

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

Señor(a)
HANMI PHARM. CO. LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CONJUGADO DE ACCIÓN PROLONGADA DEL AGONISTA TRIPLE RECEPTOR DEL GLUCAGÓN /GLP-1/GIP”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/KR2016/015555

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de diciembre de 2016.

PRIORIDADES: KR 10-2015-0191082 del 31 de diciembre de 2015

KR 10-2016-0163737 del 02 de diciembre de 2016.

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 29 de julio de 2020, bajo el número NC2018/0006986, 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 17 del radicado N° NC2018/0006986 del 29 de julio de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar un material novedoso que pueda activar altamente el GLP-1, GIP, y los receptores del glucagón y tenga los efectos para controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir el peso corporal sin causar efectos secundarios tales como vómitos y náuseas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un conjugado de un péptido que tiene actividades en un receptor de glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP).



Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 3 no es concisa, porque a pesar de ser dependiente de la reivindicación 1 reclama los mismos aminoácidos en la posición Xaa14 descritos en la reivindicación independiente. Se recomienda eliminar los aminoácidos de la posición Xaa14.
- Las reivindicaciones 5 y 10 no son claras, porque presentan errores tipográficos. En el caso de la reivindicación 5 se define a L como un conector de “*polietilénlglico*” y en la reivindicación 10 define a L como un conector de “*polietilenflicol*”. Se recomienda reemplazar ambos términos por polietilénlgicol.
- La reivindicación 4 no es concisa, porque reclama los mismos aminoácidos en las posiciones Xaa13, Xaa14, Xaa15, Xaa17, Xaa18, Xaa19, Xaa20, Xaa21, Xaa23 y Xaa24 previamente reclamados en la reivindicación independiente. Se recomienda eliminar los aminoácidos de estas posiciones.
- Las reivindicaciones 16 y 17 no son concisas, porque reclaman las secuencias SEQ ID NOs: 31, 50 a 56, 58, 64 a 80, 83, 86, 91 y 93 previamente reclamadas en la reivindicación 15. Se recomienda eliminar la reivindicación 16 y revisar las secuencias descritas en la reivindicación 17.
- Las reivindicaciones 2, 5, 10, 12 y 13 no se encuentran sustentadas en la descripción, porque reclaman las fórmulas químicas 2 a 5. Sin embargo, en la descripción no se evidencian estas referencias sino “*Fórmula general 1*”, “*Fórmula general 2*” y “*Fórmula general 3*”, para esta Oficina no es claro si corresponden a lo mismo o si son asignaciones arbitrarias, al parecer no tienen la misma correspondencia porque en la reivindicación 5 la Fórmula Química 3 es representada por la fórmula general 2, en la reivindicación 10 la Fórmula Química 4 es representada por la fórmula general 3. Se sugiere corregir estas denominaciones, dado que al no estar presentes en la descripción ni en las reivindicaciones originalmente presentadas, se pueden considerar como ampliación de materia. Esto, teniendo en cuenta que los compuestos reclamados en las reivindicaciones 10 y 13 corresponden a desarrollos particulares de la Fórmula General 1.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de diciembre 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
D2	US2015/0164997	“Dual GLP-1/glucagon receptor agonists”	18 de junio de 2015
D3	WO2015/022420	“GIP and GLP-1 receptor dual-agonists for the treatment of diabetes”	19 de febrero de 2015

El documento D2¹ divulga péptidos exendin-4, capaces de activar los receptores GLP-1 y glucagón (Pág. 1, párr. [0001]).

¹<https://patents.google.com/patent/US20150164997A1/en?q=US+2015%2f0164997>.

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

El documento D3² divulga un polipéptido heterólogo que comprende el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 461, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1). En donde el polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]), el cual se une a los receptores GIP y GLP-1 (Pág. 6, párr. [0031]) y al receptor del glucagón humano (Pág. 6, párr. [0036]).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación: (...)” (Radicado N° NC2018/0006986 del 29 de julio de 2020).

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

Características esenciales	D3
Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:	Polipéptido heterólogo que comprende (Pág. 4, párr. [0020] y [0021], fig. 1)
[Fórmula Química 1] X - La - F en la que, X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I a continuación: Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103) en el que, en la Fórmula General 1, Xaa1 histidina (His, H), 4-imidazoacetilo (CA), o tirosina (Tyr, Y); Xaa2 ácido α-metil-glutámico o ácido aminoisobutírico (Aib); Xaa3 ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q); Xaa7 treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I); Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys,C) o valina (Val, V); Xaa12 lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I); Xaa13 glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (Cys, C); Xaa14 leucina (Leu, L), metionina (Met, M), o tirosina (Tyr, Y); Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);	el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462 se une a un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1) El polipéptido aislado comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: X₁ X₂ X₃ G X₅ X₆ X₇ S X₉ X₁₀ X₁₁ X₁₂X₁₃ X₁₄ X₁₅ X₁₆ X₁₇ X₁₈ X₁₉ X₂₀ X₂₁ F X₂₃ X₂₄ X₂₅ L X₂₇ X₂₈ X₂₉ X₃₀ (SEQ ID NO: 462); Donde X₁ es Y o H; X₂ es G X₃ es E o Q; X₅ es T; X₆ es F; X₇ es T o I; X₉ es D o L X₁₀ es Y, V, o L; X₁₁ es S;

² <https://patents.google.com/patent/WO2015022420A1/en?q=WO2015%2f022420>.

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

Xaa16 es glicina (Gly, G) o ácido glutámico (Glu, E)); Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C), o lisina (Lys, K); Xaa18 alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R) o histidina (His, H); Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V); Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q) o arginina (Arg, R); Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L), cisteína (Cys, C) o ácido aspártico (Asp, D); Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V); Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D), o ácido glutámico (Glu, E); Xaa27 valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K), o metionina (Met, M); Xaa28 cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina (Asn, N), o ácido aspártico (Asp, D); Xaa29 cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina (Thr, T), ácido glutámico (Glu, E), o histidina (His, H); Xaa30 cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K), o histidina (His, H), o está ausente; y R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107), o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente; en la que: m es -Cys-, -Pro-, o -Gly-Pro-; y n es -Cys-, -Gly-, -Ser-, o -His-Gly-, o está ausente, L es un conector polietilenglicol; y F es una región Fc de inmunoglobulina.	X₁₂ es K, S, o I; X₁₃ es Y o A; X₁₄ es M o L; X₁₅ es E o D; X₁₆ es E o G; X₁₇ es E o Q; X₁₈ es A o H; X₁₉ es V, A, o Q; X₂₀ es R, K, o Q; X₂₁ es L, E o D; X₂₃ es I o V; X₂₄ es E, A, o N; X₂₅ es F X₂₇ es L, K, o V; X₂₈ es A, K, o N; X₂₉ es G o Q; y X₃₀ es G o K (Pág. 4, párrs. [0020-0021]) El polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG), biotina, albumina, una porción de unión a FcRn etc ((Pág. 5, párr. [0030], pág. 77, reiv. 37) el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462, se une a un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos, donde la región Fc comprende IgG, IgGI-TM, IgGI-FQQ, IgG4, IgGI-YTE o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1, pág. 77, reiv. 34)
---	---

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga un polipéptido heterólogo que comprende el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 461, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1), en donde el polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]), para tratar o prevenir una condición causada o caracterizada por daños en la liberación de insulina (Pág. 7, párr. [0041]), este documento también divulga que los polipéptidos de la solicitud se unen a los receptores GIP y a GLP-1 con una EC₅₀ menor a 2 pM (Pág. 6, párr. [0031-0035]) y al receptor del glucagón humano (Pág. 6, párr. [0036]).

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el conjugado divulgado en el documento D3, consiste en que el compuesto de la presente invención, posee la estructura del conjugado péptido-PEG-región Fc y el aminoácido de la posición Xaa2.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir la estructura del conjugado péptido-PEG-región Fc y el aminoácido de la posición Xaa2, porque el solicitante reclama el conjugado mediante la fórmula general SEQ ID NO: 103 la cual implica que no todas las posibles sustituciones planteadas permitan que el polipéptido presente un efecto técnico. Se le sugiere al solicitante indicar en la reivindicación independiente o en las dependientes las secuencias derivadas de la formula general que presentan un efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado conocido en el documento 3 con el fin de obtener un conjugado alternativo?

Sin embargo, el incluir la estructura del conjugado péptido-PEG-región Fc para obtener el conjugado, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a que los polipéptidos de SEQ ID NO:462 están unidos a PSSGAPPPS (Págs. 16 y 17, tabla.1), GKKNWVKHNIT (Pág. 23, tabla. 6), en donde el péptido se encuentra unido a un resto heterólogo como un polímero orgánico, un polímero inorgánico, PEG, biotina, albúmina, albúmina de suero humano, una porción de unión a FcRn, un fragmento de un anticuerpo o una combinación de los mismos (Pág. 5, párr. [0030]) y una región Fc IgG (Pág. 5, párr. [0027]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un resto heterólogo unido a PEG y a un domino Fc a un polipéptido como el de la SEQ ID NO:462 del documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 3, 4, 6, 8, 9, 11, 12 y 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 2 consiste en: “*Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación: (...)*” (Radicado N° NC2018/0006986 del 29 de julio de 2020).

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

Características esenciales	D3	D2
Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:	Polipéptido heterólogo que comprende (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1)	El compuesto de la formula (I) R ¹ -Z-R ² En donde Z es un péptido de formula (II) (Pág. 2, párr. [0023])

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

[Fórmula Química 1] X - La - F en la que, X es SEQ ID NO: 12: CA G E G T F I S D L S K Y M D E Q A V Q L F V E W L M A G G P S S G A P P P S H G L es un conector polietilenglicol; y F es una región Fc de inmunoglobulina.	el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1) El polipéptido aislado comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: X₁ X₂ X₃ G X₅ X₆ X₇ S X₉ X₁₀ X₁₁ X₁₂X₁₃ X₁₄ X₁₅ X₁₆ X₁₇ X₁₈ X₁₉ X₂₀ X₂₁ F X₂₃ X₂₄ X₂₅ L X₂₇ X₂₈ X₂₉ X₃₀ (SEQ ID NO: 462); Donde X₁ es Y o H; X₂ es G X₃ es E o Q; X₅ es T; X₆ es F; X₇ es T o I; X₉ es D o L X₁₀ es Y, V, o L; X₁₁ es S; X₁₂ es K, S, o I; X₁₃ es Y o A; X₁₄ es M o L; X₁₅ es E o D; X₁₆ es E o G; X₁₇ es E o Q; X₁₈ es A o H; X₁₉ es V, A, o Q; X₂₀ es R, K, o Q; X₂₁ es L, E o D; X₂₃ es I o V; X₂₄ es E, A, o N; X₂₅ es F X₂₇ es L, K, o V; X₂₈ es A, K, o N; X₂₉ es G o Q; y X₃₀ es G o K (Pág. 4, párrs. [0020-0021]) El polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]).	His-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser- Asp-Leu-Ser-Lys-Leu-Leu-Asp- Glu-Gln-X₁₈-Ala-Lys-Asp-Phe- Ile-Glu-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly- Pro-X₃₂-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro- Pro-Ser Donde X₂ es Ser, D-Ser o Aib, X₃ es Gln o His, X₁₈ es Arg o Leu, X₃₂ es Ser (Pág. 2, párrs. [0023-0027])
---	---	--

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga un polipéptido heterólogo que comprende el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 461, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1), en donde el polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]), para tratar o prevenir una condición causada o caracterizada por daños en la liberación de insulina (Pág. 7, párr. [0041]), este documento también divulga que los polipéptidos de la solicitud se unen a los receptores GIP y a GLP-1 con una EC₅₀ menor a 2 pM (Pág. 6, párr. [0031-0035]) y al receptor del glucagón humano (Pág. 6, párr. [0036]).

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el péptido divulgado de en el documento D3 consiste en la secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el C-terminal del péptido (Págs. 71-76, tabla. 2).

No se le atribuye un efecto técnico al péptido de SEQ ID NO:12, porque la actividad *in vitro* expresada como potencia relativa respecto al péptido nativo presenta valores inferiores a uno (vs. GLP-1: 0,4, vs. Glucagón < 0,1 y vs. GIP < 0,1) lo que indica que este péptido presenta una actividad inferior al péptido nativo (Pág. 72, tabla. 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado conocido en el documento D3 con el fin de obtener un conjugado alternativo?

Sin embargo, el incluir una secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el c-terminal del péptido para obtener el conjugado, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a derivados de exendin-4, los cuales potencian la actividad hacia los receptores GLP-1 y glucagón (Pág. 2, párr. [0022], pág. 12, tabla. 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el c-terminal del péptido divulgada en el documento D2 en el péptido divulgado en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 5 consiste en: “ *Un conjugado representado por la Fórmula Química 3 a continuación: (...)*” (Radicado N° NC2018/0006986 del 29 de julio de 2020).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Un conjugado representado por la Fórmula Química 3 a continuación:	Polipéptido heterólogo que comprende (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1)	El compuesto de la formula (I)
[Fórmula Química 3] X -La -F en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido representada por la Fórmula General 2 a continuación: Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13- Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24 Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31- Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser- Xaa40 (Fórmula General 2, SEQ ID NO: 104)	el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1) El polipéptido aislado comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: X ₁ X ₂ X ₃ G X ₅ X ₆ X ₇ S X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ F X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ L X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ (SEQ ID NO: 462); Donde X ₁ es Y o H ; X ₂ es G X ₃ es E o Q ; X ₅ es T ; X ₆ es F ; X ₇ es T o I ; X ₉ es D o L X ₁₀ es Y , V , o L ; X ₁₁ es S ; X ₁₂ es K , S , o I ;	R ¹ -Z-R ² En donde Z es un péptido de formula (II) (Pág. 2, párr. [0023]) His- X₂-X₃ -Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Gln- X₁₈ -Ala-Lys-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro- X₃₂-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

en el que, en la Fórmula General 2, Xaa1 es 4-imidazoacetilo, histidina, o tirosina; Xaa2 es glicina, ácido α-metil-glutámico, o Aib; Xaa10 es tirosina o cisteína; Xaa13 es alanina, glutamina, tirosina, o cisteína; Xaa14 es leucina, metionina, o tirosina; Xaa15 es ácido aspártico, ácido glutámico, o leucina; Xaa16 es glicina, ácido glutámico, o serina; Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, ácido glutámico, cisteína, o lisina; Xaa18 es alanina, glutamina, arginina, o histidina; Xaa19 es alanina, glutamina, cisteína, o valina; Xaa20 es lisina, glutamina, o arginina; Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, leucina, o ácido aspártico; Xaa23 es isoleucina valina; Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina, o ácido glutámico; Xaa28 es lisina, cisteína, asparagina, o ácido aspártico; Xaa29 es glicina, glutamina, cisteína, o histidina; Xaa30 es cisteína, glicina, lisina, o histidina; Xaa31 es prolina o cisteína; y Xaa40 es cisteína o está ausente. L es un conector polietilenglico, y F es una región Fc de inmunoglobulina.	X₁₃ es Y o A; X₁₄ es M o L; X₁₅ es E o D; X₁₆ es E o G; X₁₇ es E o Q; X₁₈ es A o H; X₁₉ es V, A, o Q; X₂₀ es R, K, o Q; X₂₁ es L, E o D; X₂₃ es I o V; X₂₄ es E, A, o N; X₂₅ es F X₂₇ es L, K, o V; X₂₈ es A, K, o N; X₂₉ es G o Q; y X₃₀ es G o K (Pág. 4, párrs. [0020-0021]) El polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]).	Donde X₂ es Ser, D-Ser o Aib, X₃ es Gln o His, X₁₈ es Arg o Leu, X₃₂ es Ser (Pág. 2, párrs. [0023-0027])
---	---	--

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga un polipéptido heterólogo que comprende el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1), en donde el polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]), para tratar o prevenir una condición causada o caracterizada por daños en la liberación de insulina (Pág. 7, párr. [0041]), este documento también divulga que los polipéptidos de la solicitud se unen a los receptores

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

GIP y a GLP-1 con una EC₅₀ menor a 2 pM (Pág. 6, párr. [0031-0035]) y al receptor del glucagón humano (Pág. 6, párr. [0036]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y el péptido divulgado de en el documento D3 consiste en la secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el C-terminal del péptido (Págs. 71-76, tabla. 2).

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir la estructura del conjugado, el solicitante reclama el conjugado mediante la fórmula general SEQ ID NO: 104, la cual implica que no todas las posibles sustituciones planteadas permitan que el polipéptido presente un efecto técnico. Se le sugiere al solicitante indicar en la reivindicación independiente o en las dependientes las secuencias derivadas de la formula general que presentan un efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado conocido en el documento D3 con el fin de obtener un conjugado alternativo?

Sin embargo, el incluir una secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el c-terminal del péptido para obtener el conjugado, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a derivados de exendin-4, los cuales potencian la actividad hacia los receptores GLP-1 y glucagón (Pág. 2, párr. [0022], pág. 12, tabla. 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el c-terminal del péptido divulgada en el documento D2 en el péptido divulgado en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 10 consiste en: “ *Un conjugado representado por la Fórmula Química 4 a continuación: (...)*” (Radicado N° NC2018/0006986 del 29 de julio de 2020).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Un conjugado representado por la Fórmula Química 4 a continuación:	Polipéptido heterólogo que comprende (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1)	El compuesto de la formula (I)
[Fórmula Química 4] X-La-F en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido 5 representada por la Fórmula General 3 a continuación:Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp- Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28- Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-	el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1) El polipéptido aislado comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: X ₁ X ₂ X ₃ G X ₅ X ₆ X ₇ S X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ F X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ L X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ (SEQ ID NO: 462); Donde X ₁ es Y o H ; X ₂ es G X ₃ es E o Q ; X ₅ es T ;	R ¹ -Z-R ² En donde Z es un péptido de formula (II) (Pág. 2, párr. [0023]) His- X₂-X₃ -Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Gln- X₁₈ -Ala-Lys-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro- X₃₂-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

Pro-Ser-Xaa40 (Fórmula General 3, SEQ ID NO: 105) en el que, en la Fórmula General 3, Xaa1 es histidina o tirosina; Xaa2 es ácido α-metil-glutámico o Aib; Xaa13 es alanina, tirosina, o cisteína; Xaa17 es arginina, cisteína, o lisina; Xaa18 es alanina o arginina; Xaa19 es alanina o cisteína; Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico; Xaa24 es glutamina o asparagina; Xaa28 es cisteína o ácido aspártico; Xaa29 es cisteína, histidina, o glutamina; Xaa30 es cisteína o histidina; Xaa31 es prolina o cisteína; y Xaa40 es cisteína o está ausente. L es un conector polietilénflicol, y F es una región Fc de inmunoglobulina.	X₆ es F; X₇ es T o I; X₉ es D o L X₁₀ es Y, V, o L; X₁₁ es S; X₁₂ es K, S, o I; X₁₃ es Y o A; X₁₄ es M o L; X₁₅ es E o D; X₁₆ es E o G; X₁₇ es E o Q; X₁₈ es A o H; X₁₉ es V, A, o Q; X₂₀ es R, K, o Q; X₂₁ es L, E o D; X₂₃ es I o V; X₂₄ es E, A, o N; X₂₅ es F X₂₇ es L, K, o V; X₂₈ es A, K, o N; X₂₉ es G o Q; y X₃₀ es G o K (Pág. 4, párrs. [0020-0021]) El polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]).	Donde X₂ es Ser, D-Ser o Aib, X₃ es Gln o His, X₁₈ es Arg o Leu, X₃₂ es Ser (Pág. 2, párrs. [0023-0027])
---	---	---

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque divulga un polipéptido heterólogo que comprende el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1), en donde el polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]), para tratar o prevenir una condición causada o caracterizada por daños en la liberación de insulina (Pág. 7, párr. [0041]), este documento también divulga que los polipéptidos de la solicitud se unen a los receptores GIP y a GLP-1 con una EC₅₀ menor a 2 pM (Pág. 6, párr. [0031-0035]) y al receptor del glucagón humano (Pág. 6, párr. [0036]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y el péptido divulgado de en el documento D3 consiste en la secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el C-terminal del péptido (Págs. 71-76, tabla. 2).

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir la estructura del conjugado, el solicitante reclama el conjugado mediante la fórmula general SEQ ID NO: 105, la cual implica que no todas las posibles sustituciones planteadas permitan que el polipéptido presente un efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado conocido en el documento D3 con el fin de obtener un conjugado alternativo?

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

Sin embargo, el incluir una secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el c-terminal del péptido para obtener el conjugado, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a derivados de exendin-4, los cuales potencian la actividad hacia los receptores GLP-1 y glucagón (Pág. 2, párr. [0022], pág. 12, tabla. 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la secuencia de aminoácidos Xaa31- Xaa40 en el c-terminal del péptido divulgada en el documento D2 en el péptido divulgado en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 13 consiste en: “ *Un conjugado representado por la Fórmula Química 4 a continuación: (...)*” (Radicado N° NC2018/0006986 del 29 de julio de 2020).

Tabla 5. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3
Un conjugado representado por la fórmula química 5 a continuación:	Polipéptido heterólogo que comprende (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1)
[Fórmula química 5]	el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1)
X-La-F	El polipéptido aislado comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: X ₁ X ₂ X ₃ G X ₅ X ₆ X ₇ S X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ F X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ L X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ (SEQ ID NO: 462); Donde X ₁ es Y o H ; X ₂ es G X ₃ es E o Q ; X ₅ es T ; X ₆ es F ; X ₇ es T o I ; X ₉ es D o L X ₁₀ es Y , V , o L ; X ₁₁ es S ; X ₁₂ es K , S , o I ; X ₁₃ es Y o A ; X ₁₄ es M o L ; X ₁₅ es E o D ; X ₁₆ es E o G ; X ₁₇ es E o Q ; X ₁₈ es A o H ; X ₁₉ es V , A , o Q ; X ₂₀ es R , K , o Q ; X ₂₁ es L , E o D ; X ₂₃ es I o V ; X ₂₄ es E , A , o N ; X ₂₅ es F X ₂₇ es L , K , o V ; X ₂₈ es A , K , o N ; X ₂₉ es G o Q ; y X ₃₀ es G o K (Pág. 4, párrs. [0020-0021]) El polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por
en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1 a 11 y 13 a 102;	
La es un conector polietilenglicol, y	
F es una región Fc de inmunoglobulina.	

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

	ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]).
--	--

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque divulga un polipéptido heterólogo que comprende el polipéptido de la invención de SEQ ID NO: 462, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1), en donde el polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]), para tratar o prevenir una condición causada o caracterizada por daños en la liberación de insulina (Pág. 7, párr. [0041]), este documento también divulga que los polipéptidos de la solicitud se unen a los receptores GIP y a GLP-1 con una EC₅₀ menor a 2 pM (Pág. 6, párr. [0031-0035]) y al receptor del glucagón humano (Pág. 6, párr. [0036]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 13 y el péptido divulgado de en el documento D3 consiste en las secuencias del conjugado.

No se le atribuye un efecto técnico asociado a incluir las secuencias del conjugado, porque no todas las secuencias reclamadas por el solicitante presentan un efecto técnico. Al revisar la tabla 2 de la descripción se evidencia que algunos péptidos presentan una actividad relativa *in vitro* mayor a uno para los tres receptores y otros actividades inferiores a uno, respecto al péptido nativo. Por lo tanto, se le sugiere al solicitante reclamar las secuencias de los conjugados que tienen función de triple agonistas y que presentan una actividad relativa superior a uno.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado conocido en el documento D3 con el fin de obtener un conjugado alternativo?

Sin embargo, el incluir secuencias alternativas para obtener conjugados, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a variantes que difieren del polipeptido parental en sustituciones, deleciones inserciones y/o modificaciones, los cuales pueden ser generados mediante técnicas de mutagénesis (Págs. 10 y 11, párr. [0063]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias alternativas como las divulgadas en el documento D3 en el péptido de SEQ ID NO: 462 divulgado en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 14 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de la reivindicación 13, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

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
D2	US2015/0164997	2, 5 y 10	Nivel Inventivo
D3	WO2015/022420	1 a 17	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a modificaciones de las Reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“Los cambios propuestos son una limitación del capítulo reivindicatorio, dichas modificaciones se ajustan a los parámetros establecidos en el artículo 34 de la Decisión 486, pues las enmiendas efectuadas no amplían el alcance de la divulgación original (...)”*

Se aclara que si bien el solicitante acató las sugerencias realizadas por esta Oficina, aún se evidencian algunas objeciones de claridad, sustento y concisión. Debido a que estos cambios incluyeron las Fórmulas Químicas 2 a 5, las cuales no se evidencian en la descripción, secuencias idénticas reclamadas en distintas reivindicaciones y péptidos derivados de la reivindicación independiente en donde los aminoácidos de algunas posiciones específicas se reclaman nuevamente respecto a la fórmula general.

Argumentos respecto al examen de patentabilidad

El solicitante afirma que *“Por lo tanto, el solicitante sostiene firmemente que derivar la estructura conjugada [triple agonista-PEG-Fc] de la presente invención a partir de la estructura descrita en D3 es difícil y, en ningún caso, obvia (...)”*

Se aclara que el solicitante tiene razón porque el documento D3 no revela la misma estructura de los conjugados de la solicitud, es por esta razón que no se objeta por novedad sino por nivel inventivo. Ya que la solicitud revela la secuencia SEQ ID NO: 462, un enlazador, una bisagra, un dominio Fc o una combinación de estos (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1), en donde el polipéptido de la invención puede contener un resto heterólogo unido al mismo como por ejemplo polietilenglicol (PEG) (Pág. 5, párr. [0030]), para tratar o prevenir una condición causada o caracterizada por daños en la liberación de insulina (Pág. 7, párr. [0041]), es decir que revela cada uno de los componentes principales de la solicitud. Es por esta razón que se considera como el documento más cercano a la solicitud y se utilizó nuevamente en el examen actual

El solicitante sostiene *“Mientras tanto, con respecto a la secuencia anterior, se ha modificado la reivindicación 15 (nueva reivindicación 13), que se dirige a las SEQ ID No: 1 a 11 y 13 a 102, para que sea una reivindicación independiente, ya que el conjugado reivindicado de dicha secuencia y estructura específica no se describe en las referencias citadas (...)”*

Se aclara que se evidencia un capítulo reivindicatorio con cinco fórmulas químicas generales independientes, las cuales implican un sin número de posibilidades no evaluadas por el solicitante, la reivindicación 13 a diferencia del resto define las SEQ ID de los conjugados que corresponden a los péptidos generados y evaluados por el solicitante en los ejemplos y cuya secuencia está comprendida en la fórmula general 1, 2 o 3 (tablas. 1, 2 y 3). Por lo tanto, se le sugiere al solicitante identificar las secuencias de

Oficio N° **10860** de **1 de septiembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

los conjugados que presentan un efecto técnico diferencial y una actividad relativa superior a la proteína nativa, posteriormente revisar la Fórmula general a la cual corresponden y de esta forma redactar un capítulo reivindicatorio, en donde se incluyan las secuencias de los conjugados en las reivindicaciones dependientes. De esta manera es posible atribuir un efecto técnico por parte de esta Oficina a las fórmulas generales presentadas.

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° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0006986		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/KR2016/015555		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 30 /12/2016							
Fecha de determinación estado de la técnica 31/12/2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante HANMI PHARM. CO. LTD.									
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 24
Palabras clave utilizadas	Conjugates, glucagon, GLP-1, GIP, formula, Fc region, polyethylene glycol Conjugados, glucagón, GLP-1, GIP, fórmula, region Fc, polietilenglicol
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/605, A61K 38/26

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	13145190 15009514 2019/0006912	18/06/2013 10/01/2015 27/06/2019	- - -	- - -	A A P
Patbase	US2015/0126440 US2014/0107021 US8980830 WO2015/183054 WO2012/011752 WO2015/022420	07/05/2015 17/04/2014 17/03/2015 03/12/2015 26/01/2012 19/02/2015	- - - - - 1 a 17	- - - - - (Pág. 4, párr. [0024], fig. 1), (Pág. 5, párr. [0030]), (Pág. 7, párr. [0041]), (Pág. 6, párr. [0031-0035]),(Pág. 6, párr. [0036]), (Págs. 16 y 17, tabla.1), GKKNDWKHNIT (Pág. 23, tabla. 6), (Pág. 5, párr. [0030]), (Pág. 5, párr. [0027]).	A A A A A Y
Lens	US2011/0288003 US2012/0322725 US2013/0157934 US2015/0320871 US2012/0238493	23/11/2011 19/12/2012 19/06/2013 11/11/2015 20/09/2012	- - - - -	- - - - -	A A A A A
Espacenet	US2013/0203659 US2012/0329715 WO2004/093823 KR1020140018462	08/08/2013 27/12/2012 04/11/2004 13/02/2014	- - - -	- - - -	A A A A
Googlepatent	WO2012/011752 WO2008/113601 US2013/0116173	26/01/2012 25/09/2008 18/06/2015	- - 2, 5 y 10	- - (Pág. 2, párr. [0022], pág. 12, tabla. 4), (Pág. 2, párrs. [0023-0027]), (Pág. 1, párr. [0001])	A A Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					

Oficio N° 10860 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006986

(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: (19/08/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	