

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6184 de 28 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003436

Señor(a)
JANSSEN BIOTECH INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“ANTICUERPOS AGONISTAS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD40 HUMANA Y MÉTODOS DE USO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/054764

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de septiembre de 2016.

PRIORIDAD(ES): 30/09/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/234,812

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el día 27 de diciembre de 2019, bajo el número NC2018/0003436, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 29 del radicado N° NC2018/0003436 del 27 de diciembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos anti-CD40 mejorados para la terapia contra el cáncer y la mejora de la respuesta inmunitaria.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo agonista aislado que se une específicamente a CD40 humana.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0003436 el 27 de diciembre de 2019 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: **“ANTICUERPOS AGONISTAS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD40 HUMANA”**.



Oficio N° 6184 de 28 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003436

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de septiembre de 2015 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
D1	US20140120103	“Anti-CD40 antibodies and methods of use”	01 mayo de 2014
D2	WO2012087928	“Modulating agonistic TNFR antibodies”	28 de junio de 2012

El documento D1¹ divulga anticuerpos monoclonales anti-CD40 de alta afinidad y composiciones relacionadas, que pueden usarse en cualquier variedad de métodos terapéuticos para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades (Resumen).

El documento D2² divulga anticuerpos agonistas capaces de estimular el sistema inmune y activar la respuesta de linfocitos T específicos. Estos anticuerpos pueden unirse a un receptor de la superfamilia TNRF y, por lo tanto, imitar el ligando natural para el receptor de la superfamilia TNRF. Los anticuerpos modificados muestran una mayor actividad inmunoestimuladora y pueden formularse y administrarse para el tratamiento de una enfermedad o trastorno (Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo agonista aislado o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD40 humana de la SEQ ID NO: 75, que comprende una región variable de cadena pesada (HCDR) 1 de la SEQ ID NO: 5, una HCDR2 de la SEQ ID NO: 10, una HCDR3 de la SEQ ID NO: 18, una región variable de cadena ligera (LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 32, una LCDR2 de la SEQ ID NO: 34 y una LCDR3 de la SEQ ID NO:47”*. (Radicado N° NC2018/0003436 del 27 de diciembre de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo agonista aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD40 humana de la SEQ IDNO:75.	Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno, que se une a CD40 humana (Pág. 2, Párrafo [0019]).	Un anticuerpo anti-CD40 agonista que incluye regiones CDR que están adaptadas para unirse a un epítipo en el receptor CD40 que imita el acoplamiento de su ligando natural CD40L (Pág. 20, Párrafo [0071]).
Comprende una región variable de cadena pesada (HCDR) 1 de la SEQ ID NO: 5, una HCDR2 de la SEQ ID NO: 10, una HCDR3 de la SEQ ID NO: 18, una región variable de cadena ligera	Comprende: (i) una región variable de cadena pesada que comprende las regiones VHCDR1 establecida en SEQ ID NO: 3, VHCDR2 establecida en SEQ ID NO: 4, y VHCDR3 establecida en SEQ ID NO: 5 y; (ii) una región	Dichas regiones CDR pueden incluir, entre otras, una o una combinación de lo siguiente: VHCDR1: SEQ ID NO: 5 VHCDR2: SEQ ID NO: 6 VHCDR3: SEQ ID NO: 7 LHCDR1: SEQ ID NO: 8

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049551838/publication/US2014120103A1?q=%20US20140120103>

² <https://patents.google.com/patent/WO2012087928A2/en>

Oficio N° 6184 de 28 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003436

(LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 32, una Lcdr2 de la SEQ ID NO: 34 y una Lcdr3 de la SEQ ID NO:47.	variable de cadena ligera que comprende las regiones VLCDR1 establecida en SEQ ID NO: 6, VLCDR2 establecida en SEQ ID NO: 7, y VLCDR3 establecida en SEQ ID NO: 8 (Pág. 2, Párrafo [0019]).	LHCDR2: SEQ ID NO: 9 LHCDR3: SEQ ID NO: 10 (Pág. 20, Párrafo [0071])
---	---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que se une a CD40 humana (Pág. 2 Párrafo [0019]). Este anticuerpo bloquea la unión de CD40 a su ligando CD40L, activa las células presentadoras de antígeno, estimula la liberación de citoquinas de las células presentadoras de antígeno; induce apoptosis de células tumorales; inhibe la proliferación de células tumorales; mata las células tumorales mediante la inducción de funciones efectoras seleccionadas del grupo que consiste en citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos; estimula las respuestas de las células T antitumorales (Pág. 3, Párrafo [0027]). En algunas realizaciones los anticuerpos aislados, descritos en D1, comprenden un dominio constante IgG humano, que comprende una región Fc de IgG1 (Pág. 3, Párrafo [0024]; Pág. 78, Reivindicación 13). El anticuerpo anti-CD40 de D1 puede presentar modificaciones en su región Fc, que pueden alterar sus propiedades funcionales, como reducir o mejorar la actividad CDC, ADCC o ADCP, o mejorar o aumentar la afinidad específica FcγR. Las sustituciones descritas en el dominio de Fc de anti-CD40 de D1 pueden aumentar la afinidad de unión a FcγRIIB, mejorar la reticulación de las moléculas de CD40 y conducir a una activación más fuerte de CD40 por parte del anticuerpo. En una realización, el anti-CD40 presenta una región Fc modificada en la posición S267E (Pág. 12, párrafo [0145], Pág. 78, Reivindicación 14).

Así mismo, el anticuerpo anti-CD40 divulgado en D1, denominado APX005 se une selectivamente a CD40, pero no a otras proteínas de la familia TNFR (Pág. 28, Párrafo [0276]; Fig. 5). APX005 se une específicamente a CD40 con una constante de disociación (KD) de $9.6 \times 10^{-10} \text{M}$ y bloquea la unión de CD40L a CD40 (Pág. 29, Párrafo [0284]), inhibe la proliferación del tumor (Pág. 28, Párrafo [0280]; Fig. 9A), induce la activación de células DC (Pág. 28, Párrafo [0281], fig. 10) y presenta reactividad cruzada con CD40 de mono pero no de ratón (Pág. 28, Párrafo [0282]; Fig. 11A). Adicionalmente, el documento D1 menciona la posibilidad de unión del anticuerpo a un agente citotóxico para ser utilizado como agente terapéutico (Pág.12, Párrafo [0148]), un polinucleótido que codifica las cadenas de los anticuerpos (Pág.79, Reivindicación 16), un vector que comprende el polinucleótido (Pág.79, Reivindicación 17), una célula huésped que comprende el vector (Pág.79, Reivindicación 18), una composición que contiene una cantidad efectiva del anticuerpo (Pág.79, Reivindicación 19) un método para producir el anticuerpo agonista (Págs. 26, Párrafo [0267]) y un kit para la detección de CD-40 (Pág.26, Párrafo [0266]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-CD40 divulgado en D1 consiste en la secuencia de aminoácidos específica para los CDR's.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que, el anticuerpo descrito en D1 ya presenta actividad agonista, bloquea la unión de CD40 con su ligando, estimula la respuesta inmune (Pág. 3, Párrafo [0027]) y, presenta modificaciones en su dominio Fc que mejoran la reticulación de las moléculas de CD40, lo que conduce a la activación más fuerte de CD40 (Pág. 12, Párrafo [0145]).



Oficio N° 6184 de 28 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003436

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo conocido en D1, con el fin de obtener un anticuerpo alternativo que se una a CD40 humana?

Sin embargo, el incluir secuencias de aminoácidos diferentes para las regiones de complementariedad tanto de la región variable de cadena pesada como la región variable de la cadena ligera, para así desarrollar anticuerpos alternativos que se unan específicamente a CD40 humana, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un anticuerpo anti-CD40 agonista que incluye regiones CDR que están adaptadas para unirse a un epítipo en el receptor CD40 que imita el acoplamiento de su ligando natural CD40L (Pág. 20, Párrafo [0071]). En algunas realizaciones la región Fc del anticuerpo está diseñada para exhibir una mayor afinidad de unión a FcγRIIB en comparación con una secuencia original o nativa (Pág. 5, párrafo [0015]), esta región Fc comprende un isotipo IgG1 que tiene una o más sustituciones de aminoácidos adaptadas para mejorar la afinidad y /o selectividad de unión a FcγRIIB. Dichas sustituciones pueden incluir, pero no limitarse a, una sustitución de aminoácidos S267E. Alternativamente, tales sustituciones se pueden seleccionar del grupo que consiste en S267E, G236D, S239D, L328F I332E y combinaciones de los mismos (Pág. 6, Párrafo [0016]). Además, en D2 se evaluó el efecto antitumoral del anticuerpo monoclonal agonista anti-CD40 en dos modelos de tumor, donde se evidencia que los efectos adyuvantes del mAb anti-CD40 agonista dan como resultado un efecto antitumoral más potente que la citotoxicidad desencadenada por la activación de las células efectoras a través de la reticulación FcγR (Pág. 38, Párrafo [00128]).

Adicionalmente, el documento D2 divulga formulaciones farmacéuticas que contienen cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno o más de los anticuerpos o conjugados proporcionados, que pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 6, párrafo [0019]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a obtener combinaciones alternativas tanto del anticuerpo como de los fragmentos de anticuerpo combinando de diferentes maneras regiones determinantes de complementariedad (CDRs) como las divulgadas en el documento D2, para obtener anticuerpos que se unan específicamente a CD40 humana como el divulgado en el D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo agonista aislado o fragmento de unión al mismo que se une específicamente a CD40 humana de la reivindicación 1 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	US20140120103	1 a 29	Nivel Inventivo
D2	WO2012087928	1 a 29	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

Oficio N° 6184 de 28 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003436

- El solicitante señala que “(...) la presente invención está dirigida a anticuerpos agonistas que se unen a CD40 y que activan la señalización de CD40 de una manera dependiente de la reticulación. Los anticuerpos de la presente solicitud demostraron una actividad agonista mínima o nula en ausencia de reticulación, por lo tanto, se espera que los anticuerpos tengan un perfil de seguridad mejorado a la vez que mantengan la eficacia en comparación con los anticuerpos que activan CD40 de manera independiente de la reticulación. Los anticuerpos divulgados por D1 (APX005) activan CD40 de una manera independiente de reticulación, como se demuestra en la Figura 10 de D1(...)”

Se aclara que los anticuerpos que se unen a CD40 divulgados en D1, también presentan actividad dependiente de reticulación, aunque no exclusiva, donde inhiben la proliferación de células tumorales, cuando APX005 fue reticulado por un anticuerpo secundario, mostro un efecto inhibitor de la proliferación incrementado y dependiente de la dosis (Pág. 28, Párrafo [0280]; Figura 9A). Por lo que, contrario a lo afirmado por el solicitante, el anticuerpo descrito en D1 no solo activa a CD40 de manera independiente, sino también de manera agonista dependiente de reticulación.

- El solicitante argumenta que el “(...) El anticuerpo APX005 divulgado en D1 se une a los residuos 92-107 y 125-144 de CD40 (residuos $_{92}$ TSEACESVLHRSCSP $_{107}$ y también a un tramo de residuos C-terminales adicionales, residuos 125-144 $_{125}$ PCPVGFFSNVSSAFEKCHPW $_{144}$ (párrafo [0096] y [0302] en D1) (...) Como puede evidenciarse a partir del alineación (sic), APX005 y los anticuerpos de la invención se unen a distintos epítomos de CD40. (...)”

Se aclara que el solicitante tiene razón al citar que el anticuerpo APX005 divulgado en D1 se une a un epítopo diferente al mencionado en la presente solicitud, ya que, el anti-CD40 de D1 se une a los residuos 92-107 y 125-144 de CD40 (Pág. 6, Párrafo [0096]; Pág. 31, Párrafo [0302]). Sin embargo, es de aclarar que los residuos de unión T $_{92}$, E $_{97}$ y VL $_{101}$ se conocen como residuos de contacto de CD40 y el trímero CD40L, específicamente E $_{97}$, se considera un residuo de importancia para la unión de CD40 a su ligando, por lo que APX005 de acuerdo con las regiones de unión identificadas, se uniría en este punto (Pág. 31, Párrafo [0302]). Adicionalmente, para la caracterización del epítopo de APX005, se utilizó la secuencia de la proteína CD40 comprendida en la SEQ ID NO.198, la cual está directamente disponible como una estructura cristalina única: 3QD6, por lo que cabe señalar, que la numeración de la secuencia en la estructura de 3QD6 es 20 residuos mayor que las posiciones en las que se une el trímero CD40L (E74, Y82, D84, N86 y E117) (Pág. 31, Párrafo [0303]). Así que, conforme a lo mencionado en D1 y en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, los anticuerpos bloquean la interacción de CD40 y CD40L.

- El solicitante manifiesta que “(...) disiente de la interpretación del examinador de que para el anticuerpo C40M105, la actividad agonista y de unión hacia CD40 en células B, células DC o células Hek-BlueTM es baja en comparación con el control y que para el anticuerpo C40M126, se evidencia una actividad agonista mínima en las pruebas de activación DC y que no demostró un efecto en las pruebas de disminución transitoria en los recuentos de plaquetas (...)”

Se aclara que los anticuerpos descritos en D1 y de acuerdo con los resultados suministrados en dicho documento, demuestran que APX005 es un anticuerpo IgG1 humanizado que se une a específicamente a CD40, con una constante de disociación (K_D) de 9.6×10^{-10} M y bloquea la unión de CD40L a CD40. En pruebas *in vitro* APX005

Oficio N° 6184 de 28 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003436

mostró una potente actividad ADCC en células de linfoma CD40 positivas, así como la capacidad de inhibir directamente la proliferación de células tumorales tras la reticulación. APX005 también estimula la maduración de células dendríticas para mejorar la respuesta inmune celular. Además, APX005 demostró reactividad cruzada con CD40 de mono (Pág. 29, párrafo [0284]). Adicionalmente, APX005 exhibe la capacidad de inhibir el crecimiento de tumores previamente tratados con rituximab y que generaron resistencia (Pág. 29, Párrafo [0287]).

Si bien las secuencias de aminoácidos y los mecanismos de acción del anticuerpo divulgado en D1 difieren con los anticuerpos de la presente solicitud, los efectos sobre CD40 son similares, por lo cual no es posible establecer el aporte de los anticuerpos reclamados a los descritos en el estado de la técnica.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 6184 de 28 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003436

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0003436		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/054764		30 de septiembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
30 de septiembre de 2015				X					
Solicitante									
JANSSEN BIOTECH INC.									
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 29
Palabras clave utilizadas	CD40 TNFR (Tumor necrosis factor receptor) Anti-CD40 Agonistic Antibodies CD40 Anti-CD40 and reticulation agonistic activity
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/13, A61K 39/395, A61P 35/00, A61P 35/02

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)
SIPI	06054042	31/10/2007	-	-	A
	12171924	01/10/2012	-	-	A
	07131300	12/12/2007	-	-	A
	13128282	24/05/2013	-	-	A
	13261140	05/11/2013	-	-	A
	NC2017/0001317	13/02/2017	-	-	A
	NC2017/0012286	29/11/2017	-	-	A
	NC2018/0000809	26/01/2018	-	-	A
ISA USPTO	US20050054019	10/03/2005	-	-	A
	US20050202531	15/09/2005	-	-	A
	US20090104204	23/04/2009	-	-	A
	US20130243795	19/09/2013	-	-	A
	WO2014126254	21/08/2014	-	-	A
	US20140120103	01/05/2014	1 a 29	Pág. 2 Párrafo [0019]; Pág. 3, Párrafos [0027] y [0024]; Pág. 12, párrafos [0145] y [0148]; Págs. 26, Párrafos [0267] y [0266]; Pág. 28, Párrafo [0276], [0280], [0281] y [0282]; Pág. 29, párrafos [0284] [0287]; Pág. 31, Párrafos [0302] [0303]; Pág. 78 y 79, Reivindicaciones 14, 16, 17, 18 y 19;	Y

Oficio N° 6184 de 28 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003436

				Fig. 5; Fig. 9A; Fig. 11A.	
Google Patents	WO2012087928	28/06/2012	1 a 29	Pág. 20, Párrafo [0071]; Pág. 5, párrafo [0015]; Pág. 6, Párrafo [0016]; Pág. 38, Párrafo [00128].	Y
Patbase	US20030211100	13/11/2003	-	-	A
	US2009117111	07/05/2009	-	-	A
	US20120121585	17/05/2012	-	-	A
(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: 27/04/2020					
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero					