

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

Señor(a)
MACROGENICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“MOLÉCULAS BIESPECÍFICAS QUE TIENEN INMUNORREACTIVIDAD CON PD-1 Y CTLA-4, Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/066060.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de diciembre de 2016.

PRIORIDAD(ES): US, 62/266,944, 14 de diciembre de 2015.

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. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 del radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones inmunogénicas para atacar células de Cáncer o células infectadas por patógenos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos biespecíficos para PD-1 y CTLA-4.

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 3 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, caracteriza la molécula biespecífica como: “la molécula obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) cuando se administra a un sujeto en necesidad de la misma (...)”. Se le recuerda al solicitante que los métodos de tratamiento terapéuticos aplicados a seres humanos no son patentables.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005932 el 8 de junio de 2018, tituló la invención como: “MOLÉCULAS BIESPECÍFICAS QUE TIENEN INMUNORREACTIVIDAD CON PD-1 Y CTLA-4, Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS”. Este título menciona “Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS”. Se le recuerda al solicitante que “los usos” no son patentables en esta oficina. Por lo tanto, se le sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE TIENEN INMUNORREACTIVIDAD CON PD-1 Y CTLA-4.”

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es concisa, porque reclama un anticuerpo biespecífico sin incluir las secuencias de los CDRs, y las SEQ ID NOs de las cadenas pesadas y livianas para cada antígeno: PD-1 y CTLA-4. Generando un amplio número de posibilidades de secuencias de anticuerpo, que no han sido exploradas por el solicitante, lo cual, no permite determinar el alcance de la solicitud. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, se sugiere caracterizar los anticuerpos sus secuencias CDRs y las SEQ ID NOs de las cadenas pesada y liviana de cada antígeno, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 2 no es clara, porque caracteriza la invención por un resultado alcanzar, toda vez que, caracteriza la molécula biespecífica reclamada como “la molécula muestra una actividad que se intensifica en relación con tal actividad mostrada por dos moléculas monoespecíficas una de las cuales posee el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 y la otra de las cuales (...)”. Se sugiere caracterizar mencionando las características técnicas esenciales de la invención.

Las reivindicaciones 8 a 19 no son claras, toda vez que, incluyen dentro de la caracterización de la molécula biespecífica, los términos imprecisos “capaces o capaces”. Se le sugiere eliminarlo.

La reivindicación 12 no es clara, porque caracteriza la invención por un resultado alcanzar, toda vez que caracteriza la molécula biespecífica reclamada como “la molécula promueve la estimulación de células inmunes”. Se sugiere eliminar.

La reivindicación 13 no es clara porque caracteriza la invención por un resultado alcanzar, toda vez que caracteriza la molécula biespecífica reclamada como “la estimulación de células inmunes resulta en (...)”. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 17 y 18 carecen de concisión, toda vez que repiten la materia reclamada, donde la reivindicación 17 es la misma materia de la reivindicación 15 y la reivindicación 18 es la misma materia de la 16. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.

Las reivindicaciones 21 a 24 no son concisas ni claras, toda vez que se repite en dichas reivindicaciones independientes las diferentes opciones de secuencias de anticuerpo biespecífico reclamados en la reivindicación 20 e identificadas como A a F. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de diciembre de 2015 que corresponde a la fecha de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2014209804	“Bispecific antibodies”	31 de diciembre de 2014
D2	CN104974253	“Anti-CTLA-4 / PD-1 bispecific antibodies, their preparation and application”	14 de octubre de 2015

El documento D1¹ divulga anticuerpos biespecíficos que se unen a un primer epítipo los linfocitos T citotóxicos asociados con la proteína 4 (CTLA-4) y un segundo epítipo en receptor de muerte celular programada (PD-1) (Abstract, Reivs 1-48).

El documento D2² divulga anticuerpos biespecíficos anti-CTLA-4/PD-1, los cuales bloquean la ruta de señalamiento CTLA-4 y/o PD-1 (Abstract).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una molécula biespecífica que posee uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítipos de PD-1 y uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítipos de CTLA-4, caracterizado porque la molécula comprende (A) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une PD-1; y (B) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une CTLA-4; en donde la molécula es: (i) un diacuerpo, el diacuerpo siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende dos, tres, cuatro o cinco cadenas de polipéptidos; o (ii) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende tres, cuatro, cinco o más cadenas de polipéptidos.” (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Una molécula biespecífica que posee uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítipos de PD-1 y uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítipos de CTLA-4, caracterizado porque la molécula comprende:	Un anticuerpo biespecífico que se une a epítipo en PD-1 y a epítipo en CTLA-4, que comprende (Abstract, Pág. 5 y 6, Párr. [0020], Reivs. 1, 9).
(A) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une PD-1; y	Un dominio variable de cadena pesada y un dominio de cadena ligera (Reivs. 1 y 5).
(B) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une CTLA-4; en donde la molécula es: (i) un diacuerpo, el diacuerpo siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende dos, tres, cuatro o cinco cadenas de polipéptidos; o	Un dominio variable de cadena pesada y un dominio de cadena ligera (Reivs. 1 y 5). Donde el anticuerpo es diacuerpo (Reiv. 20) Donde el anticuerpo es bivalente, trivalente o tetravalente (Reiv. 8, 18)

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/fc/04/09/212bbd4e724235/WO2014209804A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/7a/0a/b6/c11364799ee83e/CN104974253A.pdf>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

(ii) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende tres, cuatro, cinco o más cadenas de polipéptidos	
---	--

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica y un portador farmacéuticamente aceptable (Reivs. 21, 22 y 46).

Las reivindicaciones dependientes 1, 2, 4 a 14 y 25 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 1 consiste en: “Una molécula biespecífica que posee uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítipos de PD-1 y uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítipos de CTLA-4, caracterizado porque la molécula comprende (A) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une PD-1; y (B) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une CTLA-4; en donde la molécula es: (i) un diacuerpo, el diacuerpo siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende dos, tres, cuatro o cinco cadenas de polipéptidos; o (ii) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende tres, cuatro, cinco o más cadenas de polipéptidos.” (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Una molécula biespecífica que posee uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítipos de PD-1 y uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítipos de CTLA-4, caracterizado porque la molécula comprende:	Un anticuerpo biespecífico que se une a CTLA-4 y PD-1, bloqueando la ruta de señalamiento CTLA-4 y/o PD-1 (Abstract).
(A) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une PD-1; y	Un dominio variable de cadena pesada y un dominio de cadena ligera de un anticuerpo que se une a PD-1 y (Reivs. 1 a 4).
(B) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une CTLA-4; en donde la molécula es: (i) un diacuerpo, el diacuerpo siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende dos, tres, cuatro o cinco cadenas de polipéptidos; o (ii) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende tres, cuatro, cinco o más cadenas de polipéptidos	Un dominio variable de cadena pesada y un dominio de cadena ligera de un anticuerpo que se une a CTLA-4 (Reivs. 1 a 4).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica y un portador farmacéuticamente aceptable (Reiv. 8).

Las reivindicaciones dependientes 2 y 4 a 14, 17 y 25 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 15 consiste en: *“La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada porque los sitios de unión al epítopo capaces de unión inmuno-específica a un epítopo de PD-1 que comprende: A) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 de VL (SEQ ID NO:87); o (...). (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).*

La reivindicación 17 consiste en: *“La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizada porque los sitios de unión al epítopo capaces de unión inmuno-específica a un epítopo de PD-1 que comprende: A) el Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 de VL (SEQ ID NO:87); o (...). (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).*

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada porque los sitios de unión al epítopo capaces de unión inmuno-específica a un epítopo de PD-1 que comprende:	Un anticuerpo biespecífico que se une a epítopo en PD-1 y a epítopo en CTLA-4, que comprende (Abstract, Pág. 5 y 6, Párr. [0020], Reivs. 1, 9).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

las seis CDR del Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 de VL (SEQ ID NO:87); o las seis CDR del Dominio de de VH de mAb 1 de PD-1 (SEQ ID NO:47) y el Dominio de VL de mAb 1 de PD-1 (SEQ ID NO:48); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 2 de PD-1 (SEQ ID NO:49) y el Dominio de VL de mAb 2 de PD-1 (SEQ ID NO:50); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 3 de PD-1 (SEQ ID NO:51) y el Dominio de VL de mAb 3 de PD-1 (SEQ ID NO:52); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 4 de PD-1 (SEQ ID NO:53) y el Dominio de VL de mAb 4 de PD-1 (SEQ ID NO:54); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 5 de PD-1 (SEQ ID NO:55) y el Dominio de VL de mAb 5 de PD-1 (SEQ ID NO:56); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:57) y el Dominio de VL de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:58); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 7 de PD-1 (SEQ ID NO:59) y el Dominio de VL de mAb 7 de PD-1 (SEQ ID NO:60); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 8 de PD-1 (SEQ ID NO:61) y el Dominio de VL de mAb 8 de PD-1 (SEQ ID NO:62).	Un dominio variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 11 y un dominio de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 12 (Reiv. 5).
--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga anticuerpos biespecíficos que se unen a un primer epítopo los linfocitos T citotóxicos asociados con la proteína 4 (CTLA-4) y un segundo epítopo en receptor de muerte celular programada (PD-1) (Abstract, Reivs 1-48) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y Cáncer (Párr. 0004), este documento también divulga que una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica y un portador farmacéuticamente aceptable (Reivs. 21, 22 y 46).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las diferentes opciones de secuencia para la cadena pesada y ligera del anticuerpo que se une al antígeno PD-1, específicamente en la solicitud se menciona: las seis CDR del Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 de VL (SEQ ID NO:87); o las seis CDR del Dominio de de VH de mAb 1 de PD-1 (SEQ ID NO:47) y el Dominio de VL de mAb 1 de PD-1 (SEQ ID NO:48); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 2 de PD-1 (SEQ ID NO:49) y el Dominio de VL de mAb 2 de PD-1 (SEQ ID NO:50); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 3 de PD-1 (SEQ ID NO:51) y el Dominio de VL de mAb 3 de PD-1 (SEQ ID NO:52); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 4 de PD-1 (SEQ ID NO:53) y el Dominio de VL de mAb 4 de PD-1 (SEQ ID NO:54); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 5 de PD-1 (SEQ ID NO:55) y el Dominio de VL de mAb 5 de PD-1 (SEQ ID NO:56); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:57) y el Dominio de VL de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:58); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 7 de PD-1 (SEQ ID NO:59) y el Dominio de VL de mAb 7 de PD-1 (SEQ ID NO:60); o las seis CDR del Dominio de VH de mAb 8 de PD-1 (SEQ ID NO:61) y el Dominio de VL de mAb 8 de PD-1 (SEQ ID NO:62).

El efecto que se logra al incluir diferentes opciones de secuencias para la cadena pesada y ligera del anticuerpo que se une al antígeno PD-1 es inducir la respuesta inmunomoduladora de la ruta PD-1 en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que evidencian la especificidad de los anticuerpos por el antígeno PD-1. Toda vez que, en la solicitud se mencionan los siguientes valores para el EC50: 0.3nM para el anticuerpo MAb 6 de G4P de PD-1, de 0.3nM para DART D, 0.4nM para TRIDENT A y 0.4 nM para DART B (Tabla

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

10) y afinidad de 1.1 nM para MAb6 de G4P de PD-1, 1.7 para DART D y 1.3 para TRIDENT A (Tabla 12).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de inducir la respuesta inmunomoduladora de la ruta PD-1 en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que evidencian la especificidad de los anticuerpos por el antígeno PD-1?

Sin embargo, el incluir secuencias alternativas de cadena pesada y ligera con afinidad por el antígeno PD1, ya está divulgado en el documento D1. Dicho documento menciona diferentes métodos para la obtención de anticuerpos biespecíficos que se unen a CTLA-4 y PD-1 (Párr. [0026-0031]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias alternativas de cadena pesada y ligera con afinidad por el antígeno PD-1, como lo sugiere el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 15 y/o 17. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 15 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

La reivindicación dependiente 17 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 16 consiste en: *“La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque el sitio de unión a los epítomos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprende: (A) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91); o (...)” (Radicado N° NC2018/0005932 del 03 de julio de 2019).*

La reivindicación 18 consiste en: *“La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizada porque el sitio de unión a los epítomos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprende: (A) el Dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91); o (...)” (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).*

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque el sitio de unión a los epítomos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprende:	Un anticuerpo biespecífico que se une a epítipo en PD-1 y a epítipo en CTLA-4, que comprende (Abstract, Pág. 5 y 6, Párr. [0020], Reivs. 1, 9).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

Las seis CDR del dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91); o las seis CDR del dominio de VH de mAb 1 de CTLA-4 (SEQ ID NO:76) y el Dominio de VL de mAb 1 de CTLA-4 (SEQ ID NO:77); o las seis CDR Dominio de VH de mAb 2 de CTLA-4 (SEQ ID NO:78) y el Dominio de VL de mAb 2 de CTLA-4 (SEQ ID NO:79).	Un dominio variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 5 y un dominio de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 6 (Reiv. 5).
--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16 porque divulga anticuerpos biespecíficos que se unen a un primer epítopo los linfocitos T citotóxicos asociados con la proteína 4 (CTLA-4) y un segundo epítopo en receptor de muerte celular programada (PD-1) (Abstract, Reivs 1-48) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y Cáncer (Párr. 0004), este documento también divulga que una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica y un portador farmacéuticamente aceptable (Reivs. 21, 22 y 46).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las diferentes opciones de secuencia para la cadena pesada y ligera del anticuerpo que se une al antígeno CTLA-4, específicamente en la solicitud se menciona: las seis CDR del dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91); o las seis CDR del dominio de VH de mAb 1 de CTLA-4 (SEQ ID NO:76) y el Dominio de VL de mAb 1 de CTLA-4 (SEQ ID NO:77); o las seis CDR Dominio de VH de mAb 2 de CTLA-4 (SEQ ID NO:78) y el Dominio de VL de mAb 2 de CTLA-4 (SEQ ID NO:79).

El efecto que se logra al incluir diferentes opciones de secuencias para la cadena pesada y ligera del anticuerpo que se une al antígeno PD-1, es inducir la respuesta inmunomoduladora de la ruta CTLA-4 en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que evidencian la especificidad de los anticuerpos por el antígeno CTLA-4. Toda vez que, en la solicitud se mencionan los siguientes valores para el EC50: 0.4 nM para el anticuerpo mAb 3 de G4P de CTLA-4, 0.4 nM para DART D, 1.0nM para TRIDENT A y 0.4 para DART B (Tabla 10) y afinidad de 1.4 nM para el anticuerpo MAb1 de CTLA4 y de 3.1 nM para DART D (Tabla 11).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de inducir la respuesta inmunomoduladora de la ruta CTLA-4 en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que evidencian la especificidad de los anticuerpos por el antígeno CTLA-4?

Sin embargo, el incluir secuencias alternativas de cadena pesada y ligera con afinidad por el antígeno CTLA-4, ya está divulgado en el documento D1. Dicho documento menciona diferentes métodos para la obtención de anticuerpos biespecíficos que se unen a CTLA-4 y PD-1 (Párr. 0026-0031).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias alternativas de cadena pesada y ligera con afinidad por el antígeno CTLA-4, como lo sugiere el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 16 y/o 18. Por lo cual se considera obvia.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

La reivindicación dependiente 16 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

La reivindicaciones dependientes 17 y 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 19 consiste en: *“La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de la reivindicación 18, caracterizada porque: A) los sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de PD-1 comprenden el Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 (SEQ ID NO:87); y (B) el sitio de unión a los epítopos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprenden el Dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91)”* (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de la reivindicación 18, caracterizada porque:	Un anticuerpo biespecífico que se une a epítipo en PD-1 y a epítipo en CTLA-4, que comprende (Abstract, Pág. 5 y 6, Párr. [0020], Reivs. 1, 9).
A) los sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de PD-1 comprenden el Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 (SEQ ID NO:87); y (B) el sitio de unión a los epítopos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprenden el Dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91)	Un dominio variable de cadena pesada que se une a CTLA-4 y comprende la SEQ ID NO: 5 y un dominio de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 6 y un segundo dominio de cadena pesada que se une a PD1 y que comprende la SEQ ID NO: 11 y un dominio de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 12. (Reivs. 2 a 9).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 20 a 24 porque divulga anticuerpos biespecíficos que se unen a un primer epítipo los linfocitos T citotóxicos asociados con la proteína 4 (CTLA-4) y un segundo epítipo en receptor de muerte celular programada (PD-1) (Abstract, Reivs 1-48) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y Cáncer (Párr. 0004), este documento también divulga que una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica y un portador farmacéuticamente aceptable (Reivs. 21, 22 y 46).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicación 19 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en la secuencia del anticuerpo reclamado, específicamente en la solicitud se menciona: A) los sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de PD-1 comprenden el Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 (SEQ ID NO:87); y (B) el sitio de unión a los epítopos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprenden el Dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

El efecto que se logra al incluir las secuencias que corresponden a los sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de PD-1 que comprenden el Dominio de VH, VL y el sitio de unión a los epítipos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 que comprende el Dominio de VH y VL es inducir la respuesta inmunomoduladora de la ruta CTLA-4 y PD-1 en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Toda vez que, en la solicitud se mencionan un EC50 de 0.3 nM para mAb 6-I de G4P de PD-1 y KD de 1.1 nM y EC50 de 0.4 nM para Mab 3 de CTLA-4 (Tabla 10), 1.1 nM para MAb6 de G4P de PD-1 (Tabla 12).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de inducir la respuesta inmunomoduladora de la ruta CTLA-4 y PD-1 en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que evidencian la especificidad de los anticuerpos biespecíficos por los antígenos CTLA-4 y PD-1?

Sin embargo, el incluir secuencias alternativas de anticuerpos biespecíficos para CTLA-4 y PD-1, ya está divulgado en el documento D1. Dicho documento menciona la obtención por diferentes métodos de anticuerpos biespecíficos que se unen a CTLA-4 y PD-1 (Párr. 0026-0031).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias alternativas de anticuerpos biespecíficos que se unan a CTLA-4 y PD-1, como lo sugiere el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 19 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 20 consiste en: “La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizada porque la molécula comprende: A) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:99, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100; o (...)” (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).

La reivindicación 21 consiste en: “La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizada porque la molécula comprende: A) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:99, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100” (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).

La reivindicación 22 consiste en: “Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:104, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:106, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107.” (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).

La reivindicación 23 consiste en: “Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:101, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100” (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

La reivindicación 24 consiste en: “Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:108, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:109, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107.” (Radicado N° NC2019/0007206 del 03 de julio de 2019).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizada porque la molécula comprende:	Un anticuerpo biespecífico que se une a epítopo en PD-1 y a epítopo en CTLA-4, que comprende (Abstract, Pág. 5 y 6, Párr. [0020], Reivs. 1, 9).
A) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:99, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100; o (B) una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:104, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:106, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107; o (C) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:101, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100; o (D) una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:108, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:109, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107; o (E) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:95, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:96; o (F) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:97, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:98; o (G) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:102, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:103.	Un dominio variable de cadena pesada que se une a CTLA-4 y comprende la SEQ ID NO: 5 y un dominio de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 6 y un segundo dominio de cadena pesada que se une a PD1 y que comprende la SEQ ID NO: 11 y un dominio de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 12. (Reivs. 2 a 9).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 20 a 24 porque divulga anticuerpos biespecíficos que se unen a un primer epítopo los linfocitos T citotóxicos asociados con la proteína 4 (CTLA-4) y un segundo epítopo en receptor de muerte celular programada (PD-1) (Abstract, Reivs 1-48) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y Cáncer (Párr. 0004), este documento también divulga que una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica y un portador farmacéuticamente aceptable (Reivs. 21, 22 y 46).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 20 a 24 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las diferentes opciones de secuencia que forman los anticuerpo reclamados, específicamente en la solicitud se menciona: dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:99, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100 (Anticuerpo DART D); o una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:104, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:106, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107 (Anticuerpo TRIDENT D); o dos cadenas

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **6693** de **25 de julio de 2019**

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:101, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100 (Anticuerpo DART F); o una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:108, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:109, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107 (Anticuerpo TRIDENT B); o dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:95, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:96 (Anticuerpo DART B); o dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:97, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:98 (Anticuerpo DART C); o dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:102, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:103 (Anticuerpo DART E).

El efecto que se logra al incluir los anticuerpos biespecíficos para CTLA-4 y PD-1, identificados como DART D, TRIDENT D, DART F, TRIDENT B, DART B DART C y DART E es inducir la respuesta inmunomoduladora de la ruta CTLA-4 y PD-1 en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Toda vez que, en la solicitud se mencionan para el anticuerpo DART D: valores de EC50 a CTLA-4 de 0.4nM y a PD-1 de 0.3nM, para DART B: valores de EC50 a CTLA-4 de 0.4nM y a PD-1 de 0.4nM y afinidad del anticuerpo DART D por el antígeno CTLA-4 humano de 3.1nM y de 1.7 nM por el antígeno PD-1 humano (Tabla 10 a 12).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de inducir la afinidad por los antígenos CTLA-4 y PD-1 en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que evidencian la especificidad de los anticuerpos biespecíficos por los antígenos CTLA-4 y PD-1?

Sin embargo, el incluir secuencias alternativas de anticuerpos biespecíficos para CTLA-4 y PD-1, ya está divulgado en el documento D1. Dicho documento menciona la obtención por diferentes métodos de anticuerpos biespecíficos que se unen a CTLA-4 y PD-1 (Párr. 0026-0031).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias alternativas de anticuerpos biespecíficos que se unan a CTLA-4 y PD-1, como lo sugiere el documento D1, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 20 a 24. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 20 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

Las reivindicaciones independientes 21 a 24 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico reclamado, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014209804	1, 2, 4 a 14, 25	Novedad
		15 a 24	Nivel inventivo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **6693** de **25 de julio de 2019**

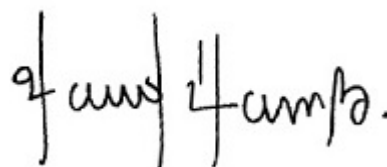
Ref. Expediente N° NC2018/0005932

D2	CN104974253	1, 2, 4 a 14, 25	Novedad
----	-------------	------------------	---------

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0005932		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/066060		12 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
14 de diciembre de 2015				X					
Solicitante									
MACROGENICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	3	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1, 2 y 4 a 25
Palabras clave utilizadas	human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), human programmed death 1 (PD1), Bispecific antibodies, AND Cancer
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/395, C07K 16/28, C07K 16/30, C07K 16/46

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⁾
STN	WO2008071447	19/06/2008	-	-	A
PatBase/IP5	WO20147164427	09/10/2014	-	-	A
	WO2014/209804	31/12/2014	1,2 y 4 a 14 y 25	Abstract, Pág. 5 y 6, Párr. [0020], Reivs. 1, 5, 8, 9, 18, 20, Reivs. 21, 22 y 46	X
	WO2014/209804	31/12/2014	15 a 24	Abstract, Reivs 1-48, Párr. 004, Pág. 5 y 6, Párr. [0020], Párr. [0026-0031]	X
PatBase/STN	WO2006121168	16/11/2006	-	-	A
Patbase	WO15048312	02/04/2015	-	-	A
	US2002086014	04/07/2002	-	-	A
IP5	Ott P.A. <i>et al.</i> , (2013).	01/10/2013	-	-	A
	WO2013/173223	21/11/2013	-	-	A
	CN104974253	14/10/2015	1,2 y 4 a 14 y 25	Abstract, Reivs. 1 a 4 y 8	X
The lens	US2009/0217401	26/09/2009	-	-	A
	US2011/0123550	25/05/2013	-	-	A
	US2013/0309250	20/11/2013	-	-	A
	US2014/0212422	30/07/2014	-	-	A
	US2014/0220021	06/08/2014	-	-	A

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6693 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005932

	US2014/0294852	01/10/2014	-	-	A
	WO2015/119930	12/08/2015	-	-	A
	WO2015/026634	25/02/2015	-	-	A
	WO2015/088930	17/06/2015	-	-	A
	WO2015/094992	24/06/2015	-	-	A
	US2010/0266617	20/10/2010	-	-	A
	CA2738352	27/10/2011	-	-	A
	US8552154	7/10/2013	-	-	A
	WO2014/209804	30/12/2014	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Ott P.A. <i>et al.</i> , (2013). CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Blockade: New Immunotherapeutic Modalities with Durable Clinical Benefit in Melanoma Patients. <i>Clinical Cancer Research</i> , 19 (19), 5300 -5309.			
(2) Categorías de documentos citados					
“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: (19/06/2019)					
Examinador: Molkary Andrea López De La Torre					