

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **6806** de **10 de junio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

Señor(a)
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS ANTI-GITR Y SUS USOS”**.

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/036818

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de junio de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/348,353 10 de junio de 2016
US 62/432,023 9 de diciembre de 2016
US 62/500,312 2 de mayo 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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 9 de agosto de 2019, bajo el número N° NC2019/0008647, 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 33 del radicado N° NC2019/0008647 del 9 de agosto de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar agentes (por ejemplo, anticuerpos), que modulen la actividad de GITR, como una terapia inmunológica contra el cáncer y los trastornos inmunitarios.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de estos que se unen al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR). Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otras cosas, para dianizar células inmunitarias, por ejemplo, células T efectoras, células T reguladoras y células NK que expresan GITR.

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

El objeto de las reivindicaciones 10 a 20 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hacen referencia al tratamiento del cáncer en un sujeto con un medicamento preparado a partir de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), el cual, modula la respuesta inmunitaria antitumoral en un sujeto.



Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 10 a 20 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que hacen referencia al uso de la composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde el tratamiento comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), el cual, modula la respuesta inmunitaria antitumoral en un sujeto.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0013298 el 7 de diciembre de 2018, tituló la invención como: “ANTICUERPOS ANTI-GITR Y SUS USOS”. No obstante, este título contiene la palabra “usos”, y de acuerdo con el art. 14 D 486, los usos no son patentables, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPO AISLADO O FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO DE ESTE QUE SE UNE AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL INDUCIDO POR GLUCOCORTICOIDES (GITR)”.

5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras porque no definen un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando las parejas específicas de secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la región variable de la cadena ligera (VL) y la región variable de la cadena pesada (VH). En este sentido el indicar que el anti-GITR comprende una VH seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 338, 242, 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 258, 274, 290, 306, 322, 330, 346, 354, 362, 370, 378, 386, y 394; y una VL seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 402, 250, 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 266, 282, 298 y 314 no define adecuadamente la molécula de unión, y, hace opcional y especulativa la estructura aminoácida de esta, así como su capacidad para reconocer y unirse al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR). Vale decir, que la memoria descriptiva menciona específicamente las VH y VL que identifican los anticuerpos anti-GITR desarrollados en la presente invención (Párr. [0164], Ejemplo 2, Tabla 1). Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- Las reivindicaciones 1, 3, 4 y 33 no son concisas ni presentan sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la



Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

región variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo anti-GITR. Sin embargo, en la descripción no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o delección de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas con un 90% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOs: 338, 242, 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 258, 274, 290, 306, 322, 330, 346, 354, 362, 370, 378, 386, y 394 que caracterizan las VH; y con respecto a las SEQ ID NOs: 402, 250, 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 266, 282, 298 y 314 que caracterizan las VL del anticuerpo anti-GITR reclamado. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer las secuencias aminoácidas exactas a las que se refieren, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la presente solicitud y pueden incluir variantes estructurales no funcionales en los CDRs que afectan la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo o molécula variante de unión a un antígeno.

- Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque emplean el termino en idioma ingles “and”, el cual no es adecuado para definir una reivindicación. Se le recuerda al solicitante que el capítulo reivindicatorio se debe redactar exclusivamente en idioma castellano. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 5 no es clara porque no define un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.) que describen las tres CDRs de la región variable de cadena pesada (VH); y las tres CDRs de la región variable de cadena ligera (VL), que identifican a cada uno de los anticuerpos anti-GITR desarrollados en la presente solicitud. Vale subrayar, que la memoria descriptiva menciona específicamente las 3 CDRs de la VH y las 3 CDRs de la VL que identifican cada uno de los anticuerpos anti-GITR desarrollados en la presente invención (Párr. [0164], Ejemplo 2, Tabla 1). Se le recuerda al solicitante que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, depende de las secuencias de aminoácidos específicas y de las conformaciones de cada una de las CDRs y por eso se debe definir en términos de la estructura aminoácida completa de las 6 CDR's comprendidas en la VL y VH. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 7 y 8 no son claras porque definen un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, en términos de que este compite por la unión al antígeno GITR o se une al mismo epítipo en GITR que un anticuerpo de referencia que comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 98/106; 162/170; 194/202; 242/250; 290/298; 338/402; y 346/102, lo cual corresponde a un resultado alcanzar que da cuenta de la actividad de este. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Además, se le aclara el solicitante



Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

que se está haciendo referencia a múltiples anticuerpos anti-GITR que comprenden diferentes características técnicas esenciales estructurales con respecto a los anti-GITR reclamados en la presente solicitud. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

- Las reivindicaciones 1, 3, 7 y 8 no son concisas porque reclaman un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une a GITR, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 21, 24, 25, 27, 29 y 30 no son claras porque los términos “menor que”, “menor de alrededor”, “menos de aproximadamente”, “o menor”, “al menos alrededor”, “una o más”, “de más de alrededor” y “menor que alrededor”, son imprecisos. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

6. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR) y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2006105021 y WO2015031667.

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14512P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 100; un HCDR2 de SEQ ID NO: 102; un HCDR3 de SEQ ID NO: 104; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 108; una LCDR2 de SEQ ID NO: 110; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 112 (reivindicaciones 1 a 6 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14486P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 20; un HCDR2 de SEQ ID NO: 22; un HCDR3 de SEQ ID NO: 24; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 28; una LCDR2 de SEQ ID NO: 30; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 32 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14491P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 36; un HCDR2 de SEQ ID NO: 38; un HCDR3 de SEQ ID NO: 40; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 44; una LCDR2 de SEQ ID NO: 46; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 48 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).



Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

- **Grupo inventivo 4:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14493P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 52; un HCDR2 de SEQ ID NO: 54; un HCDR3 de SEQ ID NO: 56; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 60; una LCDR2 de SEQ ID NO: 62; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 64 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 5:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14495P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 68; un HCDR2 de SEQ ID NO: 70; un HCDR3 de SEQ ID NO: 72; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 76; una LCDR2 de SEQ ID NO: 78; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 80 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 6:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14503P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 84; un HCDR2 de SEQ ID NO: 86; un HCDR3 de SEQ ID NO: 88; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 92; una LCDR2 de SEQ ID NO: 94; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 96 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 7:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14474P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 4; un HCDR2 de SEQ ID NO: 6; un HCDR3 de SEQ ID NO: 8; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 12; una LCDR2 de SEQ ID NO: 14; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 16 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 8:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14520P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 116; un HCDR2 de SEQ ID NO: 118; un HCDR3 de SEQ ID NO: 120; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 124; una LCDR2 de SEQ ID NO: 126; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 128 (reivindicaciones 1 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 9:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14523P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 132; un HCDR2 de SEQ ID NO: 134; un HCDR3 de SEQ ID NO: 136; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 140; una LCDR2 de SEQ ID NO: 142; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 144 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 10:** Anticuerpo anti-GITR (**H1H14524P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 148; un HCDR2 de SEQ ID NO: 150; un HCDR3 de SEQ ID NO: 152; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 156; una LCDR2 de SEQ ID NO: 158; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 160 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 11:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14469P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 164; un HCDR2 de SEQ ID NO: 166; un HCDR3 de SEQ ID NO: 168; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 172; una LCDR2 de SEQ ID NO: 174; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 176 (reivindicaciones 3 a 6 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 12:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14470P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 180; un HCDR2 de SEQ ID NO: 182; un HCDR3 de SEQ ID NO: 184; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 188; una LCDR2 de SEQ ID NO: 190; y



Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

un LCDR3 de SEQ ID NO: 192 (reivindicaciones 1 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).

- **Grupo inventivo 13:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14475P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 196; un HCDR2 de SEQ ID NO: 198; un HCDR3 de SEQ ID NO: 200; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 204; una LCDR2 de SEQ ID NO: 206; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 208 (reivindicaciones 3 a 6 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 14:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14476P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 212; un HCDR2 de SEQ ID NO: 214; un HCDR3 de SEQ ID NO: 216; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 220; una LCDR2 de SEQ ID NO: 222; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 224 (reivindicaciones 1 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 15:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14508P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 228; un HCDR2 de SEQ ID NO: 230; un HCDR3 de SEQ ID NO: 232; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 236; una LCDR2 de SEQ ID NO: 238; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 240 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 16:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14516P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 244; un HCDR2 de SEQ ID NO: 246; un HCDR3 de SEQ ID NO: 248; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 252; una LCDR2 de SEQ ID NO: 254; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 256 (reivindicaciones 3 a 6 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente - 32).
- **Grupo inventivo 17:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14521P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 260; un HCDR2 de SEQ ID NO: 262; un HCDR3 de SEQ ID NO: 264; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 268; una LCDR2 de SEQ ID NO: 270; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 272 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 18:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14525P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 276; un HCDR2 de SEQ ID NO: 278; un HCDR3 de SEQ ID NO: 280; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 284; una LCDR2 de SEQ ID NO: 286; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 288 (reivindicaciones 1 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 19:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14528P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 292; un HCDR2 de SEQ ID NO: 294; un HCDR3 de SEQ ID NO: 296; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 300; una LCDR2 de SEQ ID NO: 302; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 304 (reivindicaciones 3 a 6 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 20:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14530P**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 308; un HCDR2 de SEQ ID NO: 310; un HCDR3 de SEQ ID NO: 312; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 316; una LCDR2 de SEQ ID NO: 318; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 320 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).



Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

- **Grupo inventivo 21:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14531P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 324; un HCDR2 de SEQ ID NO: 326; un HCDR3 de SEQ ID NO: 328; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 22:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14532P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 332; un HCDR2 de SEQ ID NO: 334; un HCDR3 de SEQ ID NO: 336; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 23:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14536P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 340; un HCDR2 de SEQ ID NO: 342; un HCDR3 de SEQ ID NO: 344; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 1 a 6 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente – 31 y 33).
- **Grupo inventivo 24:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14539P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 348; un HCDR2 de SEQ ID NO: 350; un HCDR3 de SEQ ID NO: 352; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 6 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 25:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H14541P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 356; un HCDR2 de SEQ ID NO: 358; un HCDR3 de SEQ ID NO: 360; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 26:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H15736P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 364; un HCDR2 de SEQ ID NO: 366; un HCDR3 de SEQ ID NO: 368; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 27:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H15740P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 372; un HCDR2 de SEQ ID NO: 374; un HCDR3 de SEQ ID NO: 376; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 28:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H15744P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 380; un HCDR2 de SEQ ID NO: 382; un HCDR3 de SEQ ID NO: 384; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).
- **Grupo inventivo 29:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H15745P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 388; un HCDR2 de SEQ ID NO: 390; un HCDR3 de SEQ ID NO: 392; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y



Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).

- Grupo inventivo 30:** Anticuerpo anti-GITR (**H4H15753P2**) que comprende un HCDR1 de SEQ ID NO: 396; un HCDR2 de SEQ ID NO: 398; un HCDR3 de SEQ ID NO: 400; una LCDR-1 de SEQ ID NO: 404; una LCDR2 de SEQ ID NO: 406; y un LCDR3 de SEQ ID NO: 408 (reivindicaciones 3 a 4 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de junio de 2016 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	WO2015031667	“GITR antigen binding proteins”	5 de marzo de 2015
D2	WO2006105021	“Gitr binding molecules and uses therefor”	5 de octubre de 2006

El documento D1¹ divulga proteínas de unión a antígeno que activan GITR. También se proporcionan los ácidos nucleicos que codifican las proteínas de unión al antígeno, así como los vectores de expresión y las células que contienen dichos ácidos nucleicos. Las proteínas de unión al antígeno son útiles en métodos terapéuticos para estimular la señalización de GITR (Resumen).

El documento D2² divulga moléculas de unión que se unen específicamente a GITR, por ejemplo, GITR humano (hGITR), en células T y células dendríticas. Las moléculas se caracterizan por unirse a hGITR con alta afinidad, en presencia de un agente estimulante,

¹<https://patents.google.com/patent/WO2015031667A2/en?q=WO2015031667>
²<https://patents.google.com/patent/WO2006105021A2/en?q=WO2006105021>

Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

por ejemplo, CD3, son agonistas y anulan la supresión de las células Teff por las células Treg (Resumen).

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

8.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la estimulación del receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides mediada por el ligando (hGITRL), caracterizado porque comprende: las tres regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 90% con una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 338, 98, 274, 178, 210 y 114; y los tres CDRs de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 90% con un aminoácido de la región variable de la cadena ligera (LCVR) seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 402, 106, 282, 186, 218, y 122”* (Radicado N° NC2019/0008647 del 9 de agosto de 2019).

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

Características esenciales	D1
Anticuerpo que bloquea la estimulación del receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides mediada por el ligando (hGITRL).	Anticuerpo anti-GITR que compite en forma cruzada con el ligando GITRL por la unión al antígeno GITR (Pág. 122 y 123 – Reiv. 10 a 13).
Tres CDRs de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 90% con una secuencia de aminoácidos de la VH de SEQ ID NO: 98.	Tres CDRs de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de la VH caracterizada por la SEQ ID NO: 149 (Pág. 36, Tabla 1).
Tres CDRs de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 90% con una secuencia de aminoácidos de la VL de SEQ ID NO: 106.	Tres CDRs de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de la VL caracterizada por la SEQ ID NO: 130 (Pág. 36, Tabla 1).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que divulga un anticuerpo monoclonal que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR) denominado Ab13 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149 (Pág. 36, Tabla 1), la cual, presenta 92% de identidad y 100% de cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 98 que caracteriza la VH del anti-GITR reivindicado (Fig. 1); y una región variable de cadena ligera (VL) caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 (Pág. 36, Tabla 1), la cual, presenta 95% de identidad y 100% de cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 106 que caracteriza la VL del anti-GITR reivindicado (Fig. 2). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

- Región variable de cadena pesada (VH)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

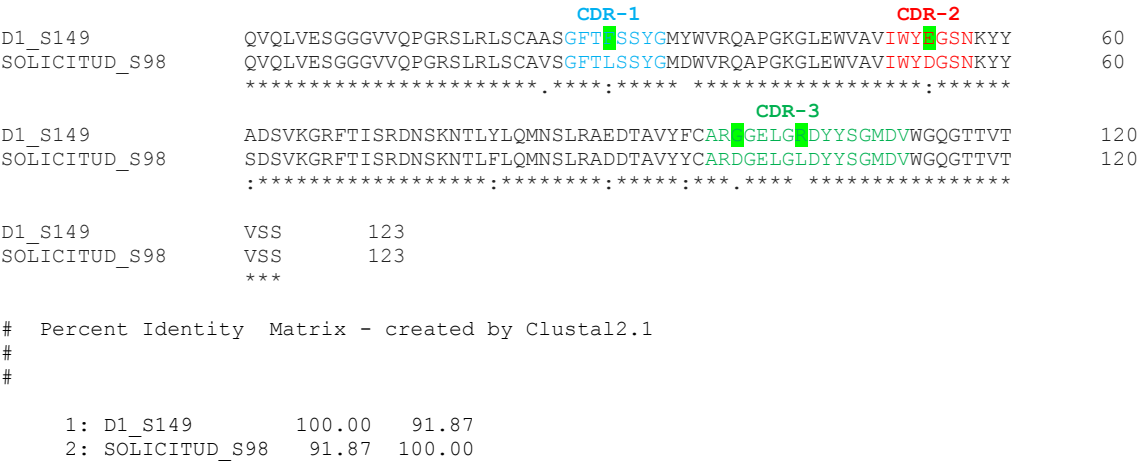


Figura 1. Alineamientos entre la VH caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149 divulgada en D1, y la VH caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 reivindicada.

Región variable de cadena ligera (VL)

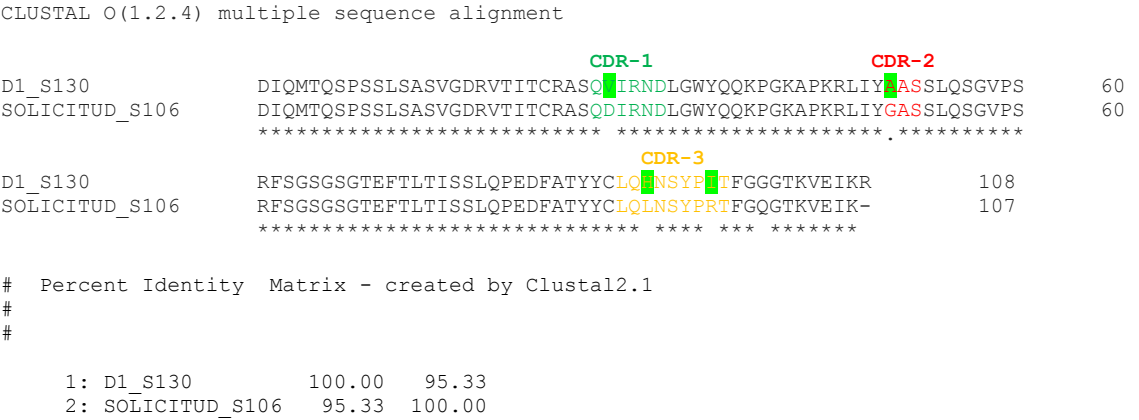


Figura 2. Alineamientos entre la VL caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 divulgada en D1, y la VL caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 reivindicada.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el anticuerpo anti-GITR de la invención compite por unirse al antígeno GITR humano con un anticuerpo de referencia que comprende una VH de SEQ ID NO: 138 y una VL de SEQ ID NO: 119 (Pág. 120 a 122, Reiv. 5 a 9). Además, se indica que el anti- GITR presenta las siguientes propiedades : a) compite cruzadamente con GITRL para unirse a GITR; b) se puede internalizar en células CD4 humanas; c) inhibe la supresión de las células T reguladoras; d) disminuye las células T reguladoras circulantes; e) activa las células T efectoras; f) tiene una vida media de al menos 6, 7, 9 o 12 días en suero humano (Pág. 33, Párr. [00141]).

Finalmente, el documento D1 divulga las moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican los anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión al antígeno de estos que se unen específicamente a GITR (Pág. 66 y 67, Párr. [00245 - 00252]); los vectores de expresión que comprenden dichas moléculas de ácido nucleico aisladas (Pág. 68, Párr. [00253]); las células hospederas que comprenden dichos vectores de expresión; los métodos de producción de dichos anticuerpos (Pág. 69, Párr. [00254]); y las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo un anticuerpo anti-GITR (Pág. 87, Párr. [00319]).

Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

Las reivindicaciones dependientes 2, 4, 9, 21 a 30, así como las reivindicaciones independientes 3, 7 y 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 5 consiste en: *“El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende: (...)”* (Radicado N° NC2019/0008647 del 9 de agosto de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo anti-GITR	Anticuerpo anti-GITR que compite en forma cruzada con el ligando GITRL por la unión al antígeno GITR (Pág. 122 y 123 – Reiv. 10 a 13).	Anticuerpo anti- GITR (Pág. 81 y 82, Reiv. 1 a 23).
Comprende CDRs de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 90% con una secuencia de aminoácidos de la VH de SEQ ID NO: 98.	Tres CDRs de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de la VH caracterizada por la SEQ ID NO: 149 (Pág. 36, Tabla 1).	Comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende los residuos de aminoácidos 20-138 de la SEC ID NO: 1 (Pág. 81, Reiv. 10).
CDRs de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 90% con una secuencia de aminoácidos de la VL de SEQ ID NO: 106.	Tres CDRs de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de la VL caracterizada por la SEQ ID NO: 130 (Pág. 36, Tabla 1).	Comprende una región variable de la cadena ligera (VL) que comprende los residuos de aminoácidos 21-127 de la SEC ID NO: 2 (Pág. 81, Reiv. 10).
HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 100, 102 y 104 respectivamente.	HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 33, 36 y 58 respectivamente (Pág. 36, Tabla 1).	HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 3, 4 y 5 respectivamente (Pág. 14, líneas 21 a 24).
LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 108, 110 y 112 respectivamente.	LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 6, 12 y 25 respectivamente (Pág. 36, Tabla 1).	LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 6, 7 y 8 respectivamente (Pág. 14, líneas 24 a 26).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga un anticuerpo monoclonal que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR) denominado Ab13 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID O: 149, la cual, presenta 92% de identidad y 100% de cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 98 que caracteriza la VH del anti-GITR reivindicado (Fig. 1); y una región variable de cadena ligera (VL) caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID O: 130, la cual, presenta 95% de identidad y 100% de cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 106 que caracteriza la VL del anti-GITR reivindicado (Fig. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de D1 consiste en las secuencias de aminoácidos que caracterizan las seis CDRs contenidas dentro de las regiones variables de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) del anticuerpo anti-GITR reivindicado.

Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

Los efectos técnicos asociados a dicha diferencia consisten en: (i) el anticuerpo anti-GITR denominado H1H14512P demuestra unión específica y potente a líneas celulares humanas que expresan GITR (Ejemplo 4, Tabla 4 – memoria descriptiva); y (ii) el anticuerpo H1H14512P tiene la capacidad de activar hGITR o bloquear la estimulación del receptor mediada por el ligando hGITR (hGITRL) en presencia o ausencia de anclaje del anticuerpo a los receptores Fc gamma mediante ensayos reporteros basados en luciferasa (R Fc gamma) (Ejemplo 5, Tabla 5 – Memoria descriptiva).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), conocido en D1, con el fin de desarrollar un anti-GITR capaz de activar hGITR o bloquear la estimulación del receptor mediada por el ligando hGITR (hGITRL) en presencia o ausencia de anclaje del anticuerpo a los receptores Fc gamma?

Sin embargo, el desarrollar un anticuerpo anti-GITR capaz de activar hGITR o bloquear la estimulación del receptor mediada por el ligando hGITR (hGITRL) en presencia o ausencia de anclaje del anticuerpo a los receptores Fc gamma, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un anticuerpo anti-GITR que comprende dominios variables de cadena ligera y pesada caracterizados por las secuencias de aminoácidos del clon 6C8 (Pág. 77, Ejemplo 8), el cual, como lo demuestra el mismo solicitante presenta los siguientes efectos técnicos: (i) es capaz de activar hGITR en ausencia de anclaje del anticuerpo a los receptores Fc gamma (25% de activación) con in CE₅₀ de 1.02 nM, y bloquea la estimulación del receptor mediada por el ligando hGITR (hGITRL) en ausencia de anclaje del anticuerpo a los receptores Fc gamma (54% de bloqueo) con un CI₅₀ de 0.10 nM (Ab anti-GITR de control-mlgG1, Ejemplo 5, Tabla 5 – Memoria descriptiva); (ii) es capaz de activar hGITR en presencia de anclaje del anticuerpo a los receptores Fc gamma (N° de veces de activación por sobre la señal basal = 6.0 y 5.0) con un CE₅₀ de 0.10 nM y 0.20 nM (Ab I anti-GITR de control-mlgG1/ Ab I anti-GITR de control -mlqG2a, Ejemplo 5, Tabla 5 – Memoria descriptiva), y bloquea la estimulación del receptor mediada por el ligando hGITR (hGITRL) en presencia de anclaje del anticuerpo a los receptores Fc gamma (60% y 74% de bloqueo) con in CI₅₀ de 0.20 nM y 0.01 nM (Ab I anti-GITR de control-mlgG1/ Ab I anti-GITR de control -mlqG2a, Ejemplo 5, Tabla 5 – Memoria descriptiva).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas para desarrollar un anticuerpo anti-GITR capaz de activar hGITR o bloquear la estimulación del receptor mediada por el ligando hGITR (hGITRL) en presencia o ausencia de anclaje del anticuerpo a los receptores Fc gamma del documento D2 y las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 130 y 149 que caracterizan respectivamente la VL y la VH del anticuerpo anti-GITR de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 6 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

9. 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	WO2015031667	1 a 4, 7 a 9, 21 a 30.	Novedad
		5 y 6	Nivel Inventivo

Oficio N° **6806** de **10 de junio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

D2	WO2006105021	5 y 6	Nivel inventivo
----	--------------	-------	-----------------

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: 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° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2018/0013298				1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/036818				9 de junio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad		Presentación			
10 de junio de 2016						X					
Solicitante											
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	10 a 20	Art. 15	-	Art. 20	10 a 20	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			1 a 6 parcialmente, 9 parcialmente, 21 a 30 parcialmente, 31 a 33.		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 9, 21 a 30.
Palabras clave utilizadas	Antibody or antigen-binding fragment thereof, Anti-GITR, glucocorticoid- induced tumor necrosis factor receptor (GITR), CD357 OR TNFRSF18 OR UNQ319/PRO364 OR AITR OR activation-inducible TNFR family receptor.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, A61K 39/395.

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	CO05118453	22/11/2005	-	-	A
	CO16077182	30/03/2016	-	-	A
	CO NC2016/0006109	29/12/2016	-	-	A
	CO NC2017/0003408	07/04/2017	-	-	A
ISA/EPO	WO2006105021	05/10/2006	5 y 6	Pág. 77, Ejemplo 8 - Pág. 81 y 82, Reiv. 1 a 26 – Listado de secuencias.	Y
	US8709424	29/04/2014	-	-	A
	US2015064204	05/03/2015	-	-	A
Patbase	US2005014224	20/01/2005	-	-	A
	US2006099171	11/05/2006	-	-	A
	US2010061984	11/03/2010	-	-	A
	US2011212086	01/09/2011	-	-	A
	US2012189639	26/07/2012	-	-	A
	US2013108641	02/05/2013	-	-	A
	US2015368349	24/12/2015	-	-	A
	WO16054638	07/04/2016	-	-	A
The Lens	WO2015031667	05/03/2015	1 a 4, 7 a 9, 21 a 30/SEQ ID NO: 98 y 106	Pág. 33, Párr. [00141] - Pág. 36, Tabla 1 - Pág. 66 y 67, Párr. [00245 - 00252] - Pág. 68, Párr. [00253] - Pág. 69, Párr. [00254] - Pág. 87, Párr.	X

Oficio N° 6806 de 10 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

			5 y 6	[00319] - Pág. 120 a 122, Reiv. 5 a 9 - Pág. 122 y 123 – Reiv. 10 a 13 - SEQ ID NO: 131 y 149.	Y
(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: 28/05/2020					
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO					