario

para producir las células de interés a partir del cultivo por suspensión de células de la cresta neural en diferentes opciones de medio de cultivo que comprenden inhibidores de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF). Como ya se explicó en detalle, la caracterización de dichos métodos incluye: i) la definición de la manera de obtención de las células de la cresta neural, ii) la inclusión de opciones de medio de cultivo con diferentes inhibidores de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), y iii) la definición de las concentraciones de dichos inhibidores en términos de un parámetro válido y mensurable.

Con respecto a los comentarios sobre la falta de caracterización de las condiciones técnicas para conseguir la diferenciación celular, quisiera señalar que la esencia del método reivindicado no es la diferenciación de dichas células sino la suspensión/cultivo de las células en un medio químicamente definido. Tal y como lo explica el párrafo [0062] de la Descripción actualmente presentada, “(...) *la inducción de la diferenciación de las células de la cresta neural en células de cada linaje seleccionadas de células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células de la córnea y células pigmentarias puede realizarse de acuerdo con un método conocido descrito en una literatura (por ejemplo, las literaturas lo patentadas 1 a 4)*” (Énfasis añadido).

De acuerdo con dicha divulgación, la persona versada en la materia entonces comprendería fácilmente que dicha diferenciación puede obtenerse con técnicas divulgadas en el campo técnico y que forman parte del arte previo. Por esta razón, no hay necesidad de incluir tales características condicionales en las reivindicaciones.

Con base en las anteriores explicaciones, considero entonces que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad, concisión, y suficiencia, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

Nro.	Documento	Titulo	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 molecule compounds with defined media”	2 de diciembre de 2014

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

Ese Despacho ahora considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 19 estudiadas carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D2. Particularmente, el Examinador asegura que las características técnicas estructurales de los métodos definidos en las Reivindicaciones 1 y 18 actualmente presentadas, y sus dependientes, son anticipadas por el método de producción de células nerviosas del documento D2.

Sobre tal afirmación, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo citado **no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención**, máxime si se consideran las limitaciones y aclaraciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio modificado que se presenta junto con esta respuesta.

Como se explicó en el Numeral I del presente memorial, las Nuevas Reivindicaciones 1 y 18 fue modificadas para limitar el alcance de la invención. Principalmente, dichas limitaciones consistieron en lo siguiente:

- i) Se definió que las células de la cresta neural que se producen o cultivan (*Nueva Reivindicación 1*) o que son la base para producir células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células pigmentarias (*Nueva Reivindicación 17*) se obtienen por “*inducción de la diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) en las células de la cresta neural*”;
- ii) Se especificó que el cultivo por suspensión de las células de la cresta media en el medio de cultivo es por un periodo de 35 días o más; y

- iii) Se estableció que el medio de cultivo comprende tres opciones de combinación de inhibidores de GSK3 β con un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) *(en una concentración de 10 a 200 ng/mL)*:
- a. Un medio de cultivo que comprende un inhibidor de GSK3 β con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 1 μ M o superior e inferior a 5 μ M, en donde el efecto se evalúa en función de la actividad inhibitoria de GSK3 β ;
 - b. Un medio de cultivo que comprende CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M; o
 - c. Un medio de cultivo que comprende CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior.

Frente a tales restricciones técnicas, el documento D2 se limita a divulgar el cultivo de células de la cresta neural en medio químicamente definido (CDM). Sin embargo, D2 no presenta información específica sobre las características técnicas del paso de cultivo en suspensión de células de la cresta neural en un medio particular. Por ejemplo, D2 no revela que las células de la cresta neural se cultivan por suspensión en cultivo por un periodo de 35 días o más (*limitación (ii)*) ni en un medio de cultivo que comprende diferentes combinaciones de inhibidores de GSK3 β con un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) (*limitación (iii)*). De hecho, D2 indica explícitamente que el período de cultivo no se extiende más allá de 23 días (*cultivo inicial de dos días y diferenciación confirmada después de 3 semanas después de las inducciones, según las páginas 6 y 7 de D2*).

En este punto, es preciso resaltar que, en el contexto de las patentes, para que un documento afecte la novedad de una solicitud, tal anterioridad debe revelar, de manera explícita y específica, **todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud**. Al respecto, la misma Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de la SIC establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.² En

² Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador. Así mismo, el Tribunal ha declarado, en cuanto a la divulgación de una invención en el arte previo como afectación de la novedad de una invención, que “(...) *esta 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*”.³

Así las cosas, la diferencia técnicas frente al periodo de cultivo y las opciones de medios de cultivo, considerando la combinación de los inhibidores de GSK3 β y sus concentraciones, significa que el documento D2 no anticipa todas las características estructurales de la invención y, por lo tanto, no es un documento válido para impugnar la patentabilidad de la invención. En este sentido, **los métodos de cultivo y producción de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 17 presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.**

En este punto, considero relevante mencionar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 16 también son novedosas, pues al ser dependientes – *directa o indirectamente*- de la Nueva Reivindicación 1 presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, revisten de novedad.

V. PETICIÓN

5.1. Puesto 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.

5.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

³ Ver proceso 06-IP-89 <http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc> y proceso 36-IP-2004 <http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>

VI. ANEXOS

- 6.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **17** Reivindicaciones; y
- 6.2. Pago en línea por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908