

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre 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 10 de julio de 2023 bajo el número NC2023/0009159, 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.

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 o cultivar células de la cresta neural y mantener o extender su multipotencia, que comprende los pasos de: (1) obtener células de la cresta neural por inducción de la diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) en las 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 por un periodo de 35 días o más en un medio que comprende un inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), en donde el medio comprende: (a) el inhibidor de GSK3 β con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 2 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 .

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2023/0009159 presentado el 10 de julio de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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 *"en donde el medio comprende: (a) el inhibidor de GSK3 β con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 2 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 "*, pero la expresión *"exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 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 . Además, menciona *"o (b) CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M; o (c) CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior"*, donde la expresión "o" hace opcional las características y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere indicar cuál es el inhibidor de GSK3 β que comprende el medio y su concentración respectiva, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. La reivindicación 1 también menciona *"someter a cultivo por suspensión a las células de la cresta neural por un periodo de 35 días o más"*, pero la expresión *"o más"* es imprecisa, lo cual impide conocer cuál es el alcance de la reivindicación, se sugiere definir el rango de días a los cuales se somete el cultivo en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 9, 10 y 17 no son claras porque mencionan *"el inhibidor de GSK3 β con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 2 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 "*, pero la expresión *"exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M"* es un resultado a alcanzar, así mismo no mencionan 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 . Además, mencionan *"o (b) CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M; o (c) CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior"*, donde la expresión "o" hace opcional las características y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere indicar cuál es el inhibidor de GSK3 β que comprende el medio y su concentración respectiva, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 9, 10 y 17 no son claras porque mencionan *"someter a cultivo por suspensión a las células de la cresta neural por un periodo de 35 días o más en un medio"*, pero la expresión *"35 días o más"* es imprecisa, lo cual impide conocer cuál es el alcance de la reivindicación, se sugiere definir el rango de días a los cuales se somete el cultivo en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 1 y 9 no son concisas porque reclaman la misma materia y son independientes. Se sugiere únicamente dejar una de las dos reivindicaciones.

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

La reivindicación 10 no es clara porque menciona “*Un medio para producir y proliferar células de la cresta neural por un periodo de 35 días o más que comprende un inhibidor de GSK3 β , un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) con una concentración de 10 a 200 ng/ml y células de la cresta neural*”, pero un componente del medio no pueden ser las células de la cresta neural, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 5 y 14 no son claras porque mencionan “*El método de producción de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde, en el medio que comprende (a), el inhibidor de GSK3 β es CHIR99021, CP21R7, CHIR98014, LY2090314, kenpaullona, AR-AO144-18, TDZD-8, SB216763, BIO, TWS-119, o SB415286*”, pero la reivindicación independiente menciona que el inhibidor de GSK3 β es CHIR99021 o CP21R7. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 17 no es clara porque reclama un método que tiene como preámbulo “*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*”, pero en el paso (i) se indica que las células de la cresta neural se someten a un cultivo por 35 días o más en un medio de cultivo, lo cual no es claro si es para diferenciar las células o es para su mantenimiento, puesto que en el paso (ii) se indica que se diferencian las células del paso (i), pero no se indica cuáles son las condiciones técnicas esenciales para la diferenciación de las células. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas e indicar cuáles son las condiciones técnicas esenciales de la etapa para diferenciar las células de la cresta neural.

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 encontraron los siguientes documentos que anticipan 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 molecule compounds with defined media”	2 de diciembre de 2014
D3	Lee, G., et al. <i>Nature protocols</i> .	“Derivation of neural crest cells from human pluripotent stem cells”	Abril de 2010

D2¹ divulga un método para la obtención de células de la cresta neural a partir de células hiPSCs, su mantenimiento en un medio de cultivo basal químicamente definido y su

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° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

diferenciación en neuronas periféricas, células gliales, células del endotelio de la córnea y melanocitos (Abstract).

D3² divulga un método para la diferenciación gradual de células madre embrionarias humanas (hESC) o células madre pluripotentes inducidas por humanos (hiPSC) en células neuroectodérmicas y NC (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 10 (Radicado NC2023/0009159 del 10 de julio de 2023) se refiere a: *“Un medio para producir y proliferar células de la cresta neural por un periodo de 35 días o más que comprende un inhibidor de GSK3β (...)*”. 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 medio para producir y proliferar células de la cresta neural que comprende	Un medio para producir y proliferar células de la cresta neural que comprende fibroblastos (Pág. 5, sección – Culture media and reagents).
un inhibidor de GSK3β, un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) con una concentración de 10 a 200 ng/ml y células de la cresta neural, en donde el medio comprende:	un inhibidor de GSK3β, un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) con una concentración de 10 a 200 ng/ml y células de la cresta neural, en donde el medio comprende: (Pág. 5, sección – Culture media and reagents).
a) el inhibidor de GSK3β	a) el inhibidor de GSK3β CHIR99021 (Pág. 5, sección – Culture media and reagents).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 10 no es nueva.

Adicionalmente, 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 p75^{high} cells from hPSCs).

Las reivindicaciones dependientes 11 a 16 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2023/0009159 del 10 de julio de 2023) se refiere a: *“Un método para producir o cultivar células de la cresta neural y mantener o extender su multipotencia, que comprende los*

²Lee, G., *et al.* (2010). Derivation of neural crest cells from human pluripotent stem cells. Nature protocols, 5(4), 688–701. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20360764/>



Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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	D3
Un método para producir o cultivar células de la cresta neural y mantener o extender 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 p75 ^{high} cells from hPSCs).	Método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia que comprende: (Fig. 3).
(1) obtener células de la cresta neural por inducción de la diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) en las 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 p75 ^{high} cells from hPSCs). Donde se indica que las células son obtenidas por la inducción de la diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) (Pág. 1, Abstract; pág. 4, sección – Cell lines).	Obtener células de la cresta neural a partir de hiPSC (Fig. 3).
(2) someter a cultivo por suspensión a las células de la cresta neural por un periodo de 35 días o más en un medio que comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF),	Donde las células de cresta neural son cultivadas en suspensión en un medio de cultivo basal químicamente definido o más de un medio, donde el medio 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 p75 ^{high} cells from hPSCs). Las células son mantenidas en un número de pasajes entre 4 y 10 (Págs. 14 y 15, sección - Sustained expansion of hNCCs with original characteristics). Donde los pasajes se realizan cada semana (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation).	Someter a cultivo en suspensión las células de cresta neural en un medio químicamente definido, donde el medio comprende un factor de crecimiento de fibroblastos y un factor de crecimiento epidérmico (Pág. 694. Sección - (A) Proliferation of sorted NC cells in conventional attaching culture). Donde el tiempo es mayor a 30 días (Pág. 694, sección - (B) Schwann cells specification with hPSC-derived NC cells).
en donde el medio comprende:	En donde el medio comprende (Pág. 5, sección – Culture media and reagents).	No menciona
(a) el inhibidor de GSK3β	el inhibidor de GSK3β, el cual es CHIR99021 (Pág. 5, sección – Culture media and reagents).	
en donde el medio comprende bFGF con una concentración de 10 a 200 ng/mL.	Y en donde el medio comprende bFGF con una concentración de 20 ng/mL. (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation).	El medio es suplementado con FGF2 a 10 ng/ml (Pág. 694, sección - (B) Schwann cells specification with hPSC-derived NC cells).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para producir células de la cresta neural y



Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

mantener su multipotencia, que comprende: obtener células de la cresta neural a partir de células hPSCs, donde se indica que las células pueden ser obtenidas por la inducción de la diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) (Pág. 1, Abstract; pág. 4, sección – Cell lines, Págs. 6 y 7, sección - Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección - Derivation of p75^{high} cells from hPSCs). Donde las células de cresta neural son cultivadas en un medio de cultivo basal químicamente definido o más de un medio, donde el medio comprende un inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos, siendo el inhibidor de GSK3 β CHIR99021 en una concentración de 1 μ M y el medio comprende bFGF con 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 p75^{high} cells from hPSCs). Las células son crecidas durante entre 4 y 10 pasajes (Pág. 5, sección – Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75^{high} cells from hPSCs; Págs. 14 y 15, sección - Sustained expansion of hNCCs with original characteristics). En donde además se usa un inhibidor de TGF β que es SB431542 en una concentración de 10 μ M (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75^{high} cells from hPSCs). Donde el medio fue cambiado cada tres días y los pasajes se realizaron cada semana (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D2, consiste en que el tiempo de cultivo de las células es 35 días o más.

No hay evidencia de que el incluir específicamente 35 días o más de cultivo de células proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto un método para producir células de la cresta neural y mantener y/o extender su multipotencia en un medio químicamente definido y que comprendía un inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75^{high} cells from hPSCs).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D2 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, un método para producir células de la cresta neural y mantener y/o extender su multipotencia con un tiempo de cultivo mayor a 35 días ya está divulgado en D3, que se refiere a un método para producir células de la cresta neural a partir de células hiPSCs en un medio de cultivo químicamente definido y en suspensión, donde la obtención de células de cresta neural puede tomar un tiempo aproximado de 30 días y posteriormente, se pueden seleccionar las células de cresta neural obtenidas mediante citometría de flujo y expandirlas o proliferarse en un cultivo en suspensión usando un medio de cultivo comprendiendo un factor de crecimiento de fibroblastos FGF2 en una concentración de 20 ng/ml y un factor de crecimiento epidermal EGF a una concentración de 10 ng/ml, cambiando dicho medio cada 2 a 3 días y realizar un pasaje cada 7 a 8 días (Pág. 694, sección - (A) Proliferation of sorted NC cells in conventional attaching culture). Donde las células de cresta neural seleccionadas por citometría se dejan un tiempo mayor a 30 días en un medio de cultivo químicamente definido, el cual es suplementado con FGF2 a 10 ng/ml y EGF a 10 ng/ml, y teniendo en cuenta que el tiempo de mantenimiento depende de la línea hPSC usada, siendo un periodo promedio de aproximadamente 60 días (Pág. 694, sección - (B) Schwann cells specification with hPSC-derived NC cells).

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un cultivo de 30 días o más como sugiere D3 en el método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 17 (Radicado NC2023/0009159 del 10 de julio de 2023) 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	D3
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, melanocitos, células de la córnea, células osteogénicas, células condrogénicas, células adipogénicas o células troncales mesenquimáticas que comprende: (Págs. 6 a 8, secciones - Differentiation of hPSC-derived hNCCs y Differentiation of hNCC-derived hMSCs).	Un método de producción de células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células pigmentarias, células del estroma mesenquimal, donde el método comprende (Pág. 689, sección - Derivation and isolation of NC cells from hESCs; Págs. 694 a 696, sección - Differentiation of hPSC-derived NC cells).
(i) someter a cultivo por suspensión a las células de la cresta neural, obtenidas por inducción de la diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) en las células de la cresta neural, por un periodo de 35 días o más en un medio que comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), en donde el medio comprende:	Cultivar células de la cresta neural obtenidas a partir de células hiPSC en un medio de cultivo que comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos por un periodo que involucra entre 4 y 10 pasajes (Pág. 5, sección – Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75 ^{high} cells from hPSCs; Págs. 14 y 15, sección - Sustained expansion of hNCCs with original characteristics). Donde las células fueron cultivadas por un periodo de tres semanas para células neurales, por dos semanas para diferenciación osteogénica, por 16 días para diferenciación condrogénica, por 14 días para células troncales mesenquimáticas, por 3 semanas para diferenciación adipogénica, 7 días para diferenciación de melanocitos, 8 días para células de la córnea (Págs. 6 a 8, secciones - Differentiation of hPSC-derived hNCCs y Differentiation of hNCC-derived hMSCs).	Someter a cultivo en suspensión las células de cresta neural en un medio químicamente definido, donde el medio comprende un factor de crecimiento de fibroblastos y un factor de crecimiento epidérmico (Pág. 694, sección - (A) Proliferation of sorted NC cells in conventional attaching culture). Donde el tiempo es mayor a 30 días (Pág. 694, sección - (B) Schwann cells specification with hPSC-derived NC cells). Donde las células se someten a cultivo en un medio químicamente definido para diferenciar células neuronales periféricas por dos semanas, para células Schwann por un tiempo mayor a 30 días, células troncales mesenquimales por 2 a 4 semanas, para diferenciación adipogénica por un tiempo mayor a tres semanas, para diferenciación condrogénica por un tiempo mayor a cuatro semanas y para diferenciación osteogénica por un tiempo entre tres y cuatro semanas (Págs. 694 y 695,



Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

		sección - Differentiation of hPSC-derived NC cells).
(a) el inhibidor de GSK3β	Donde las células de cresta neural son cultivadas en suspensión en un medio de cultivo basal químicamente definido o más de un medio, donde el medio 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 p75 ^{high} cells from hPSCs).	No menciona
en donde el medio comprende bFGF con una concentración de 10 a 200 ng/mL; y	En donde el medio comprende bFGF con una concentración de 20 ng/mL. (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation).	El medio es suplementado con FGF2 a 10ng/ml (Pág. 694, sección - (B) Schwann cells specification with hPSC-derived NC cells).
(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;	Se diferencian células de la cresta neural obtenidas desde hiPSC en células nerviosas, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células mesenquimáticas (Págs. 6 a 8, secciones - Differentiation of hPSC-derived hNCCs y Differentiation of hNCC-derived hMSCs).	Las células de la cresta neural se diferencian en células nerviosas, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células mesenquimáticas (Págs. 694 y 695, sección - Differentiation of hPSC-derived NC cells).
en donde las células de la cresta neural no son obtenidas por la manipulación de embriones humanos.	Donde las células de cresta neural son obtenidas a partir de hPSCs (Págs. 6 y 7, sección - Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección - Derivation of p75 ^{high} cells from hPSCs).	Las células de la cresta neural son obtenidas a partir de hiPSC (Fig. 3).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 17, ya que divulga un método para producir células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células pigmentarias a partir de células de la cresta neural obtenidas a partir de células hPSCs (Pág. 1, Abstract; pág. 4, sección – Cell lines, Págs. 6 y 7, sección - Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección - Derivation of p75^{high} cells from hPSCs). Donde las células de cresta neural son cultivadas en un medio de cultivo basal químicamente definido o más de un medio, donde el medio comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos, siendo el inhibidor de GSK3β CHIR99021 en una concentración de 1μM y el medio comprende bFGF con 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 p75^{high} cells from hPSCs). Las células son crecidas durante entre 4 y 10 pasajes (Pág. 5, sección – Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75^{high} cells from hPSCs; Págs. 14 y 15, sección - Sustained expansion of hNCCs with original characteristics). En donde además se usa un inhibidor de TGFβ que es SB431542 en una concentración de 10 μM (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75^{high} cells from hPSCs). Donde el medio fue cambiado cada tres días y los pasajes se realizaron cada semana (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation). Donde las células fueron cultivadas por un periodo de tres semanas para células neurales, por dos



Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

semanas para diferenciación osteogénica, por 16 días para diferenciación condrogénica, por 14 días para células troncales mesenquimáticas, por 3 semanas para diferenciación adipogénica, 7 días para diferenciación de melanocitos, 8 días para células de la córnea (Págs. 6 a 8, secciones - Differentiation of hPSC-derived hNCCs y Differentiation of hNCC-derived hMSCs).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 17 y el método divulgado en D2, consiste en que el tiempo de cultivo de las células es 35 días o más.

No hay evidencia de que el incluir específicamente 35 días o más de cultivo de células proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto un método para producir células de la cresta neural y mantener y/o extender su multipotencia en un medio químicamente definido y que comprendía un inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), y donde dichas células se diferencian en neuronas periféricas, células gliales, células del endotelio de la córnea y melanocitos ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75^{high} cells from hPSCs, 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; Figs. 6 a 8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D2 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, un método para producir células de la cresta neural y mantener y/o extender su multipotencia, las cuales se diferencian en neuronas periféricas, células gliales, células del endotelio de la córnea y melanocitos en un tiempo de cultivo mayor a 35 días ya está divulgado en D3, que se refiere a un método para producir células de la cresta neural a partir de células hiPSCs en un medio de cultivo químicamente definido y en suspensión, donde la obtención de células de cresta neural puede tomar un tiempo aproximado de 30 días y posteriormente, se pueden seleccionar las células de cresta neural obtenidas mediante citometría de flujo y expandirlas o proliferarse en un cultivo en suspensión usando un medio de cultivo comprendiendo un factor de crecimiento de fibroblastos FGF2 en una concentración de 20 ng/ml y un factor de crecimiento epidermal EGF a una concentración de 10 ng/ml, cambiando dicho medio cada 2 a 3 días y realizar un pasaje cada 7 a 8 días (Pág. 694, sección - (A) Proliferation of sorted NC cells in conventional attaching culture). Donde las células de cresta neural seleccionadas por citometría se dejan un tiempo mayor a 30 días en un medio de cultivo químicamente definido, el cual es suplementado con FGF2 a 10 ng/ml y EGF a 10 ng/ml, y teniendo en cuenta que el tiempo de mantenimiento depende de la línea hPSC usada, siendo un periodo promedio de aproximadamente 60 días (Pág. 694, sección - (B) Schwann cells specification with hPSC-derived NC cells). Donde las células se someten a cultivo en un medio químicamente definido para diferenciar células neuronales periféricas por dos semanas, para células Schwann por un tiempo mayor a 30 días, células troncales mesenquimales por 2 a 4 semanas, para diferenciación adipogénica por un tiempo mayor a tres semanas, para diferenciación condrogénica por un tiempo mayor a cuatro semanas y para diferenciación osteogénica por un tiempo entre tres y cuatro semanas (Págs. 694 y 695, sección - Differentiation of hPSC-derived NC cells).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un cultivo de 30 días o más como sugiere D3 en el método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 17. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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. PloS one.	10 a 16	Novedad
		1 a 9 y 17	Nivel inventivo
D3	Lee, G., et al. Nature protocols.	1 a 9 y 17	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

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: *“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 (...)*

(...) 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 µM”, asociada con la definición de la concentración del inhibidor de GSK3β 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 GSK3β 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 GSK3β 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.



Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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 (...)

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 (...)

(...) 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 (...)

(...) 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 respuesta a los argumentos del solicitante, esta oficina indica que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2023/0009159 del 10 de julio de 2023 presenta objeciones de claridad como se indica en el numeral 4.1 del presente oficio. Particularmente y contrario a lo afirmado por el solicitante, la expresión “*exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M*” es un resultado a alcanzar, puesto que comprendería todas las alternativas de concentraciones de inhibidores GSK3 β que permitan alcanzar el efecto esperado. Puesto que el inhibidor de GSK3 β y su concentración son condiciones técnicas esenciales del método y características técnicas esenciales del medio de cultivo, se espera que las mismas sean mencionadas en la reivindicación independiente. Así mismo, en contraste con lo manifestado por el solicitante, la concentración del inhibidor de GSK3 β sí es una característica técnica esencial del método reclamado, puesto que la etapa donde se someten las células del cultivo debería indicar cuál es el medio particular en el que se cultivan las células. Además, en la descripción se muestra cuál es el inhibidor y cuál es el rango de concentraciones del mismo que se colocan en el medio de cultivo para realizar la proliferación de las células de la cresta neural. Adicionalmente, se le aclara al solicitante que los resultados a alcanzar no son características técnicas de la materia reclamada y por esta razón no son tenidas en cuenta en el análisis de patentabilidad.

El solicitante adiciona 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*

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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 (...)

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 TGFβ, 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 (TGFβ) 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 TGFβ 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 (...)

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 GSK3β 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 (...)

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. (...)

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 (...)

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

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

reivindicado se define como que comprende dichas células. En vista de todo lo anterior, se solicita muy amablemente se retire cualquier objeción al respecto (...)

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 (...)

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".

Se aclara que el incluir en la reivindicación independiente que el medio de cultivo en el método comprende "(a) el inhibidor de GSK3 β con una concentración que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 2 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 ; o (b) CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M; o (c) CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior" son características opcionales que impiden determinar el alcance de la materia reclamada y si ya se conoce cuál es el inhibidor de GSK3 β y sus concentraciones, estas deberían ser mencionadas claramente y no dejarlas como opcionales. Adicionalmente, en el capítulo descriptivo se indica que el inhibidor de GSK3 β es CHIR99021 en una concentración en el rango entre 1 a 5 μ M, o es CP21R7 en una concentración de 0.1, 0.5 o 1 μ M. De esta forma, los únicos dos inhibidores de GSK3 β que deberían estar incluidos en la materia reclamada son CHIR99021 y CP21R7 en el rango de las concentraciones 1 a 5 μ M y 0.1 a 1 μ M respectivamente. En esta misma dirección, la reivindicación 5 menciona "El método de producción de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde, en el medio que comprende (a), el inhibidor de GSK3 β es CHIR99021, CP21R7, CHIR98014, LY2090314, kenpaullona, AR-AO144-18, TDZD-8, SB216763, BIO, TWS-119, o SB415286", pero en la reivindicación 1 de la cual depende, se indica que el inhibidor de GSK3 β es CHIR99021 o CP21R7, lo cual concuerda con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Por tanto, no habría razón para mencionar otros inhibidores diferentes a los mencionados en la reivindicación independiente.

Además, en el método no se especifica claramente el tiempo de cultivo puesto que menciona "35 días o más", pero no están probados periodos superiores a 85 días de cultivo de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Respecto a las actuales reivindicaciones 1 y 9 debe mencionarse que carecen de concisión, puesto que la materia reclamada es la misma, ya que en la reivindicación 1 no se mencionan las condiciones técnicas esenciales de cómo se obtienen las células de la cresta neural, en tanto, la materia reclamada en ambas reivindicaciones es un método de producción y expansión de células de cresta neural obtenidas de hiPSC en un medio que comprende inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos. Por tanto, no es posible evidenciar la diferencia entre las dos reivindicaciones.

Por otra parte, respecto a la inclusión de las células de la cresta neural como componente del medio de cultivo reclamado en la reivindicación 10, debe mencionarse que no es claro cómo células de la cresta neural forman parte de las características técnicas esenciales

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

del medio, puesto que si es un medio para el cultivo de células de cresta neural debería comprender solamente los componentes que permiten dicha proliferación, producción o expansión celular, pero no las células, puesto que las células se deben poner en contacto con dicho medio como se expone en el capítulo descriptivo.

Finalmente, la reivindicación 17 no es clara porque no se entiende si para la diferenciación de las células de la cresta neural se someten las células al medio de cultivo por un periodo de 35 días o más, o si este paso solo es para la expansión de las células, en todo caso, las condiciones técnicas esenciales de la etapa (ii) no se encuentran descritas en la reivindicación y si se está reclamando un método para la producción de células nerviosas, células gliales, células del estroma mesenquimal, células óseas, condrocitos, células corneales o células pigmentarias debería contener las condiciones técnicas esenciales de cada una de las etapas del método.

Argumentos frente a las objeciones por novedad

El solicitante argumenta que: *“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 (sic) para limitar el alcance de la invención. (...)

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. En 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. (...)

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2023/0009159 el 10 de julio de 2023, permite superar algunas objeciones por novedad, pero aún presentan algunas como se indica en el numeral 6.1 del presente oficio. Particularmente, el medio de cultivo reclamado en la reivindicación 10 ya estaba divulgado en el documento D2, donde se menciona un medio de cultivo basal químicamente definido, donde el medio 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 p75^{high} cells from hPSCs).

Adicionalmente, pese a que las reivindicaciones 1 a 9 y 17 superan las objeciones por novedad, carecen de nivel inventivo como se indica en el numeral 6.2 del presente oficio. En primer lugar, la diferencia entre el método divulgado en D2 y el objeto de la reivindicación 1 o 17 de la solicitud es que el cultivo de las células es en un periodo de 35 días o más. Sin embargo, contrario a lo argumentado por el solicitante, el documento D2 sí divulga un método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia, que comprende: someter las células de cresta neural en un medio de cultivo basal químicamente definido o más de un medio, donde el medio comprende un inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos durante un número de pasajes entre 4 y 10 (Pág. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75^{high} cells from hPSCs; Págs. 14 y 15, sección - Sustained expansion of hNCCs with original characteristics). Pero además menciona que los pasajes se realizan cada semana (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation).

No obstante, D3 ya divulga un método para producir células de la cresta neural a partir de células hiPSCs en un medio de cultivo químicamente definido y en suspensión, donde la obtención de células de cresta neural puede tomar un tiempo aproximado de 30 días y posteriormente, se pueden seleccionar las células de cresta neural obtenidas mediante citometría de flujo y expandirlas o proliferarse en un cultivo en suspensión, usando un medio de cultivo comprendiendo un factor de crecimiento de fibroblastos FGF2 en una concentración de 20 ng/ml y un factor de crecimiento epidermal EGF a una concentración de 10 ng/ml, cambiando dicho medio cada 2 a 3 días y realizar un pasaje cada 7 a 8 días (Pág. 694, sección - (A) Proliferation of sorted NC cells in conventional attaching culture). En tanto, que las células de cresta neural seleccionadas por citometría se dejan un tiempo mayor a 30 días en un medio de cultivo químicamente definido, el cual es suplementado con FGF2 a 10 ng/ml y EGF a 10 ng/ml, y teniendo en cuenta que el tiempo de mantenimiento depende de la línea hPSC usada, siendo un periodo promedio de aproximadamente 60 días (Pág. 694, sección - (B) Schwann cells specification with hPSC-derived NC cells). Además, D3 también se refiere al uso del inhibidor de TGF β SB431542 en el medio (denominado “protocolo NSB”) (Pág. 688, Sección Human

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

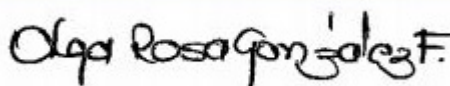
embryonic stem cells and neural crest differentiation). Por tanto, a la luz de las enseñanzas de los documentos D2 y D3, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a cultivar las células de la cresta neural por un periodo superior a 30 días para poder llegar al método de la solicitud.

D2 y D3 también divulgan un método de diferenciación de células de la cresta neural obtenidas a partir de células hIPSCs en neuronas periféricas, células estromales mesenquimáticas células gliales, células del endotelio de la córnea y melanocitos (iPSC). Por tanto, la reivindicación 17 también carece de nivel inventivo.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0007772		1°		2°		3°	X	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 17					
Palabras clave utilizadas				Neural crest cells, obtaining method, culture medium, hPSC, cell differentiation, induction, GSK3β inhibitor, basic fibroblast growth factor, CHIR99021, CP21R7, SB431542, TGβ-1 inhibitor, multipotency, nerve cells, glial cells, mesenchymal stomal cells, bone cells, chondrocytes, corneal cells, pigmentary cells, SOX10, 35 days, cell expansion-					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 5/079, C12N 5/071, C12N 5/0735, C12N 5/10				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado (2)		
ISA/ EPO	WO2016194522A1	08/12/2016	-	-			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		
US2008213230AA	04/09/2008	-	-			A			



Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

	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
	US2011135696AA	09/06/2011	-	-	A
	WO10140698A1	09/12/2010	-	-	A
	US2014248696AA	04/09/2014	-	-	A
	US2008014638AA	17/01/2008	-	-	A
	CN105483080A	13/04/2016	-	-	A
	WO15180636A1	03/12/2015	-	-	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
	Lee, G., <i>et al.</i>	04/2010	1 a 9 y 17	Pág. 694 y 695, sección - (A) Proliferation of sorted NC cells in conventional attaching culture, (B) Schwann cells specification with hPSC-derived NC cells, Differentiation of hPSC-derived NC cells	Y
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	10 a 16 1 a 9 y 17	Págs. 5, sección – Culture media and reagents, Págs. 6 y 7, sección – Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección – Derivation of p75 ^{high} cells from hPSCs; Págs. 17 – 19, secciones - Derivation of peripheral neurons,	X Y

Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

				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, Figs. 6 a 8.	
	Chimge, N. O., & Bayarsaihan, D.	15/03/2010	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US20060236415A1	19/10/2006	-	-	A
	WO2012091978A3	11/10/2012	-	-	A
	US20120219535A1	30/08/2012	-	-	A
	WO2011144901A1	24/11/2011	-	-	A
	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://xxxxxxx.	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.				
	Lee, G., <i>et al.</i> (2010). Derivation of neural crest cells from human pluripotent stem cells. <i>Nature protocols</i> , 5(4), 688–701.				
Chimge, N. O., & Bayarsaihan, D. (2010). Generation of neural crest progenitors from human embryonic stem cells. <i>Journal of experimental zoology. Part B, Molecular and developmental evolution</i> , 314(2), 95–103.					
(2) Categorías de documentos citados					



Oficio N° 15374 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (10/09/2023)	

