

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16623 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Señores

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “BIS-OCTAHIDROFENANTRENO CARBOXAMIDAS Y CONJUGADOS DE PROTEÍNA DE LAS MISMAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/031910

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de mayo de 2018.

PRIORIDAD: US 62/508,327 18 de mayo de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

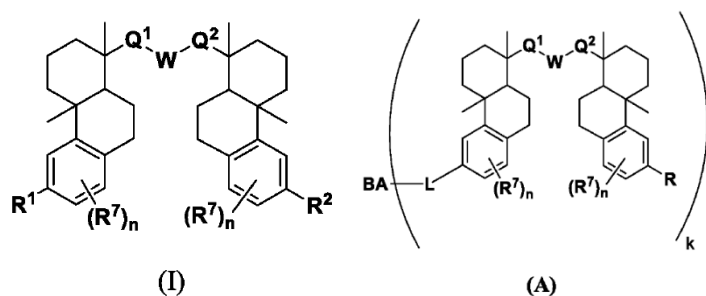
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 25 de noviembre de 2020 bajo el radicado número NC2020/0014600, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de tratamientos efectivos de, por ejemplo, enfermedades metabólicas usando conjugados anticuerpo-fármaco de molécula pequeña de moduladores LXR (pág. 2, lín. 25 y 26).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos con la fórmula I y A (pág. 3, lín.1 a 5; pág. 6, lín. 1 a 3)



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 25 de noviembre de 2020 bajo el radicado número NC2020/0014600.

4. Reivindicaciones relativas a un uso



Oficio N° **16623** de **25 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 32 a 36 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso, dado que a pesar de que tienen enunciado “Un compuesto”, se caracterizan únicamente al referir “para usar en el tratamiento de la dislipidemia de un sujeto”, “para usar en el tratamiento en la enfermedad metabólica de un sujeto”, “para usar en el tratamiento de la inflamación en un sujeto” o “para usar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto”.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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 título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “COMPUESTOS DERIVADOS DE BIS-OCTAHIDROFENANTRENO CARBOXAMIDAS Y CONJUGADOS DE PROTEÍNA DE ESTOS, COMO AGONISTAS DEL LXR”

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 y sus dependientes no son claras porque reclaman solvatos de los compuestos I y IA, sin embargo, la descripción menciona solvatos de manera general, en donde no existe un proceso de obtención ni la caracterización de estos mediante técnicas como el patrón de difracción de rayos X y técnicas complementarias (Raman, IR, RMN-¹³C, TGA, DTA y DSC), dado que se sabe que estas son estructuras cristalinas es requerido.

- Las reivindicaciones 1 y 2 presentan la formula I y IA refiriendo los términos “alquilo”, “alquileo”, “heteroalquileo”, “heterocicloalquilo”, que no son claros porque no permiten limitar la invención y dificultan comprender su alcance. Se sugiere incorporar la cantidad de átomos que comprenden dichos grupos y sí aplica, precisar la cantidad y tipo de heteroátomos que presenta.

- Las reivindicaciones 1 y 2 en la definición de “R⁶” y “R⁷” refieren “un residuo de aminoácido”, “un residuo de aminoácido N-alquilo”, “un péptido”, “un grupo funcional biodegradable” y “O-residuo de aminoácido”, los cuales son términos relativos y



Oficio N° 16623 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

funcionales, que no definen con precisión la materia reclamada y tampoco existe sustento descriptivo para tal generalidad. Se sugiere definirlos de manera precisa, mediante estructura o nombre químico.

- La reivindicación 1 refiere en sus definiciones de la fórmula (I) los términos “halido”, que no es claro y en la descripción se encuentra como “haluro”. Se sugiere reemplazarlo por este último según el sustento.

- El capítulo reivindicatorio no es claro porque presenta imágenes distorsionadas e incompletas de algunas estructuras, es el caso por ejemplo de las reivindicaciones 28 y 54 a 56. Se sugiere presentar el capítulo reivindicatorio de manera clara sin el error mencionado.

- La reivindicación 26 reclama “un enlazador”, que es un término ambiguo y relativo dado que no permite entender el alcance de la materia reclamada, además no existe evidencia de que cualquier componente que se entienda como un “enlazador” logre el objeto de la presente invención. Se sugiere eliminar esta reivindicación o definir el término mediante una estructura o nombre químico.

- La reivindicación 29 no es clara al referir un “anticuerpo”, porque este término es impreciso y por lo tanto involucra un sinnúmero de posibilidades que no han sido exploradas por el solicitante, que resultan especulativas frente al objeto de la invención. Se sugiere definir claramente a qué anticuerpos se refiere, según el sustento descriptivo.

- La reivindicación 30 no es clara al no definir los radicales “L” y “BA”, ya que solo se menciona que L es un enlazador y BA es un agente de unión, sin embargo, estos son términos ambiguos y relativos que no son una caracterización técnica de las estructuras que representan. Por otro lado, se define el valor de “k”, pero este no se encuentra asociado a la fórmula A. Finalmente, esta fórmula A se encuentra dentro de un paréntesis que parece tener un subíndice derecho, sin embargo, es incomprensible su significado y no se hace referencia al mismo. Dado lo anterior, no es posible identificar todas y cada una de las características técnicas esenciales que conforman la estructura de fórmula A. Se sugiere sean allegadas las correcciones pertinentes, de acuerdo con el sustento.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En el caso particular, la descripción presentada por el solicitante no es clara, porque presenta repetidas páginas superpuestas con imágenes y texto que no son legibles. Adicionalmente se encuentran imágenes distorsionadas o borrosas, de donde no es posible comprender las estructuras químicas, por ejemplo, en las páginas 36, 39, 41, 53, 56, 58, 60, 62, 65, 67, 69, 70, 102, 126, 147 y 176.

Por otro lado, la descripción refiere el radical “(R⁷)_n” que no presenta suficiencia en la misma, porque este radical únicamente se menciona en las fórmulas Markush (I) y (IA) sin que se presenten ejemplos de compuestos con los sustituyentes de R⁷ referidos por la invención (cuando n= 1 a 3) que son halo, alquilo de C1-6 glucosa, residuo de O-



Oficio N° 16623 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

aminoácido y O-PEGn (tampoco se define el subíndice “n” del sustituyente O-PEGn); por lo tanto, no hay suficiencia para que la persona normalmente versada en la materia pueda desarrollar la invención y no se comprueba que el radical en mención cumpla con el objeto de la misma.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada. Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de mayo de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2003125357	“Therapeutic compounds for treating dyslipidemic conditions”	03 de julio de 2003
D2	US2016324981	“Liver X receptor agonists and uses thereof”	10 de noviembre de 2016

D1¹ divulga compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y esteres, donde estos son agonistas de LXR y son útiles para el tratamiento de dislipidemia y condiciones relacionadas (resumen).

D2² divulga un conjugados fármaco-anticuerpo que tienen un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a una molécula de la superficie celular en una célula diana, en la que la célula diana es un linfocito y un agente terapéutico que se une al resto intracelular de la célula diana (resumen).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

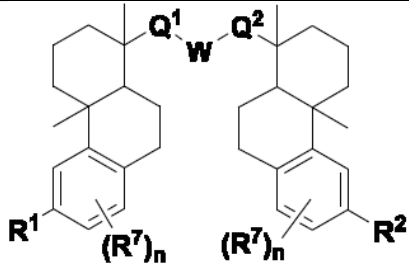
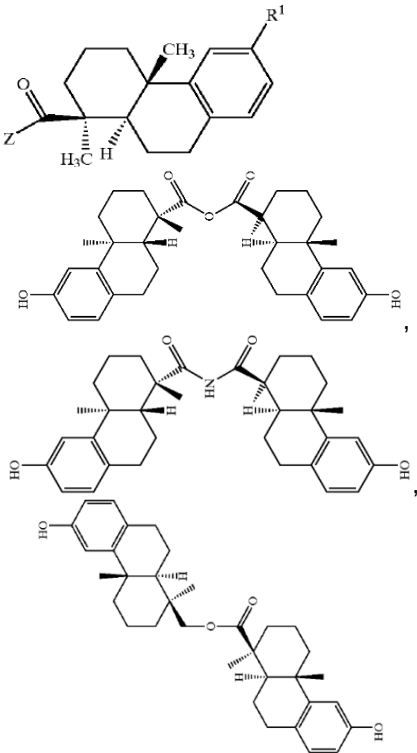
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0014600 del 25 de noviembre de 2020) refiere a: “*Un compuesto de Fórmula I (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026855275/publication/US2003125357A1?q=us2003125357>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/057222190/publication/US2016324981A1?q=US2016324981>

Oficio N° 16623 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un compuesto de Fórmula I  (I) o una sal, solvato o forma estereoisomérica farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es un número entero de cero a tres	Compuestos:  (pág. 7, esquema 4 y 5)
cada uno de Q1 y Q2 es independientemente -CH ₂ , C(O), C(H)(OH), C(OH) ₂ , SO ₂ , SO, PO(OR ¹¹), PO(NR ¹¹ NR ¹²), NR ¹¹ o -N= W es CH ₂ ; -N(H)-; -O-	
-R ¹ es independientemente H, OH, NH ₂ , alquilo, o -OP(O)(OR ⁶) ₂	-OH
-R ² es independientemente hidrógeno, halido, SO ₂ NR ¹¹ R ¹² , CON R ¹¹ R ¹² , -CH ₂ NH ₂ , R ³ , R ⁴ , R ⁵ , o -O-R ⁵ ; en donde R ₁ y R ₂ no son simultáneamente hidrógeno; R ³ es -N(R ⁶) ₂ ; R ⁴ es -X-Y-Z; X se selecciona de entre -O- y -N(H)-; Y se selecciona de entre alquileo, alquileo sustituido, heteroalquileo, y heteroalquileo sustituido; Z se selecciona de entre -OH y -NH ₂ ; R ⁵ es alquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido, en donde cada heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno, e incluye por lo menos un -OH y -CH ₂ OH, o por lo menos un nitrógeno primario o secundario; cada uno de R ⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, un residuo de aminoácido, un residuo de aminoácido N-alquilo, un péptido, un grupo funcional biodegradable, o alquilo; y cada uno de R ¹¹ y R ¹² son independientemente hidrógeno, alquilo, y arilo.	-OH

Oficio N° **16623** de **25 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos agonistas de LXR, que presentan actividad en LXR α y LXR β con EC₅₀ de 3 a 3000 nM; estos compuestos son usados en el tratamiento de dislipidemia (resumen; pág. 7, esquema 4 y 5, pág. 12, párr. [0119])

La diferencia entre la invención definida de la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1, consiste en el radical R² que comprende por ejemplo un hidrógeno o un grupo amino (NH₂).

No hay efecto asociado a que el radical R² comprenda un hidrógeno o un grupo amino (NH₂), porque a pesar de que los compuestos de la invención son agonistas de LXR, con valores de EC₅₀ e IC₅₀ < 1nM y entre 10 nM hasta valores mayores a 100 nM, ya el documento D1 reportaba que los compuestos presentan un EC₅₀ < de 3 a 3000nM y se consideran ligandos de LXR con un valor de IC₅₀ de $\leq$ 500 nM para LXR α y $\leq$ 300 para LXR β . De tal manera, se evidencia que algunos rangos de actividad de la solicitud coinciden con la actividad de los compuestos divulgados en D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos divulgados en el documento D1 para proporcionar compuestos alternativos?

Sin embargo, que el radical R² comprenda un hidrógeno o un grupo amino (NH₂) para obtener los compuestos, ya está divulgado en la fórmula I de D1 en el radical R¹ (equivalente a R² de la solicitud), el cual además de OH, puede ser un hidrógeno (pág. 1, párr. [0010], pág. 2, párr. [0027]). Por otro lado, se encuentra que la solicitud intercambia el grupo OH por un grupo NH₂, más el arte previo ya enseñaba esta práctica basándose en que estos dos grupos son bioisómeros al presentar un tamaño estérico, arreglo espacial similar y también la habilidad de actuar ya sea como donador o aceptor de hidrógenos, lo que permite intercambiarlos exitosamente, posibilitando la obtención de agentes más efectivos clínicamente y seguros³ (pág. 3147, col.2, párr. 1; pág. 3150, col. 1, párr. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a sustituir el radical R² por un hidrógeno o grupo amino (NH₂) en los compuestos del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicaciones dependientes 2 a 29 y 65 a 72 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

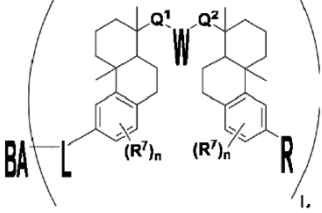
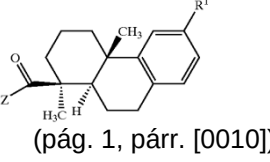
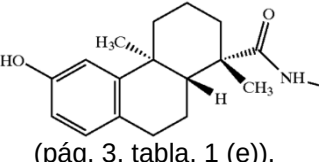
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 30 (NC2020/0014600 del 25 de noviembre de 2020) refiere a: “Un compuesto de Fórmula A (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
-------------------------------	----	----

³Patani G. et al (1996). Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem Rev*, 19; 96(8): 3147-317

Oficio N° 16623 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Un compuesto de Fórmula A	Compuestos:	Conjugados Anticuerpo fármaco que comprenden -
 (A) o una sal, solvato o forma estereoisomérica farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es cero a tres, cada uno de Q1 y Q2 es independientemente -CH₂, C(O), C(H)(OH), C(OH)₂, W es CH₂; -N(H)-; -O-.	 (pág. 1, párr. [0010]) Donde Z es  (pág. 3, tabla, 1 (e)).	Un agonista LXR (fig. 3A)
R es independientemente H, OH, OP(O)(OR ⁶) (OH)	-OH	No refiere
BA-L L es un enlazador BA es un agente de unión	R ¹ se selecciona de H, OH, y OC(O)CH ₃ (pág. 2, párr. [0.026] a [0029]).	un anticuerpo anti-CD11 (fig. 3A; pág. 15, ej. 2). Unidos a través de un enlazador que es un aminoácido no natural (pág. 10, párr. [0082]). Se consideraron varias estrategias de liberación de enlazadores, como un dipéptido de fenilalanina-lisina y un enlazador que se hidroliza rápidamente por la enzima lisosomal catepsina B (Cat-B) unido a un resto aminooxi terminal para permitir la conjugación específica del sitio con el anticuerpo (pág. 15, párr. [0116]).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 30, ya que divulga compuestos agonistas de LXR de fórmula I (pág. 1, párr. [0010]); pág. 3, tabla, 1 (e)), que presentan actividad en LXR α y LXR β con EC₅₀ de 3 a 3000 nM; estos compuestos son usados en el tratamiento de dislipidemia (resumen; pág. 7, esquema 4 y 5, pág. 12, párr. [0119]).

La diferencia entre la invención definida de la reivindicación 30 y los compuestos divulgados en D1, consiste en presentar un agente de unión y un enlazador unidos al agonista LXR.

No hay efecto asociado en presentar un agente de unión y un enlazador unidos al agonista LXR porque a pesar de que los compuestos de la invención son agonistas de LXR, con valores de EC₅₀ e IC₅₀ < 1nM y entre 10 nM hasta valores mayores a 100 nM,

Oficio N° **16623** de **25 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

el documento D1 ya reportaba reporta que los compuestos presentan un $EC_{50} < \text{de } 3 \text{ a } 3000\text{nM}$ y se consideran ligandos de LXR con un valor de IC_{50} de $\leq 500 \text{ nM}$ para $LXR\alpha$ y ≤ 300 para $LXR\beta$. De tal manera, se evidencia que algunos rangos de actividad de la solicitud coinciden con la actividad de los compuestos divulgados en D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos divulgados en el documento D1 para proporcionar compuestos alternativos?

Sin embargo, presentar un agente de unión y un enlazador unidos al agonista LXR para obtener compuestos, ya está divulgado en el documento D2 que enseña conjugados fármaco-anticuerpo que comprenden un agonista LXR y un anticuerpo anti-CD11 (fig. 3A; pág. 15, ej. 2), unidos a través de un enlazador que es un aminoácido no natural (pág. 10, párr. [0082]), donde se consideraron varias estrategias de liberación de enlazadores, como un dipéptido de fenilalanina-lisina y un enlazador que se hidroliza rápidamente por la enzima lisosomal catepsina B (Cat-B) unido a un resto amino-oxi terminal para permitir la conjugación específica del sitio con el anticuerpo (pág. 15, párr. [0116]); estos conjugados exhibieron una fuerte actividad agonista con una EC_{50} de 26, 7 nM, selectivos en las células THP-1 (pág. 19, párr. [0128]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un agente de unión y un enlazador unidos al agonista LXR del documento D2 en los compuestos del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 30. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicaciones dependientes 31, 37 a 64 y 73 a 78 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 30, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2003125357	1 a 31 y 37 a 78	Nivel inventivo
D2	US2016324981	30, 31, 37 a 64 y 73 a 78	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° **16623** de **25 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

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° 16623 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.			Examen de patentabilidad							
NC2019/0014286			1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.			Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/031910			9 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad			Presentación		
18 de mayo de 2017					X					
Solicitante										
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.										
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:										
Art. 14	32 a 36	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 31 y 37 a 78
Palabras clave utilizadas	Octahydrophenanthrene carboxamide Derivatives of podocarpic acid Podocarpic acid anhydride Dimeric Acetyl-podocarpic dimer, Dyslipidemia LXR modulators Antibody-drug conjugates
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07C 233/90, A61K 31/16, A61P 3/00, A61P 25/28, A61P 29/00
	CPC:

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⁾
ISA/ USPTO	US2003125357	03/07/2003	1 a 31 y 37 a 78	resumen; pág. 1, párr. [0010], pág. 2, párr. [0027]); pág. 7, esquema 4 y 5; pág. 12, párr. [0119].	X, Y
USPTO	Patani G. et al. <i>Chem Rev.</i>	1996	-	-	A
ISA/EPO	US2016324981	10/11/2016	30, 31, 37 a 64 y 73 a 78	fig. 3A; pág. 15, ej. 2; pág. 10, párr. [0082]; pág. 19, párr. [0128].	Y
	Tice et al <i>J. Med. Chem</i>	2014	-	-	A
	Singh SB et al. <i>Bioorg Med Chem Lett</i>	2005	-	-	A
	Bible R. <i>Tetrahedron</i>	1960	-	-	A
Patbase	WO15187840	10/12/2015	-	-	A
	WO08036238	27/03/2008	-	-	A
	US2009012053	08/01/2009	-	-	A
	WO10039529	08/04/2010	-	-	A
STNext	Reyna K. et al. <i>Bioconjug Chem</i>	2015	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)			Tice et al (2014). The Medicinal Chemistry of Liver X Receptor (LXR) Modulators. <i>J. Med. Chem.</i> 57, 17, 7182–7205		

Oficio N° 16623 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Singh SB et al (2005). Discovery and development of dimeric podocarpic acid leads as potent agonists of liver X receptor with HDL cholesterol raising activity in mice and hamsters. <i>Bioorg Med Chem Lett</i> ;15 (11): 2824-8.
O	R.H.BibleJr (1960). The conversion of podocarpic acid to nimbiol. <i>Tetrahedron</i> 11, 1–2: 22-29.
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Patani G. el al (1996). Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. <i>Chem Rev</i> , 19; 96(8): 3147-317
	Reyna K. (2015). Targeted Delivery of LXR Agonist Using a Site-Specific Antibody-Drug Conjugate. <i>Bioconjug Chem</i> ; 26(11): 2216–2222
(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: 10/09/2021.	
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos	