

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

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 8 de mayo de 2024 bajo el número NC2024/0005944, 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 a 63 días 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)CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M; o (b)CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior; y en donde el medio comprende bFGF con una concentración de 10 a 200 ng/mL.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2024/0005944 presentado el 8 de mayo de 2024.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona *"un inhibidor de GSK3 β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), en donde el medio comprende: (a) CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M; o (b) CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior; y en donde el medio comprende bFGF con una concentración de 10 a 200 ng/mL"*, por lo tanto, no se define el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), asimismo, relaciona concentraciones en los componentes del medio que no tienen sustento, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar cuál es el factor de crecimiento básico de fibroblastos y hacer alusión únicamente a las concentraciones de los componentes que tienen sustento en la descripción.

La reivindicación 2 no es clara y carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de un método con un medio que comprenda cualquier inhibidor de TGF β . Además, la concentración de dicho inhibidor es una característica técnica esencial del medio en el cual se crecen las células del método y, por tanto, debería estar incluida en la reivindicación independiente 1. Se sugiere mencionar cuál es el inhibidor de TGF β de acuerdo con lo divulgado en la descripción e incluir la concentración del inhibidor de TGF β en la reivindicación independiente.

La reivindicación 4 no es clara y carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de un método con un medio que comprenda cualquier factor de crecimiento epidérmico. Además, la concentración de dicho factor de crecimiento epidérmico la cual es una característica técnica esencial del medio en el cual crecen las células del método y, por tanto, debería estar incluida en la reivindicación independiente 1. Se sugiere mencionar cuál es el factor de crecimiento epidérmico e incluir la concentración del mismo la reivindicación independiente.

La reivindicación 5 no es clara y carece de sustento porque menciona *"en donde el inhibidor de TGF β es SB431542, A83-01, LDN193189, Wnt3a/BIO, BMP4, GW788388, SM16, IN1130, GW6604, o SB505124"*, pero únicamente se evidencia el desarrollo de un método con un medio que comprende SB431542 y no otros inhibidores TGF β de los mencionados. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 6 menciona *"las células de la cresta neural se subcultivan cada 5 a 8 días después de la inoculación"*, la cuál es una condición técnica esencial del método y que debería ser incluida en la reivindicación independiente 1. Se sugiere incluir dicha característica en la reivindicación independiente.

La reivindicación 7 no es clara y carece de sustento porque menciona *"Un medio para producir y proliferar células de la cresta neural por un periodo de 35 a 63 días"*, lo cual no

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

corresponde a características técnicas esenciales del medio. Además, no define claramente todos los componentes del medio y relaciona concentraciones de los componentes que no tienen sustento, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar la referencia a *“para producir y proliferar células de la cresta neural por un periodo de 35 a 63 días”* y caracterizar el medio por los componentes y concentraciones según lo sustentado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 8 y 10 mencionan características técnicas esenciales del medio de cultivo que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir dichas características en la reivindicación independiente de medio.

Las reivindicaciones 3 y 9 no son claras porque mencionan *“medio químicamente definido”* lo cual no es claro. Se sugiere eliminar dicha expresión y definir claramente el medio por lo componentes y sus concentraciones de acuerdo con la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 11 carece de sustento porque menciona *“en donde el inhibidor de TGFβ es SB431542, A83-01, LDN193189, Wnt3a/BIO, BMP4, GW788388, SM16, IN-1130, GW6604 o SB505124”*, pero no se evidencia en la descripción el desarrollo de medios de cultivo con un inhibidor TGFβ diferente a SB431542. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características técnicas esenciales de la invención que se desea proteger.

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

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no es clara ni suficiente porque un medio de cultivo que comprenda cualquier inhibidor TGFβ o que puede ser SB431542, A83-01, LDN193189, Wnt3a/BIO, BMP4, GW788388, SM16, IN-1130, GW6604 o SB505124 da lugar a un sinnúmero de medios de cultivo que no son evaluados por el solicitante. Además, no podría extrapolarse los efectos técnicos a cualquier medio de cultivo ni a cualquier método con estas características.

La descripción no es suficiente porque menciona un método para producir o cultivar células de la cresta neural y mantener o extender su multipotencia donde el medio de cultivo CHIR99021 con una concentración de 2 μM o superior e inferior a 5 μM, o CP21R7 con una concentración de 0,5 μM o superior y 1 μM o inferior; y en donde el medio comprende bFGF con una concentración de 10 a 200 ng/ml, pero no todas las concentraciones permiten mantener o extender la multipotencia de las células de cresta neural. Por tanto, una persona capacitada tendría una carga excesiva de ensayo y error

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

para llegar al método reclamado y no podrían extrapolarse los efectos técnicos a cualquier método.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

4.3. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención, se indica que estos deberán ser elaborados siguiendo las reglas del dibujo técnico con trazos de color negro, numerados individual y consecutivamente y que deben contener números de referencia para designar cada una de las piezas.

Las figuras no son claras porque no se diferencia cual es la curva de cada una de las concentraciones porque las convenciones son similares. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

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
D4	JPWO2016104574	“Preventive and therapeutic agents for heterotopic ossification and screening methods thereof”	9 de noviembre de 2017

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

D4² divulga un método para la expansión de células de la cresta de neural en un medio basal químicamente definido que comprende un inhibidor de GSK3β y (Reivs. 16 a 20, Ej.2).

6. Examen de Patentabilidad

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>
²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056150587/publication/JPWO2016104574A1?q=pn%3DJPWO2016104574A1>

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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. 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 NC2024/0005944 del 8 de mayo de 2024) refiere a: “Un método para producir o cultivar células de la cresta neural y mantener o extender su multipotencia, que comprende los pasos de: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D4
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.2, sección - Introduction, Págs. 19 y 20, sección – Discussion).	Un método para expandir células de la cresta neural (Reiv. 1).
(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).	Las células de la cresta neural son preferiblemente células que son positivas para al menos un gen entre TFAP2A, SOX10, PAX3 y p75 (Descripción, líneas. 195 – 199)
(2) someter a cultivo por suspensión a las células de la cresta neural por un periodo de 35 a 63 días en un medio que comprende un inhibidor de GSK3β y un factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), en donde el medio comprende:	Cultivar 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).	Cultivar células de la cresta neural en un medio de cultivo que comprende un inhibidor TGF β el cual corresponde a SB431542, un factor de crecimiento epidermal (EGF) y un inhibidor GSK3β (Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2).



Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

(a)CHIR99021 con una concentración de 2 µM o superior e inferior a 5 µM; o (b)CP21R7 con una concentración de 0,5 µM o superior y 1 µM o inferior;	el inhibidor de GSK3β, el cual es CHIR99021 en una concentración de 1µM (Pág. 5, sección – Culture media and reagents).	El inhibidor GSK3β es CHIR99021 el cual puede estar en una concentración de 1 nM, 10 nM , 50 nM, 100 nM, 500 nM, 750 nM, 1 µM, 2 µM, 3 µM, 4 µM y 5 µM (Descripción: líneas. 269-271; Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2).
Y 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 comprende FGF2 con una concentración de 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 ng/ml, el cual es el factor de crecimiento de fibroblastos básico humano recombinante WAKO ® (Descripción: líneas 232-233, Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2).

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 mantener su multipotencia, que comprende: obtener células de la cresta neural a partir de células hPSCs, donde se indica que las células pueden son 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 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 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 manteniendo entre 4 y 10 pasajes (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 entre 35 días a 63 días y el medio comprende CHIR99021 con una concentración de 2 µM o superior e inferior a 5 µM o CP21R7 con una concentración de 0,5 µM o superior y 1 µM o inferior.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un tiempo de cultivo de 35 días a 63 días y que medio comprenda CHIR99021 con una concentración de 2 µM o superior e inferior a 5 µM o CP21R7 con una concentración de 0,5 µM o superior y 1 µM o inferior proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un método para producir células de la cresta neural y mantener y/o extender su multipotencia en un medio químicamente definido que comprende un inhibidor de GSK3β 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). Adicionalmente, no es posible atribuir un efecto técnico a un método donde las células se cultivan entre 35 a 63 días de forma continua, dado que, en



Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

la descripción se evidencia que se hacen subcultivos cada 7 días. Por otra parte, no se evidencia efecto técnico para cualquier concentración de CHIR99021 o CP21R7 en el rango señalado ni para cualquier bFGF con una concentración de 10 a 200 ng/mL. Asimismo, tampoco es posible atribuir efecto técnico al tiempo de cultivo de las células, ya que, se evidencia que el tiempo no es relevante porque incluso de 35 a 63 días el porcentaje de células positivas para la expresión de SOX10 de las células de cresta neural va disminuyendo a medida que pasan dichos días (Figs. 5A, 5B y 6).

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, el incluir un medio de cultivo que comprende CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M en un método de para producir o cultivar células de cresta neural ya está divulgado en D4 que se refiere a un método para expandir o cultivar células de la cresta neural que comprende colocar las células en un medio de cultivo que comprende un inhibidor TGF β el cual corresponde a SB431542 un factor de crecimiento epidermal (EGF) y un inhibidor GSK3 β (Reivs. 1 y 16 a 20). Donde el inhibidor GSK3 β es CHIR99021 el cual puede estar en una concentración de 1 nM, 10 nM, 50 nM, 100 nM, 500 nM, 750 nM, 1 μ M, 2 μ M, 3 μ M, 4 μ M y 5 μ M (Descripción: líneas. 269, 271). Además, el medio comprende FGF2 que corresponde al factor de crecimiento de fibroblastos básico humano recombinante (WAKO®) con una concentración de 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 ng/ml (descripción, líneas 232-233). Donde el cultivo se realiza en 10 o 20 días (Descripción: línea: 395. Donde el inhibidor TGF β es SB431542 y se coloca en una concentración en el intervalo de 1-100 ng/ml, 5-20 ng/ml, 1 ng/ml, 2 ng/ml, 3 ng/ml, 4 ng/ml, 5 ng/ml, 6 ng/ml, 7 ng/ml, 8 ng/ml, 9 ng/ml, 10 ng/ml, 11 ng/ml, 12 ng/ml, 13 ng/ml, 14 ng/ml, 15 ng/ml, 16 ng/ml, 17 ng/ml, 18 ng/ml, 19 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 50 ng/ml, 75 ng/ml, 100 ng/ml y preferiblemente es 10 ng/ml y el (Descripción: líneas 283-285). Además, la concentración de EGF en el medio de cultivo es preferentemente de 1 ng/ml a 100 ng/ml, por ejemplo 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 20 ng/ml, 30 ng/ml, 40 ng/ml. ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml, 100 ng/ml y preferiblemente es 20 ng/ml (Descripción, líneas. 230 – 231).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir distintas concentraciones del inhibidor GSK3 β CHIR99021 de 2 μ M, 3 μ M, 4 μ M y 5 μ M como lo enseña D4 en el método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, es ampliamente conocido por la persona normalmente versada en la materia los métodos para expandir o cultivar células de la cresta neural donde el tiempo de cultivo es mayor a 30 días, dado que, el tiempo de mantenimiento depende de la línea hPSC usada, siendo un periodo promedio de aproximadamente 60 días³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 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 7 (Radicado NC2024/0005944 del 8 de mayo de 2024) refiere a: *“Un medio para producir y proliferar células de la cresta neural por un periodo de 35 a 63 días que comprende (...)”*. A

³Lee, 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° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D4
Un medio para producir y proliferar células de la cresta neural que comprende	Un medio 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).	Un medio para expandir células de la cresta neural que comprende (Reiv. 1).
un inhibidor de GSK3β 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).	un inhibidor GSK3β (Reivs. 1 y 16 a 20, ej. 2).
un factor de crecimiento básico de fibroblastos (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).	FGF2 con una concentración de 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 ng/ml, el cual es el factor de crecimiento de fibroblastos básico humano recombinante WAKO® (Descripción: líneas 232-233, Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2).
en donde el medio comprende: (a) CHIR99021 con una concentración de 2 μM o superior e inferior a 5 μM; o (b) CP21R7 con una concentración de 0,5 μM o superior y 1 μM o inferior.	el inhibidor de GSK3β, el cual es CHIR99021 en una concentración de 1μM (Pág. 5, sección – Culture media and reagents).	el inhibidor GSK3β es CHIR99021 el cual puede estar en una concentración de 1 nM, 10 nM , 50 nM, 100 nM, 500 nM, 750 nM, 1 μM, 2 μM, 3 μM, 4 μM y 5 μM (Descripción: líneas. 269 271; Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7 ya que divulga un medio para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia, que es un medio de cultivo basal químicamente definido, 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



Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

fue cambiado cada tres días y los pasajes se realizaron cada semana manteniendo entre 4 y 10 pasajes (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7y el medio divulgado en D2, consiste en que el medio de la solicitud comprende CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M o CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior.

No hay evidencia de que el incluir específicamente CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M o CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior proporcione un medio con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un medio para producir células de la cresta neural y mantener y/o extender su multipotencia el cual es un medio químicamente definido y que comprende 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). Adicionalmente, no es posible atribuir un efecto técnico a un medio CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M o CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior, puesto que, no se evidencia efecto técnico para cualquier concentración de CHIR99021 o CP21R7 en el rango señalado ni para cualquier bFGF con una concentración de 10 a 200 ng/mL.

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

Sin embargo, el incluir CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M en un medio de para producir o cultivar células de cresta neural ya está divulgado en D4 que se refiere a un medio para expandir o cultivar células de la cresta neural que comprende un inhibidor TGF β el cual corresponde a SB431542, un factor de crecimiento epidermal (EGF) y un inhibidor GSK3 β (Reivs. 1 y 16 a 20). Donde el inhibidor GSK3 β es CHIR99021 el cual puede estar en una concentración de 1 nM, 10 nM, 50 nM, 100 nM, 500 nM, 750 nM, 1 μ M, 2 μ M, 3 μ M, 4 μ M y 5 μ M (Descripción: líneas. 269 271; Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2). Además, el medio comprende FGF2 con una concentración de 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 ng/ml el cual es el factor de crecimiento de fibroblastos básico humano recombinante WAKO ® (Descripción: líneas 232-233, Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2). Donde el inhibidor TGF β es SB431542 y se coloca en una concentración en el intervalo de 1-100 ng/ml, 5-20 ng/ml, 1 ng/ml, 2 ng/ml, 3 ng/ml, 4 ng/ml, 5 ng/ml, 6 ng/ml, 7 ng/ml, 8 ng/ml, 9 ng/ml, 10 ng/ml, 11 ng/ml, 12 ng/ml, 13 ng/ml, 14 ng/ml, 15 ng/ml, 16 ng/ml, 17 ng/ml, 18 ng/ml, 19 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 50 ng/ml, 75 ng/ml, 100 ng/ml y preferiblemente es 10 ng/ml y el (Descripción: líneas 283-285). Además, la concentración de EGF en el medio de cultivo es preferentemente de 1 ng/ml a 100 ng/ml, por ejemplo 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 20 ng/ml, 30 ng/ml, 40 ng/ml. ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml, 100 ng/ml y preferiblemente es 20 ng/ml (Descripción, líneas. 230 – 231).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir diferentes concentraciones del inhibidor GSK3 β CHIR99021 de 2 μ M, 3 μ M, 4 μ M o 5 μ M como lo enseña D4 en el medio de cultivo de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

Las reivindicaciones dependientes 8 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al medio de la reivindicación 7, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

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.	1 a 11	Nivel inventivo
D4	JPWO2016104574A1	1 a 11	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones a la claridad y concisión de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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 µM o superior e inferior a 5 µM” 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: (...)

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

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2024/0005944 el 8 de mayo de 2024 carece de claridad y sustento como se indica en el numeral 4.1 del presente Oficio. Esto porque las dos reivindicaciones independientes 1 y 7 no son claras ni tienen sustento porque mencionan un medio de cultivo que comprende un inhibidor un inhibidor de GSK3β que puede ser CHIR99021 con una concentración de 2 µM o superior e inferior a 5 µM; o (b)CP21R7 con una concentración de 0,5 µM o superior y 1 µM o inferior; y en donde el medio comprende bFGF con una concentración de 10 a 200 ng/mL, por lo tanto, no se evidencia sustento para el medio con las diferentes concentraciones reclamadas de cada uno de los componentes.

Ahora, el método reivindicado no es claro, puesto que no menciona en la reivindicación independiente los pases repliques y tiempos de los mismos. En este caso, la descripción establece que las células se subcultivan cada 7 días (Párr. [0074]), y esta es una característica técnica esencial del método que debería estar incluida en la reivindicación independiente. Pues tal y como está reivindicada la materia indicaría que las células se cultivan de manera continua durante los 35 a 63 días en el medio, pero esto daría lugar a un método que no esta sustentado en la descripción.



Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

Por su parte, la reivindicación 7 no es clara porque caracteriza el medio menciona “*Un medio para producir y proliferar células de la cresta neural por un periodo de 35 a 63 días*”, pero el tiempo de cultivo no es una característica técnica esencial del medio, dado que las características técnicas del medio son los componentes y concentraciones de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Donde todos los componentes del medio que se encuentran en las reivindicaciones dependientes deberían ser incluidos en la reivindicación independiente, pues se reitera que estos son las características técnicas esenciales del mismo.

Así mismo, no hay sustento para cualquier inhibidor $TGF\beta$ sino únicamente para SB431542 en el medio de cultivo del método para producir células de cresta neural.

Argumentos frente a las objeciones por la falta de novedad de la materia reclamada

Frente a las objeciones por la falta de novedad de la materia reclamada en la solicitud, el solicitante afirma que “*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 μ M o superior e inferior a 5 μ M o de (b) CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M 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 técnica. 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 (...)

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

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2024/0005944 el 8 de mayo de 2024 cumple con los requisitos de novedad frente al documento D2, pero carece de nivel inventivo como se evidencia en el numeral 6.1 del presente Oficio.

Argumentos frente a las objeciones por la falta de nivel inventivo de la materia reclamada

El solicitante argumenta que “*En la opinión de la persona examinadora, las antiguas reivindicaciones 1 a 9 carecen de nivel inventivo a la luz de D2 y D3 (...)*”

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 μ M o superior e inferior a 5 μ M o de (b) CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M 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 $GSK3\beta$ y no puede subsanar la falta de enseñanza en D2.

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

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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 (...)

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 μ M, pero no se probó ninguna concentración “2 μ M o superior e inferior a 5 μ M”.

Además, D2 describe que “los resultados obtenidos revelaron que CHIR indujo con éxito células p75^{high} de una manera dependiente de la dosis hasta 1 μ M, mientras que concentraciones más altas de CHIR inhibieron notablemente la producción de células p75^{high} (Figura 1C)” (página 12, líneas 7 a 10) y por lo tanto desaconsejar el uso de CHIR en concentraciones superiores a 1 μ M.

En consecuencia, D2 no ofrece ninguna sugerencia para cultivar NCC en presencia de (a) CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M o de (b) CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M 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 .

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

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2024/0005944 el 8 de mayo de 2024 carece de nivel inventivo como se muestra en el numeral 6.1 del presente Oficio. En este sentido, D2 divulga un método para producir células de la cresta neural y mantener su multipotencia, que comprende: obtener células de la cresta neural a partir de células hPSCs, (Pág. 1, Abstract; pág. 4, sección – Cell lines, Págs. 2, sección – Introduction; 6 y 7, sección - Differentiation of hPSC-derived hNCCs; Pág. 8, sección - Derivation of p75^{high} cells from hPSCs; Págs. 19 y 20, sección - Discusion). 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 donde el medio comprende bFGF con una concentración de 20 ng/mL y 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,

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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 manteniendo entre 4 y 10 pasajes (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation).

De esta forma, la diferencia entre el método de D2 y el de la solicitud corresponde a que el tiempo de cultivo de las células es entre 35 días a 63 días y que el medio comprende CHIR99021 con una concentración de 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M o CP21R7 con una concentración de 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior. Pero estas diferencias no proporcionan un efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el método de D2. Dado que 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).

Es importante resaltar que no es posible atribuir un efecto técnico a un método donde las células se cultivan entre 35 a 63 días continuamente, porque en la descripción se evidencia que el método implica “*Las células se subcultivaron cada 7 días*” (Párr. [0074]). Pero no que se cultiven de manera continua. Por su parte D2 también enseña que las células son mantenidas en un número de pasajes entre 4 y 10, donde los pasajes se realizan cada semana (Pág. 6, sección - Peripheral neuronal differentiation; Págs. 14 y 15, sección - Sustained expansion of hNCCs with original characteristics).

Así mismo, no puede reconocerse efecto técnico a cualquier concentración de CHIR99021 entre 2 μ M o superior e inferior a 5 μ M o a cualquier concentración de CP21R7 entre 0,5 μ M o superior y 1 μ M o inferior ni a incluir bFGF en cualquier concentración entre 10 a 200 ng/mL. Puesto que, no se evidencia efecto técnico para cualquier concentración de dichos componentes. Además, las figura 5 y 6 muestran que el porcentaje de células que expresan SOX cuando la concentración de CHIR99021 es de 5 μ M cae desde el día 35 y al día 63 ya es de 0%. Por tanto, con dicha concentración no se evidencia que las células de la cresta neural mantengan su multipotencialidad y tampoco es posible reconocer un efecto técnico sorprendente como lo manifiesta el solicitante en sus argumentos porque los mismos no son extrapolables a cualquier concentración de CHIR99021. En la figura 6I no se observa que se evaluó la concentración de CHIR99021 de 2 μ M y en la figura 5 se ve que desde los primeros días la expresión de SOX10 y no se mantiene todo el tiempo de cultivo como indica el solicitante en sus argumentos, por tanto, no podría reconocerse un efecto técnico para un periodo de cultivo entre 35 a 63 días.

Por su parte, D4 divulga un método para expandir o cultivar células de la cresta neural que comprende colocar las células en un medio de cultivo que comprende un inhibidor TGF β el cual corresponde a SB431542 un factor de crecimiento epidermal (EGF) y un inhibidor GSK3 β (Reivs. 1 y 16 a 20).

Donde el inhibidor GSK3 β es CHIR99021 el cual puede estar en una concentración de 1 nM, 10 nM, 50 nM, 100 nM, 500 nM, 750 nM, 1 μ M, 2 μ M, 3 μ M, 4 μ M y 5 μ M (Descripción: líneas. 269-271; Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2). Además, el medio comprende FGF2 con una concentración de 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 ng/ml el cual es el factor de crecimiento de fibroblastos básico humano recombinante WAKO® (Descripción: líneas 232-233, Reivs. 1 y 16 a 20, Ej. 2). Donde el inhibidor TGF β es SB431542 y se coloca en una concentración en el intervalo de 1-100 ng/ml, 5-20 ng/ml, 1 ng/ml, 2 ng/ml,

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

3 ng/ml, 4 ng/ml, 5 ng/ml, 6 ng/ml, 7 ng/ml, 8 ng/ml, 9 ng/ml, 10 ng/ml, 11 ng/ml, 12 ng/ml, 13 ng/ml, 14 ng/ml, 15 ng/ml, 16 ng/ml, 17 ng/ml, 18 ng/ml, 19 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 50 ng/ml, 75 ng/ml, 100 ng/ml y preferiblemente es 10 ng/ml y el (Descripción: líneas 283-285). Además, la concentración de EGF en el medio de cultivo es preferentemente de 1 ng/ml a 100 ng/ml, por ejemplo 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 20 ng/ml, 30 ng/ml, 40 ng/ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml, 100 ng/ml y preferiblemente es 20 ng/ml (Descripción, líneas. 230 – 231).

Así las cosas, una persona versada en la materia estaría motivada a incluir CHIR99021 en las concentraciones que lo sugiere D4 en el medio de cultivo del método de D2 para así llegar al método de la solicitud. Por tanto, dicho método carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D4. Además, cabe resaltar que esto mismo se evidencia en las reivindicaciones que hacen referencia al medio de cultivo.

Adicionalmente, cabe aclarar que métodos para expandir o cultivar células de la cresta neural donde el tiempo de cultivo es mayor a 30 días en un medio de cultivo químicamente definido son conocidos por la persona normalmente versada en la materia, donde el tiempo de mantenimiento depende de la línea hPSC usada, siendo un periodo promedio de aproximadamente 60 días⁴.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

⁴Lee, 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° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0007772		1°		2°		3°		4°	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2018/043949		29/11/2018							
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 11
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, SOX10, 35 days, 65 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⁾
ORBIT	WO2011144901	24/11/2011	-	-	A
	US5824489A	20/10/1998	-	-	A
	KR20160002248A	07/01/2016	-	-	A
	CN107217037A	29/09/2017	-	-	A
SIPI	-	-	-	-	A
ISA/ EPO	WO2016194522	08/12/2016	-	-	A
	JPWO2016104574	30/06/2016	1 a 11	Reivs. 1 y 16 a 20, Description, Ej. 2	Y
ISA/ EPO/ GOOGLE	Kerosuo, L., et al.	13/10/2015	-	-	A
ISA/ EPO/ GOOGLE/ PUBMED	Horikiri, T., et al.	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

Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

		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
		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
GOOGLE/ PUBMED		Lee, G., <i>et al.</i>	04/2010	-	-	A
		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



Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

	Fukuta, M., <i>et al.</i>	02/12/2014	1 a 11	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, 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.	Y
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.			



Oficio N° 18756 de 18 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007772

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	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.	“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.	
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	
Fecha del reporte de búsqueda: (03/10/2024)	