

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0007772

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

Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Fecha de solicitud: 25 de junio de 2020

RESPUESTA AL TERCER 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 **15374** notificado el 25 de septiembre de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **11** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se han eliminado las antiguas reivindicaciones 5, 6, 9, 14, 15 y 17;
- se ha reemplazado en la actual reivindicación 1 la expresión “*por un período de 35 días o más*” por “*por un período de 35 a 63 días*”. Esta modificación encuentra soporte en el párrafo [0052] de la descripción. Adicionalmente, se ha eliminado el punto (a) del paso (2); y
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA CLARIDAD O CONCISIÓN DE LAS REIVINDICACIONES

- La persona examinadora ha considerado que las antiguas reivindicaciones 1, 9, 10 y 17 no son claras porque no mencionan la concentración del inhibidor de GSK3 β sino que se refieren a la siguiente expresión, que se considera un resultado a lograr: *“que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración superior a 1 μ M e inferior a 5 μ M”*. Adicionalmente, la persona examinadora estima que el conector “o” entre los incisos (b) y (c) en estas reivindicaciones hace que las características sean opcionales y no limita el alcance del objeto reivindicado. De manera similar, según la persona examinadora, la expresión “o más” en las antiguas reivindicaciones 1, 9, 10 y 17 es inexacta y, como impide establecer el alcance de la materia reclamada, la persona examinadora sugiere recitar el rango de días divulgado en la descripción.

En respuesta, deseo señalar que las antiguas reivindicaciones 9 y 17 han sido eliminadas. La expresión *“que exhibe un efecto equivalente al exhibido por CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M”* objetada se ha eliminado de las antiguas reivindicaciones 1 y 10 (actuales reivindicaciones 1 y 7).

De forma similar, llamo respetuosamente la atención de la persona examinadora al capítulo reivindicatorio modificado, en donde la expresión *“por un período de 35 días o más”* se ha reemplazado por la expresión *“por un período de 35 a 63 días”*. El solicitante prefiere *“63 días”* basado en la divulgación del párrafo [0056] en lugar de *“121 días”* divulgada en el párrafo [0075].

Respecto al conector “o” entre los incisos (b) y (c), disiento respetuosamente de la persona examinadora, porque este conector es claro al referirse a opciones paralelas de acuerdo con la guía para examen de solicitudes de patente, que inscribe que:

“Las generalizaciones podrían ser realizadas (...) por medio de opciones paralelas conectándolas por medio de las palabras “o” o “y”, entre lo cual al

*menos una opción debe ser escogida. Ejemplo: "Características A, B, C o D"*¹

(Título 2.6.7.1)

Por estas razones, considero respetuosamente que estas objeciones son superadas.

- La persona examinadora afirma que las antiguas reivindicaciones 1 y 9 no son concisa, porque reivindican el mismo objeto. En respuesta, deseo señalar que la antigua reivindicación 9 ha sido eliminada. Así, se entiende que esta objeción ha sido superada.
- De acuerdo con la persona examinadora, la antigua reivindicación 10 no es clara, porque las células de la cresta neural se recitan como un componente del medio; sin embargo, según la persona examinadora, las células no pueden ser componentes de un medio. En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la persona examinadora al capítulo reivindicatorio modificado, en donde la antigua reivindicación 10 (actual reivindicación 7) ahora no menciona las células de la cresta neural como componentes del medio de la reivindicación.
- La persona examinadora considera que las antiguas reivindicaciones 5 y 14 no son claras porque cubren un grupo más amplio de inhibidores de GSK3 β que la reivindicación independiente, es decir, mientras que la reivindicación independiente incluye CHIR99021 o CP21R7, las reivindicaciones 5 y 14 recitan CHIR99021, CP21R7, CHIR98014, LY2090314, kenpaullona, AR-AO144-18, TDZD-8, SB216763, BIO, TWS-119 o SB415286. Llamo respetuosamente la atención de la persona examinadora al capítulo reivindicatorio modificado, en donde las antiguas reivindicaciones 5 y 14 han sido eliminadas. Por lo tanto, considero respetuosamente que esta objeción ha sido superada.
- La persona examinadora afirma que la antigua reivindicación 17 no es clara porque no recoge las condiciones técnicas del paso (ii) de diferenciación de las células de la cresta neural obtenidas en el paso (i). Deseo señalar que esta reivindicación ha sido eliminada y, por lo tanto, se entiende que esta objeción es superada.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio Delegatura para la Propiedad Industrial Dirección de Nuevas Creaciones. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Bogotá D. C., Colombia Enero 2014

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

La persona examinadora determinó los siguientes documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente solicitud:

D2, referido al documento Fukuta, M., et al. *PloS one*, titulado “*Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media*” y publicado el 2 de diciembre de 2014 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 diferenciación en neuronas periféricas, células gliales, células del endotelio de la córnea y melanocitos (Abstract).

D3, referido al documento Lee, G., et al. *Nature protocols*, titulado “*Derivation of neural crest cells from human pluripotent stem cells*” y publicado en abril de 2010 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).

IV. EN CUANTO A LA NOVEDAD

La persona examinadora sostiene que las antiguas reivindicaciones 10 a 16, que están dirigidas al medio, carecen de novedad respecto a D2.

Sin embargo, como se analiza en detalle en la sección de nivel inventivo más adelante en el presente memorial, D2 no dice nada sobre el cultivo de células de la cresta neural (NCC) en presencia de (a) CHIR99021 con una concentración de 2 μM o superior e inferior a 5 μM o de (b) CP21R7 con una concentración de 0,5 μM o superior y 1 μM o inferior.

Así las cosas, D2 no enseña un método que tenga todas y cada una de las etapas y condiciones expresadas en las actuales reivindicaciones. En este sentido, considero importante resaltar que la Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es

idéntica a lo revelado en el estado de la técnica². Así mismo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina 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.

Por lo tanto, las actuales reivindicaciones 7 a 11 son novedosas a la luz de D2.

V. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

- Nivel inventivo— Antiguas Reivindicaciones 1 a 9

En la opinión de la persona examinadora, las antiguas reivindicaciones 1 a 9 carecen de nivel inventivo a la luz de D2 y D3.

La persona examinadora afirma que, dado que D2 describe el cultivo de células de la cresta neural con el mismo medio de composición que la presente invención, la única diferencia entre D2 y la presente invención es “35 días o más”. La persona examinadora también argumenta que la diferencia antes descrita se enseña en D3 y, por lo tanto, el nivel inventivo no puede ser reconocido con respecto a la diferencia.

Sin embargo, el hallazgo de la persona examinadora sobre las diferencias entre la presente invención y D2 es incorrecto y su enfoque de solución al problema es inadecuado porque D2 no se refiere el cultivo de células de la cresta neural en presencia de (a) CHIR99021 con una concentración de 2 μM o superior e inferior a 5 μM o de (b) CP21R7 con una concentración de 0,5 μM o superior y 1 μM o inferior. A partir de D2 no se prevé que dicha condición de cultivo pueda permitir que las células de la cresta neural proliferen manteniendo su multipotencia durante un período de 35 a 63 días. D3 no menciona los inhibidores de GSK3 β y no puede subsanar la falta de enseñanza en D2.

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.

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>

En concreto, entre los procesos de cultivo descritos en D2, destacan los procesos que podrían corresponder al paso de cultivo células de la cresta neural de CL1 (2) (cultivo en suspensión de las células de la cresta neural durante un periodo de 35 a 63 días en un medio que comprende un inhibidor de GSK3 β y un bFGF) son los siguientes Proceso 1 y Proceso 2.

Proceso 1: diferenciación de hNCC derivadas de hPSC, diferenciación neuronal periférica
(páginas 6-7)

Las hNCC clasificadas se cultivaron en CDM suplementado con SB 10 μ M y CHIR 1 μ M como una esfera utilizando la técnica de gota colgante (16104 células por esfera) como se describió anteriormente [25]. Veinticuatro horas después del cultivo de la gota colgante, las esferas se sembraron en placas recubiertas con poliornitina/laminina/fibronectina (PO/Lam/FN) en DMEM/F12 (Invitrogen) suplementadas con 1 suplemento de N2. (GIBCO), 1 x GlutaMAX (Invitrogen), 20 ng/ml de FGF2 y 20 ng/ml de EGF. Estas células se cultivaron durante dos días en estas condiciones y luego el medio se reemplazó con DMEM/F12 suplementado con 1 x suplemento de N2, 1 x GlutaMAX y 10 ng/ml de BDNF (R&D), GDNF (R&D), NT-3 (I+D) y NGF (I+D). El medio se cambió cada 3 días y los pases se realizaron cada semana [26]. La diferenciación se confirmó mediante inmunotinción para periferina, Tuj-1 y GFAP 3 semanas después de la inducción.

Proceso 2: Derivación de células p75^{high} a partir de hPSC (página 8)

Luego se inició la inducción de hNCC sustituyendo CDM suplementado con productos químicos (Figura 1A). Las células migraron gradualmente de las colonias y proliferaron durante la inducción (Figura 1B). Las células se recolectaron después de 7 días de ser inducidas y posteriormente se clasificaron según la expresión de p75 (Figura 1C).

Sin embargo, la concentración de CHIR en el Proceso 1 es 1 μ M. Dado que la diferenciación en neuronas se induce 3 días después del inicio del cultivo y la diferenciación se confirma 3 semanas después de la inducción, el período máximo de cultivo es de 24 días.

El período de cultivo para el Proceso 2 es de 7 días.

La figura 1C evaluó la eficiencia de la inducción de NCC a concentraciones de CHIR de 0, 0.1, 0.5, 1, 5 y 10 μM , pero no se probó ninguna concentración “2 μM o superior e inferior a 5 μM ”.

Además, D2 describe que “los resultados obtenidos revelaron que CHIR indujo con éxito células p75high de una manera dependiente de la dosis hasta 1 μM , mientras que concentraciones más altas de CHIR inhibieron notablemente la producción de células p75high (Figura 1C)” (página 12, líneas 7 a 10) y por lo tanto desaconsejar el uso de CHIR en concentraciones superiores a 1 μM .

En consecuencia, D2 no ofrece ninguna sugerencia para cultivar NCC en presencia de (a) CHIR99021 con una concentración de 2 μM o superior e inferior a 5 μM o de (b) CP21R7 con una concentración de 0,5 μM o superior y 1 μM o más bajo, y aún más enseña a no adoptar tales condiciones de cultivo.

Los presentes inventores descubrieron por primera vez que las NCC se pueden cultivar con su multipotencia durante al menos 63 días con CHIR en el rango de concentración específico reivindicado (ver párrafo 0052). Este efecto técnico es inesperado en D2, que solo describe el cultivo durante un máximo de 24 días (incluidos 21 días de período de inducción de diferenciación), así como en D3, que no menciona los inhibidores de GSK3 β .

- Nivel inventivo – Antigua Reivindicación 17

La antigua reivindicación 17 ha sido eliminada; así, considero respetuosamente que esta objeción es superada.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, pido

amablemente un nuevo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **11** reivindicaciones.
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25837-0841-0001-7

KAM\KAM\ID-310353\WPC25837

No. M-2024-310353\KAM