

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

Oficio N° **16083** de **15 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

Señor  
INC. ARVINAS OPERATIONS

**TÍTULO DE LA SOLICITUD: “LIGANDOS DE CEREBLON Y COMPUESTOS BIFUNCIONALES QUE COMPRENDEN EL MISMO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/016315

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de enero de 2018.

PRIORIDAD: US, 62/452,972, 31 de enero 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. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)**

Se acepta la reivindicación de prioridad para las reivindicaciones 1 a 14, 17, 19 a 34; pero no para las reivindicaciones 15, 16 y 18, porque éstas no están contenidas en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad. Para las reivindicaciones 15, 16 y 18, la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de presentación.

**2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)**

Se aceptan las modificaciones radicadas el 28 de octubre de 2019, bajo el número NC2019/0012009, por ajustarse a los requisitos legales.

**3. 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 34 del radicado N° NC2019/0012009 del 28 de octubre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de agentes terapéuticos eficaces de moléculas pequeñas que potencien la especificidad del sustrato de cereblón, y que dirijan y modulen determinadas proteínas como los factores de transcripción para tratar enfermedades, especialmente hiperplasias y cánceres, como el mieloma múltiple.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblón, y compuestos bifuncionales que comprenden una porción de unión a la Ligasa de Ubiquitina E3 cereblón “CLM”, un enlace o porción de enlace químico, y una porción que se une a una proteína diana “PTM”, la solicitud también proporciona composiciones que comprenden dichos compuestos o sus sales con un portador farmacéuticamente aceptable.

**4. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal(es) (a) – (d))**



Oficio N° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

El objeto de las reivindicaciones 24 a 32 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, ya que hace alusión a un método de tratamiento según las expresiones: *“para tratar una enfermedad o trastorno el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, en donde el compuesto es eficaz para tratar o mejorar al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno”* (Reiv. 24 a 31); *“Un método para inducir la degradación de una proteína diana en una célula, que comprende administrar (...)”* (Reiv. 32)

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

El uso de las reivindicaciones 33 y 34 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que aunque tienen como preámbulo un compuesto, se están caracterizando únicamente por su uso en un método para tratar el cáncer.

## 6. De la solicitud de patente

### 6.1. 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° NC2019/0009424 el 28 de octubre de 2019, tituló la invención como: **“LIGANDOS DE CEREBLON Y COMPUESTOS BIFUNCIONALES QUE COMPRENDEN EL MISMO”**. Este título es muy general para nombrar los compuestos objeto de la solicitud contenidos en la descripción y las reivindicaciones, y no incluye las composiciones que comprenden los compuestos, por lo cual se sugiere el título siguiente: **“COMPUESTOS DERIVADOS DE IMIDA COMO DEGRADADORES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”**.

### 6.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es conciso, porque la reivindicación 2 refiere los mismos compuestos CLM reclamados en la reivindicación 1. Se sugiere eliminar la reivindicación 1.
- La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque no define el sustituyente R. Se sugiere definirlo.
- Las reivindicaciones 2, 4, 5 y 6 no son claras porque refieren que *“la PTM es una molécula pequeña que comprende una porción de direccionamiento a proteína”*, (Reiv. 2); *“la CLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 cereblon”* (Reiv. 2), *“la PTM es una porción que se une a Brd4, Proteína Tau, Receptor de Estrógenos (ER), o Receptor de Andrógenos (AR)”* (Reiv. 4), *“el compuesto comprende, además, una segunda porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 acoplada a través de un grupo enlazador”* (Reiv. 5 y 6); los cuales son un resultado a alcanzar y no definen al compuesto, dado que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se recuerda al solicitante, que un compuesto se debe caracterizar inequívocamente por su estructura o nombre químico, por lo tanto, se sugiere



Oficio N° **16083** de **15 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

reemplazar por las características técnicas del compuesto que contribuyen a la obtención de ese efecto.

- La reivindicación 2 no es clara, toda vez que “L” se define como “*una porción de enlace químico que une covalentemente la CLM y la PTM*”, sin embargo, esta expresión no permite establecer que compuestos o grupos químicos están comprendidos dentro de su alcance. Se sugiere definir los grupos químicos o estructuras de los compuestos de dicho enlazador L.
- Los “*solvatos, polimorfos o profármacos*” de la reivindicación 2, no se encuentran sustentados en la descripción, dado que esta no enseña los métodos para su obtención y caracterización. Se sugiere retirarlos.
- Las reivindicaciones 1, 2, 7, 8, 9 a 16, 18 y 19 no son concisas, ni tienen el debido sustento en la descripción, porque con las definiciones referidas de “CLM”, el grupo enlazador “L”, y “PTM”, se abarca un elevado número de compuestos con estructuras químicas diferentes y poco relacionadas, que dificultan determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.
- La reivindicación 19 no es clara porque depende de si misma, de acuerdo con la expresión: “*El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-19*”. Se sugiere modificar la dependencia según corresponda.
- La reivindicación 20 hace referencia a la descripción, según la expresión “*PROTAC-1 hasta el PROTAC-112*”. Se sugiere reemplazar por la estructura química de dichos compuestos.
- La frase: “*cantidad eficaz*” en la reivindicación 21, puede hacer alusión a un método de tratamiento, cuya materia esta exceptuada de patentabilidad de acuerdo con el artículo 20 (d) de la Decisión 483, además no aporta ninguna característica técnica esencial a la composición reclamada. Se sugiere retirarla.
- Las reivindicaciones 5, 6, 22 y 23 no están sustentadas en la descripción, dado que allí no se divulgan compuestos bifuncionales que comprendan una segunda porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3, ni composiciones que contengan compuestos activos adicionales. Por lo cual se sugiere retirar estas reivindicaciones.

### **6.3. Descripción** (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

La descripción no es clara porque los nombres de las estructuras PROTAC 27 a 30 de la página 162 se encuentran superpuestos dificultando distinguir a qué estructura química corresponden. Además, 3 estructuras químicas de la página 163 no tienen nombre. Se sugiere ubicar y adicionar los nombres PROTAC en la estructura que corresponda.

### **7. Unidad de invención** (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos, que comprenden compuestos bifuncionales cuyas estructuras químicas son significativamente diferentes dependiendo de la proteína de direccionamiento a la que se va a unir la molécula PTM.



Oficio N° **16083** de **15 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Compuesto Bifuncional que comprende: CLM, L y PTM direccionado a receptor de estrógeno de fórmula: PTMI, PTM II, I<sub>PTM</sub> o II<sub>PTM</sub> (Reiv. 1, 2, 3, 7 a 17, 18 (parcialmente), 20 (PROTAC 90 A 111), 21.

Grupo inventivo 2: Compuesto Bifuncional que comprende: CLM, L y PTM direccionado a receptor de andrógeno de fórmula: ABMa, ABMb ABMc ABMd (Reiv. 1, 2, 3, 7 a 17, 18 (parcialmente), 20 (PROTAC 27 a 30, 33, 39 a 63, 66 a 70, 75 a 82), 21 a 23.

Grupo inventivo 3: Compuesto Bifuncional que comprende: CLM, L y PTM direccionado a la proteína Tau de Fórmula I-XI (Reiv. 1, 2, 3, 7 a 17, 18 (parcialmente), 19 (parcialmente), 20 (PROTAC 112), 21.

Grupo inventivo 4: Compuesto Bifuncional que comprende: CLM, L y PTM direccionado a diazepina o azepina tricíclicas BET/BRD4 de fórmula PTM-a (Reiv. 1, 2, 3, 4 (Parcialmente), 7 a 17, 18 (parcialmente), 19 (parcialmente), 20 (PROTAC 89), 21.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

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

## **8. Argumentos de la Oposición**

### **Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.**

Solicita la sociedad opositora que se niegue el beneficio patentario a la presente solicitud, con base en los siguientes argumentos:

Menciona que la reivindicación principal por medio de la estructura de fórmula (I) contiene a los sustituyentes W, Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, R<sup>^</sup>, X, X2, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 que mencionan una gran cantidad de grupos funcionales y no indican el número de átomos de carbono de los sustituyentes, por lo que el alcance de las reivindicaciones 1 a 19 tiene una amplitud que excede irracionalmente lo extrapolable a los compuestos evaluados e incluye un número indeterminado de posibles compuestos.

Adicionalmente refiere que las reivindicaciones carecen de concisión, ya que no se especifican los compuestos de los sustituyentes, salvo contadas excepciones.

Afirma que el método no cumple con el requisito de unidad de invención porque incluye cualquiera de los agentes adicionales de las reivindicaciones 22 a 31, cuyas macromoléculas tienen funciones y estructuras completamente diferentes.

Paralelamente, la sociedad opositora menciona que el capítulo reivindicatorio hace referencia a métodos de tratamiento para tratar una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un individuo que lo necesite un compuesto allí enseñado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que además comprende la administración de la composición (Reiv. 24, 26 a 28). Así mismo, indica que las reivindicaciones 32 a 34 hacen referencia al método para inducir la degradación de una proteína diana, para su uso en un método para tratar el cáncer.



Oficio N° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

La sociedad opositora también menciona que la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad, toda vez que su materia había sido anticipada por el documento US2016-0243247, el cual se refiere se refiere a compuestos bifuncionales que tienen la estructura siguiente: Degron-Enlazador-Ligando Marcador, en donde el enlazador se encuentra covalentemente unido a al menos un compuesto denominado “Degron” y a al menos un ligando marcador o diana. El Degron es un compuesto capaz de unirse a una ligasa ubiquitina tal como una ligasa ubiquitina E3 el cual puede ser el compuesto Cereblon, y el ligando marcador es capaz de unirse a la(s) proteína(s) diana y divulgan la formula específica I o II, en donde el Degrón comprende 3 compuestos (US2016-0243247, p. 125) en donde X puede ser H, y R es un enlazador (Linker), lo cual corresponde con la estructura 8i) de las reivindicaciones 1 y 2 cuando R1 es H; R2 es ausente; X es C=O; Q1 es un carbono sustituido con R', R' es amina; y Q2-Q4 es un carbono sustituido con R', R' es H. La sociedad opositora también menciona que el documento US2016-0243247 sugiere un compuesto bifuncional con la estructura Degron - Enlazador - Ligando diana que incluye los mismos compuestos divulgados por la solicitud y compuestos diana que son capaces de unirse, o se unen a BRD4, un receptor de estrógeno, y un receptor de andrógeno (US2016-0243247, p. 25), así como terapias y agentes anticáncer adicionales susceptibles de incluirse con el agente divulgado, que incluyen los compuestos de la reivindicación 31 (US2016-0243247, p. 80)

Con base en lo previamente descrito, la sociedad opositora concluye que los compuestos reclamados han sido anticipados por los documentos citados, de manera que la solicitud en estudio no cumple con el requisito de novedad. En consecuencia, solicita la negación de la presente solicitud.

9. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de enero de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, sin embargo, para las reivindicaciones 15, 16 y 18 la fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de octubre de 2019 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud.

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   | WO2015160845     | “Imide-based modulators of proteolysis and associated methods of use”                                               | 22 de octubre de 2015 |
| D2   | WO2018053354     | “Indole derivatives as estrogen receptor degraders”                                                                 | 22 de marzo de 2018   |
| D3   | Hu J, J Med Chem | “Discovery of ERD-308 as a Highly Potent Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Degradar of Estrogen Receptor (ER)” | 14 de febrero de 2019 |

D1<sup>1</sup> divulga compuestos, que contienen en un extremo un ligando que se une a la ubiquitina ligasa cereblon E3 y en el otro extremo un resto que se une a una proteína diana de manera que la proteína diana se coloca cerca de la ubiquitina ligasa para efectuar degradación (e inhibición) de esa proteína (Resumen).

D2<sup>2</sup> divulga compuestos y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, composiciones, combinaciones y medicamentos que contienen los compuestos, y

<sup>1</sup><https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2015160845>  
<sup>2</sup>[https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2018053354&tab=PCTBIBLIO&\\_cid=P21-KSJ7SH-49186-1](https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2018053354&tab=PCTBIBLIO&_cid=P21-KSJ7SH-49186-1)

Oficio N° **16083** de **15 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

procesos para su preparación como inhibidores de la actividad del receptor de estrógeno, incluida la degradación del receptor de estrógeno, el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el receptor de estrógeno (Resumen).

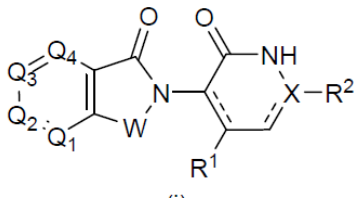
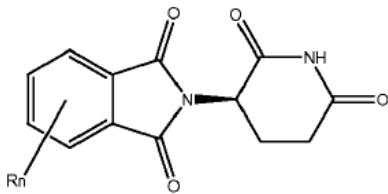
D3<sup>3</sup> divulga moléculas pequeñas degradadoras del receptor de estrógenos α (Era) basados en el concepto de quimeras dirigidas a proteólisis (PROTAC) (Resumen).

### 10.Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

#### 10.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon que tiene una estructura química (...)*” (Radicado N° NC2019/0012009 del 28 de octubre de 2019).

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

| Características esenciales                                                                                                                                                                                   | D1                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto de estructura (i):                                                                                                                                                                              | Un compuesto de estructura.<br>(pág. 25)                                                              |
|                                                                                                                           |  <p>(pág. 25)</p> |
| W, X son C=O<br>R <sup>2</sup> esta ausente<br>Q <sub>1</sub> , Q <sub>2</sub> , Q <sub>3</sub> y Q <sub>4</sub> son un carbono sustituido con R'; R' es H<br>R <sup>1</sup> es H<br>--- es un enlace simple | C=O<br><br>CH<br>Rn comprende de 1 a 4 grupos funcionales o átomos H<br>Enlace simple<br>(pág. 25)    |

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, que divulga un compuesto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon (pág. 25) que comprende dos grupos C=O equivalentes a los sustituyentes W y X del compuesto de la solicitud, y un anillo de benceno (Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub>), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

La reivindicación 2 consiste en: “*Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química: (...)*” (Radicado N° NC2019/0012009 del 28 de octubre de 2019).

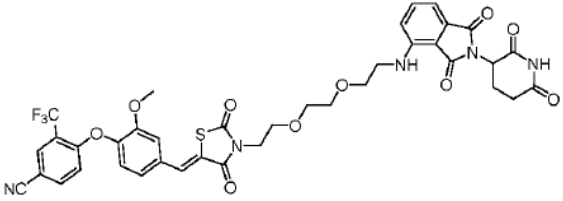
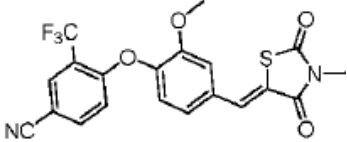
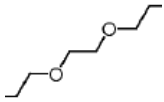
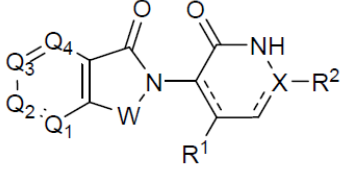
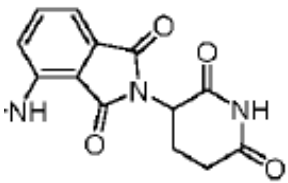
**Tabla 2.** Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

| Características esenciales                                                                             | D1                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto, o sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos, polimorfos o profármacos en donde: | Un compuesto de estructura.<br><br>(Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22) (pág. 135, Tabla. 2) |

3 Hu, J., Hu, B., et al. (14/02/2019). Discovery of ERD-308 as a Highly Potent Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Degradator of Estrogen Receptor (ER). *Journal of Medicinal Chemistry*. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01572

Oficio N° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CLM-L-PTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <br>(Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22) (pág. 135, Tabla. 2)                                                                                           |
| PTM es una molécula pequeña                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <br>(Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22) (pág. 135, Tabla. 2)                                                                                           |
| L es un enlace o porción de enlace químico que une covalente a CLM y PTM                                                                                                                                                                                                                                                                           | <br>(Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22) (pág. 135, Tabla. 2)                                                                                        |
| CLM tiene la estructura química (i):<br><br>W, X son C=O<br>R <sup>2</sup> está ausente<br>Q <sub>1</sub> , Q <sub>2</sub> , Q <sub>3</sub> y Q <sub>4</sub> son un carbono sustituido con R';<br>R' es H, NH<br>R <sup>1</sup> es H<br>--- es un enlace simple | <br>C=O<br>CH<br>Rn comprende de 1 a 4 grupos funcionales o átomos<br>H<br>Enlace simple<br>(Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22) (pág. 135, Tabla. 2) |

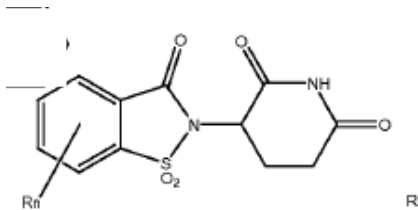
De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del compuesto de la reivindicación 2 habían sido divulgadas previamente en D1, que divulga un compuesto de estructura PTM-L-CLM, en donde el grupo PTM se une al receptor de estrógenos (ER), el grupo L es un enlazador y la porción CLM es un grupo de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon (Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22)(pág. 135, Tabla. 2), que comprende dos grupos C=O equivalentes a los sustituyentes W y X del compuesto de la solicitud, y un anillo de benceno que se une al grupo enlazador por un carbono comparable al sustituyente Q<sub>2</sub> de la solicitud, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que CLM puede tener la estructura de (3-(1,1-dioxido-3-oxobenzodisotiazol-2(3H)-il) piperidina-2,6-diona (pág. 25); que el grupo enlazador L esta representado por la fórmula (Aq) donde q es un entero mayor que uno y A es seleccionado de CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup> (...) (Reiv. 9), o que tiene la estructura de 5-(hepta-2,4-diin-1-iloxi) pentan-2-ona (pág. 31), 1-(3-(hexililoxi) propoxi) propan-2-ona (pág. 30), pentiloxibenceno (pág. 133, Tabla. 1, compuesto 13), o un polietilenglicol que comprende de 1 a 100 unidades de etilenglicol, el cual está opcionalmente sustituido con arilo o fenilo

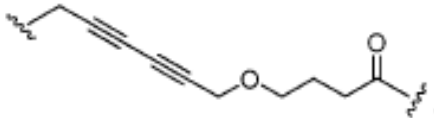
Oficio N° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

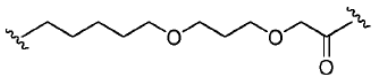
(pág. 32, párr. [0082]).



(3-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il) piperidina-2,6-diona (pág. 25)



5-(hepta-2,4-diin-1-iloxi) pentan-2-ona (pág. 31)



1-(3-(hexililoxi propoxi) propan-2-ona (pág. 30)

Las reivindicaciones dependientes 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 17 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

10.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

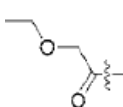
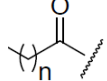
La reivindicación 15 consiste en: “El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada de (...)” (Radicado N° NC2019/0012009 del 28 de octubre de 2019).

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

| Características esenciales                                                                                             | D1                                                                        | D2                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto bifuncional, donde el enlazador comprende una estructura de:                                                 | Compuesto bifuncional, CLM-L-PTM, donde el enlazador es:<br><br>(Reiv. 2) | Compuesto bifuncional, ULM-L-PTM, donde el enlazador tiene la estructura:<br><br>(pág. 30, párr. [0088])                                                    |
|                                                                                                                        |                                                                           |                                                                                                                                                             |
| <p>W<sup>L1</sup> es un anillo de 6 miembros<br/>Y<sup>L1</sup> es O<br/>W<sup>L2</sup> es un anillo de 6 miembros</p> | <p>(pág. 31)</p>                                                          | <p>(pág. 30, párr. [0088])(pág. 31)</p>                                                                                                                     |
|                                                                                                                        |                                                                           |                                                                                                                                                             |
| <p>W<sup>L1</sup> es un anillo de 6 miembros<br/>Y<sup>L1</sup> es O<br/>W<sup>L2</sup> es un anillo de 6 miembros</p> | <p>Benceno<br/>O<br/>Benceno<br/>(pág. 31)</p>                            | <p>W<sup>L1</sup> es un anillo de 6 miembros<br/>Y<sup>L1</sup> es O<br/>W<sup>L2</sup> es un anillo de 6 miembros<br/>(pág. 30, párr. [0088])(pág. 31)</p> |

Oficio N° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

|                                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>n es 0 a 10 |  | <br>n es 0 a 10<br>(pág. 30, párr. [0088])(pág. 31) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga compuestos bifuncionales con estructura CLM-L-PTM, caracterizados porque el enlazador comprende dos grupos bencenos unidos por un oxígeno, y un grupo  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  (pág. 31).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que el enlazador de la solicitud comprende únicamente grupos  $\text{CH}_2$  adyacentes al carbonilo, en lugar de un grupo  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ .

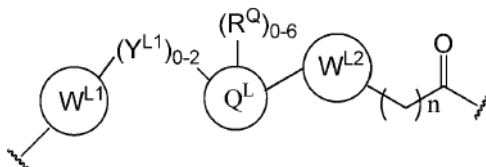
No hay efecto asociado a incluir en el enlazador únicamente grupos  $\text{CH}_2$  adyacentes al carbonilo; dado que ninguno de los PROTAC del receptor de estrógeno ilustrativos (PROTAC 89 A 111) de la solicitud, comprenden dicha estructura.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir en el enlazador únicamente grupos  $\text{CH}_2$  adyacentes al carbonilo para obtener el compuesto, ya está divulgado en D2 que se refiere a enlazadores de los grupos ULM y PTM, que comprenden una estructura en donde  $\text{W}^{\text{L1}}$  es un anillo,  $\text{Y}^{\text{L1}}$  es O,  $\text{W}^{\text{L2}}$  es un anillo unido al carbonilo por grupos  $\text{CH}_2$  (pág. 30, párr. [0088]) (pág. 31).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir en el enlazador únicamente grupos  $\text{CH}_2$  adyacentes al carbonilo de D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 divulga que el enlazador puede comprender la estructura: (pág. 31, párr. [0089])



La reivindicación dependiente 16 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

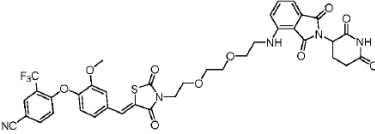
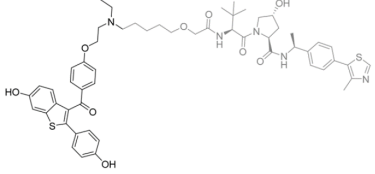
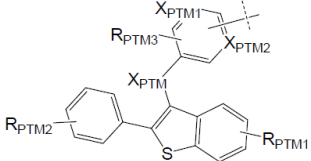
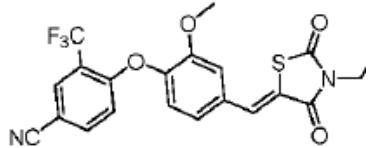
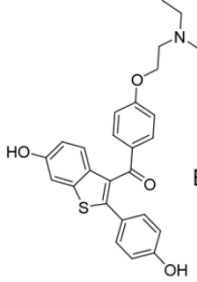
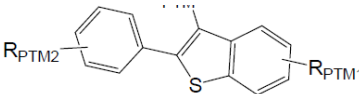
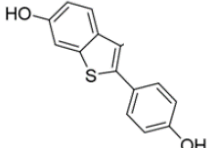
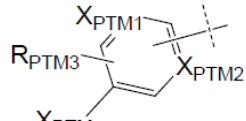
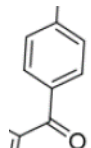
La reivindicación 18 consiste en: “El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde la PTM es una estructura química (...)” (Radicado N° NC2019/0012009 del 28 de octubre de 2019).

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

| Características esenciales | D1 | D3 |
|----------------------------|----|----|
|----------------------------|----|----|

Oficio N° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto bifuncional, donde la PTM tiene la estructura química:                                                                                                                           | Compuesto bifuncional,<br><br>donde la PTM tiene la estructura química:<br>(Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22) | Compuesto bifuncional,<br><br>(pág. A, Resumen) |
| <br><br>(Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22)                                                               | <br>(Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22)                                                                       | <br>(pág. A, Resumen)                          |
| <br><br>R <sub>PTM1</sub> R <sub>PTM2</sub> son OH                                                      | —                                                                                                                                                                                              | <br><br>OH<br>(pág. A, Resumen)               |
| <br><br>X <sub>PTM</sub> es C=O<br>X <sub>PTM1</sub> X <sub>PTM2</sub> son CH<br>R <sub>PTM3</sub> es H | —                                                                                                                                                                                              | <br><br>C=O<br>CH<br>H<br>(pág. A, Resumen)   |

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 18 porque divulga un compuesto de estructura PTM-L-CLM, en donde el grupo PTM se une al receptor de estrógenos (ER), el grupo L es un enlazador y la porción CLM es un grupo de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon (Reiv. 2)(pág. 117, Compuesto. 22)(pág. 135, Tabla. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 y el compuesto divulgado de D1 consiste en el grupo PTM de la solicitud, comprende un derivado de bencilo fenil dihidrobenzo[b]tiofeno.

El efecto que se logra al incluir como grupo PTM un derivado de bencilo fenil dihidrobenzo[b]tiofeno, es la inhibición y degradación del receptor de estrógenos (ER).

Oficio N° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de inhibir y degradar el receptor de estrógenos (ER)?

Sin embargo, el incluir como grupo PTM un derivado de bencilo fenil dihidrobenzo[b]tiofeno para inhibir y degradar el receptor de estrógenos (ER), ya está divulgado en D3 que se refiere a moléculas pequeñas que degradan el receptor de estrógeno  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) basados en el concepto PROTAC, en donde el compuesto ERD-308 comprende el grupo PTM fenil(2-fenil-2-3-dihidrobenzo[b]tiofeno-3-il)metanona y se caracteriza por presentar una DC<sub>50</sub> de 0.17 nM, y una D<sub>máx</sub> superior a 99%, cuyos valores son mejores a los DC<sub>50</sub> y D<sub>máx</sub> de los compuestos reclamados en la solicitud. Complementariamente, el efecto en la inhibición y degradación del receptor de estrógeno (ER) no es sorprendente e inesperado, dado que el compuesto divulgado en D1 también degradaba más del 50% del receptor de estrógenos (pág. 117, Compuesto. 22).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir como grupo PTM fenil(2-fenil-2-3-dihidrobenzo[b]tiofeno-3-il)metanona de D3 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 18. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos referidos con un vehículo farmacéuticamente aceptable, las cuales además pueden comprender un agente bioactivo adicional (Reiv. 15 y 16).

Las reivindicaciones dependientes 20, 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

11. 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   | WO2015160845     | 1 a 3, 7 a 14, 17          | Novedad              |
|      |                  | 15, 16, 18, 20, 21         | Nivel Inventivo      |
| D2   | WO2018053354     | 15, 16                     | Nivel inventivo      |
| D3   | Hu J, J Med Chem | 18, 19, 20, 21             | 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 el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Oficio N° **16083** de **15 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

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° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

**INFORME DE BÚSQUEDA**  
**EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

|                                                         |        |                                            |   |                               |         |                                        |                       |                                 |  |
|---------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|---|-------------------------------|---------|----------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|--|
| Solicitud No.                                           |        | Examen de patentabilidad                   |   |                               |         |                                        |                       |                                 |  |
| NC2019/0009424                                          |        | 1°                                         | x | 2°                            |         | 3°                                     |                       | Revoca                          |  |
| Solicitud Internacional No.                             |        | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) |   |                               |         |                                        |                       |                                 |  |
| PCT/US2018/016315                                       |        | 31 de enero de 2018                        |   |                               |         |                                        |                       |                                 |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) |        |                                            |   | Prioridad                     |         |                                        | Presentación          |                                 |  |
| 31/01/2017                                              |        |                                            |   | x (Reiv. 1 a 14, 17, 19 a 34) |         |                                        |                       |                                 |  |
| 28/10/2019                                              |        |                                            |   |                               |         |                                        | x (Reiv. 15, 16 y 18) |                                 |  |
| Solicitante                                             |        |                                            |   |                               |         |                                        |                       |                                 |  |
| INC. ARVINAS OPERATIONS                                 |        |                                            |   |                               |         |                                        |                       |                                 |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:     |        |                                            |   |                               |         |                                        |                       |                                 |  |
| Art. 14                                                 | 33, 34 | Art. 15                                    | - | Art. 20                       | 24 a 32 | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |                       | 1, 2, 3, 7 a 17, 18, 19, 20, 21 |  |

|                                             |                                                                                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                       |                                                                                             |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 1, 2, 3, 7 a 17, 18, 20, 21                                                                 |
| Palabras clave utilizadas                   | Bifunctional molecules<br>PROTAC<br>Estrogen receptor<br>Cereblón<br>Ímide<br>Linker<br>UPM |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda | CIP: C07D 401/04, A61K 31/454, A61K 31/4725, A61P 35/00                                     |
|                                             | CPC:                                                                                        |

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                              |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                                    | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| ISA                                                                                                                 | US20160243247                                                         | 25/08/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2016197032                                                          | 08/12/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2017011371                                                          | 19/01/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
| EPO                                                                                                                 | WO2015160845                                                          | 27/10/2005                                      | 1 a 3, 7 a 17, 18, 20,21               | (Reiv. 2, 9, 15, 16)(pág. 25, 30, 31)(pág. 32, párr. [0082]).(pág. 117, Compuesto. 22)(pág. 133, Tabla. 1, compuesto 13)(pág. 135, Tabla. 2) | X, Y                                          |
|                                                                                                                     | WO2016197032                                                          | 08/12/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2017007612                                                          | 12/01/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2016118666                                                          | 28/07/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2017011590                                                          | 19/01/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | EP2985285                                                             | 17/02/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2016169989                                                          | 27/10/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2016097071                                                          | 23/06/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                            | A                                             |
| WO2017161119                                                                                                        | 21/09/2017                                                            | -                                               | -                                      | A                                                                                                                                            |                                               |

Oficio N° 16083 de 15 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                                         |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------|---|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO2017197051                           | 16/11/2017                                                                                                                                                                                                                                                          | -              | -                                                       | A |
| Espacenet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | US2015291562                           | 15/10/2015                                                                                                                                                                                                                                                          | -              | -                                                       | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO2017197051                           | 16/11/2017                                                                                                                                                                                                                                                          | -              | -                                                       | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US10071164                             | 11/09/2018                                                                                                                                                                                                                                                          | -              | -                                                       | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO2018053354                           | 22/03/2018                                                                                                                                                                                                                                                          | 15, 16         | (pág. 30, párr. [0088])(pág. 31)(pág. 31, párr. [0089]) | Y |
| GoogleScholar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Hu, J., Journal of Medicinal Chemistry | 14/02/2019                                                                                                                                                                                                                                                          | 18, 19, 20, 21 | (pág. A, Resumen)                                       | Y |
| <div>(<sup>1</sup>) Cita completa literatura no patente (LNP)</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.</div> <div>O</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                        | Hu, J., Hu, B., Wang, M., Xu, F., Miao, B., Yang, C.-Y., ... Wang, S. (2019). Discovery of ERD-308 as a Highly Potent Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Degradator of Estrogen Receptor (ER). Journal of Medicinal Chemistry. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01572 |                |                                                         |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                        | Bondeson DP, Crews CM. Targeted Protein Degradation by Small Molecules. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2017;57:107-123. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010715-103507                                                                                                     |                |                                                         |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                        | National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 46916268. Retrieved August 19, 2021 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/E3-ligase-Ligand-5.                                                                       |                |                                                         |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                                         |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                                         |   |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                                         |   |
| <div><div><div>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</div><div>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</div><div>“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.</div><div>“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.</div><div>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</div></div><div><div>“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.</div><div>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</div><div>“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.</div></div></div> |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                                         |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: 18/08/2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                                         |   |
| Examinador: Laura Alejandra Martínez Contreras                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                                         |   |