

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

Señores
ZOETIS SERVICES LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "PROTEÍNA DE UNIÓN A ANTÍGENO RECOMBINANTE QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE AL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF)"
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/014113.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 18 de enero de 2019.

PRIORIDAD: US 62/641,538 12 de marzo de 2018.

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 1 de agosto de 2023 bajo el número NC2020/0011081, 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 un producto seguro y conveniente para el tratamiento de la osteoartritis (OA) veterinaria.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona proteínas de unión a antígeno anti-NGF, que se unen específicamente al factor de crecimiento nervioso (NGF), las cuales presentan modificaciones para reducir la inmunogenicidad en especies de interés. Adicionalmente, la solicitud proporciona polinucleótidos que codifican las proteínas anti-NGF, métodos para su producción y, composiciones farmacéuticas para el manejo terapéutico de trastornos relacionados con NGF, particularmente el dolor.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 1 de agosto de 2023, bajo el radicado número NC2020/0011081.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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,

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

La reivindicación 1 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, al definir las secuencias de aminoácidos de las CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera de la proteína de unión a NGF, incluyendo las conjunciones “y” y “o” para señalar las SEQ ID NO. de las secuencias que comprenden cada una de las CDR, da lugar a múltiples variantes estructurales teniendo en cuenta el número de permutaciones posibles que se originan al combinar las secuencias señaladas para las CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera. En este punto es importante resaltar que, la solicitud únicamente ha explorado proteínas de unión a NGF con secuencias específicas para sus seis CDRs de la región variable de cadena pesada y ligera (SEQ ID NO: 1 a 6 y SEQ ID NO: 21 a 26). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas en la solicitud, esto se logra mediante la caracterización de las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera de cada una de las proteínas anti-NGF exploradas; lo anterior teniendo en cuenta lo sustentado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 presenta un error tipográfico en el literal (b) inciso (i), dado que, incluye dos puntos (:) al finalizar la frase, sin embargo, el signo de puntuación adecuado es punto y coma (;). Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 4 no presenta sustento en la descripción, ya que, se refiere a una proteína de unión a antígeno recombinante anti-NGF que es caracterizada por combinaciones de secuencias específicas para sus regiones variables de cadena pesada y ligera, que pueden dar lugar a múltiples alternativas estructurales teniendo en cuenta el número de permutaciones posibles; no obstante, la solicitud únicamente ha explorado proteínas de unión funcionales con estructuras específicas que comprenden un par de secuencias particular para cada una de sus regiones VH y VL. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas en la solicitud, sustituyendo la referencia a combinaciones de secuencias por las estructuras específicas para cada región variable, señalando para cada opción su secuencia de aminoácidos VH y VL particular.

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

4.2. 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 este sentido, el capítulo descriptivo, no divulga de manera suficiente cualquier proteína de unión al antígeno que se una específicamente a NGF, que comprenda cualquier combinación para sus 6 regiones determinantes de complementariedad (CDR) que se seleccionan del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 1 y 21, 2 y 22 y, 3 y 23, que corresponden al CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera variable, respectivamente; y, las SEQ ID NOs: 4 y 24, 5 o 25 y, 6 y 26, que corresponden a los CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada variable, respectivamente; así como tampoco, para cualquier proteína cuya estructura comprenda cualquier combinación de las secuencias de aminoácidos señaladas para la región variable de cadena pesada y ligera.

En contraste, la solicitud proporciona evidencia, mediante pruebas técnicas, para proteínas de unión al antígeno que se unen específicamente al factor de crecimiento

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

neuronal (NGF), que comprenden secuencias de aminoácidos específicas para sus regiones determinantes de complementariedad (CDR), y para sus regiones variables de cadena pesada y ligera, donde se identifican las proteínas de unión denominadas ZTS-841 y ZTS-842 y sus variantes quiméricas, felinas y caninas (Págs. 16 a 33, Tabla Breve descripción de las secuencias). En particular, las proteínas de unión a NGF ZTS-841 y ZTS-842 comprenden secuencias de aminoácidos específicas para las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera identificadas por las SEQ ID NOs: 1 a 6 y las SEQ ID NOs: 21 a 26, respectivamente (Págs. 16, 17 y 19, Tabla Breve descripción de las secuencias).

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de marzo de 2018, 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	WO2012024650	“Anti-NGF antibodies and their use”	23 de febrero de 2012
D2	WO2013184871	“Caninized anti-NGF antibodies and methods thereof”	12 de diciembre de 2013

D1¹ divulga proteínas de unión a NGF, específicamente anticuerpos que son anticuerpos quiméricos, injertados con CDR caninizados, métodos de fabricación y usos de los mismos. Dichos anticuerpos, son útiles para detectar NGF y para inhibir la actividad de NGF, por ejemplo, en un sujeto mamífero que padece un trastorno en el que la actividad de NGF es perjudicial (Resumen).

D2² divulga anticuerpos anti-NGF caninizados (tales como anticuerpos antagonistas anti-NGF caninizados y proteínas de unión a antígeno) y polinucleótidos que los codifican. Adicionalmente, proporciona métodos que emplean dichos anticuerpos o proteínas de unión a antígenos y/o nucleótidos en el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con NGF, en particular el dolor (Resumen).

6. 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.

6.1. 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 (NC2020/0011081 del 1 de agosto de 2023) se refiere a: *“Una proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF) que comprende:*

¹<https://patents.google.com/patent/WO2012024650A2/en?q=WO2012024650+>

²<https://patents.google.com/patent/WO2013184871A1/en?q=WO2013184871+>

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

a. una cadena ligera variable (VL) que comprende: i. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 1 y SEQ ID NO. 21; ii. una región determinante de complementariedad 2 (CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 2 y SEQ ID NO. 22; iii. una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 3 y SEQ ID NO. 23; y b. una cadena pesada variable (VH) que comprende: i. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 4 y SEQ ID NO. 24; ii. una región determinante de complementariedad 2 (CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 5 o SEQ ID NO. 25; y iii. una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 6 y SEQ ID NO. 26". 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
Una proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF) que comprende:	Proteínas de unión al antígeno que se unen específicamente a NGF (Pág. 3, Línea 30).	Una proteína de unión a antígeno caninizada aislada que se une específicamente al factor de crecimiento nervioso (NGF) canino (Pág. 75, Reivs. 1 y 2)
a. una cadena ligera variable (VL) que comprende: i. una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 1 y SEQ ID NO. 21; ii. una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 2 y SEQ ID NO. 22; iii. una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 3 y SEQ ID NO. 23; y	Donde el anticuerpo comprende, al menos una CDR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: a) una CDR de cadena pesada que consisten en SEQ ID NO: 55, 56, 57, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 79, 80, 81; y b) una CDR de cadena ligera que consisten en SEQ ID NO: 58, 59, 60, 64, 65, 66, 70, 71, 72, 76, 77, 78, 82, 83, 84 (Pág. 133, Reiv. 2).	Que comprende al menos una CDR seleccionada del grupo que consiste en, una cadena pesada variable (VL) que comprende: una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO. 4 o 10; una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO. 5 u 11; una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID NO. 6 o 12; y una variante del mismo que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservadoras en al menos uno de CDR1, CDR2 o CDR3 (Pág. 75, Reiv. 2).
b. una cadena pesada variable (VH) que comprende: i. una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 4 y SEQ ID NO. 24; ii. una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 5 o SEQ ID NO. 25; y iii. una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO. 6 y SEQ ID NO. 26.		Que comprende al menos una CDR seleccionada del grupo que consiste en, una cadena pesada variable (VH) que comprende: una CDR 1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO.1, 7 u 8; una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO.2 o 13; una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO.3 o 9; y una variante del mismo que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservadoras en al menos uno de CDR1, CDR2 o CDR3 (Pág. 75, Reiv. 1).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga proteínas de unión, anticuerpos injertados con CDR, anticuerpos de mamíferos (tales como bovinizados, camelizados, caninizados,



Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

equinizados, felinizados, humanizados, etc.) y fragmentos de los mismos, capaces de unirse y neutralizar NGF (Pág. 3, Líneas 21 a 25). En particular, D1 divulga anticuerpos anti-NGF que comprenden al menos una CDR que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 55, 56, 57, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 79, 80, 81 para la región variable de cadena pesada y, una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 58, 59, 60, 64, 65, 66, 70, 71, 72, 76, 77, 78, 82, 83, 84 para la región variable de cadena ligera, o una secuencia de aminoácidos modificada que tiene al menos 50% de identidad con dichas secuencias (Pág. 133, Reiv. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-NGF divulgado en D1, consiste en que la proteína de unión al antígeno NGF de la solicitud comprende secuencias de aminoácidos específicas para las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las regiones variables de cadena pesada y ligera.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, la solicitud no presenta pruebas técnicas para todas las posibles alternativas estructurales obtenidas a partir de las múltiples combinaciones de las secuencias de aminoácidos referidas para las CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera y que, además, podrían resultar en estructuras no funcionales para la unión al antígeno. Por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas relacionadas con una proteína de unión al antígeno anti-NGF que comprende secuencias específicas para sus 6 CDRs, que corresponden a las proteínas de unión denominadas ZTS-841 (comprende para la VH las CDRs de las SEQ ID NO: 1 a 3, y para la VL las CDRs de las SEQ ID NO: 4 a 6) y ZTS-842 (comprende para la VH las CDRs de las SEQ ID NO: 21 a 23, y para la VL las CDRs de las SEQ ID NO: 24 a 26), y las variantes quiméricas, felinas y caninas de estas con secuencias de aminoácidos para las VH y VL específicas (Págs. 16 a 33), que presentan una mayor afinidad de unión y formación de complejos en comparación con otras proteínas evaluadas (Págs. 86 y 87, Tabla 1, Ej. 5), y son capaces de inhibir la unión de NGF a TrkA (Pág. 12, Líneas 17 a 23), con cualquiera de las posibles alternativas estructurales incluidas en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los anticuerpos anti-NGF conocidos en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, D2 ya divulga metodologías para la obtención de anticuerpos que se unen específicamente al factor de crecimiento nervioso (NGF), a partir de hibridomas o tecnologías de presentación de fagos (Pág. 30, Líneas 40 y 41; Pág. 31, Líneas 5 a 8). Asimismo, D2 también divulga que las proteínas de unión a antígeno de la invención se unen específicamente al NGF canino, evitando que el NGF canino se una a TrkA canina y, en menor medida, a p75, inhibiendo así la señalización a través de TrkA canina y p75, demostrando que reduce la señalización a través de neuronas sensoriales, reduciendo los niveles de dolor (Pág. 3, Líneas 8 a 12).

Además, D2 también menciona que la proteína de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena sencilla, un anticuerpo tetramérico, un anticuerpo tetravalente, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo específico de dominio, un anticuerpo de dominio eliminado, una proteína de fusión, una proteína de fusión ScFc, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv, un fragmento ScFv, un fragmento Fd, un anticuerpo de dominio único, un fragmento dAb, un pequeño inmunofarmacéutico modular (SMIP), un nanocuerpo y una molécula de IgNA (Pág. 2, Líneas 36 a 41; Pág. 3, Líneas 5 a 7; Pág. 79, Reiv. 10). Finalmente, D2 proporciona composiciones veterinarias que comprenden el anticuerpo anti-NGF y un vehículo farmacéuticamente aceptable

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

(Pág. 79, Reiv. 13), ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo anti-NGF (Págs. 79 y 80, Reivs, 19 a 24), vectores de expresión y células huésped que comprenden el vector de expresión o el ácido nucleico que codifica dichas proteínas de unión (Pág. 80, Reivs, 25 a 27).

Adicionalmente, D1 también divulga metodologías *in vitro* para la producción de anticuerpos anti-NGF mediante bibliotecas de fagos, en donde los dominios de anticuerpos funcionales se muestran en la superficie de las partículas de fagos que portan las secuencias de polinucleótidos que las codifican, en particular, dicho fago se puede utilizar para mostrar dominios de unión a antígeno expresados a partir de un repertorio o biblioteca de anticuerpos combinatorios (caninos, humanos o murinos) (Pág. 43, Párr. [3]; Pág. 44, Párrs. [2 y 3]). Además, D1 también divulga que los anticuerpos anti-NGF pueden ser una molécula de inmunoglobulina, Fv unido por disulfuro, anticuerpo monoclonal, scFv, anticuerpo quimérico, anticuerpo de dominio único, anticuerpo injertado con CDR, diacuerpo, anticuerpo humanizado, mAb caninizado, mAb canino, mAb felino, mAb felinizado, mAb equino, mAb equinizado, un anticuerpo multiespecífico, un Fab, un anticuerpo doble específico, un DVD-Ig, un Fab', un anticuerpo biespecífico, un F(ab')₂ y un Fv (Pág. 134, Reiv. 10).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia seguiría las metodologías divulgadas en D2, para obtener anticuerpos anti-NGF como los divulgados en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 16, no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la proteína de unión al antígeno NFG de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012024650	1 a 16	Nivel inventivo
D2	WO2013184871	1 a 16	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 22 de febrero de 2023, en respuesta al primer Examen de Fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:*

- se eliminan las expresiones “que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) seleccionada del grupo que consiste en”, “que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende la” y “que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF)” de la Reivindicación 1, de las Reivindicaciones 2 y 3, y de la Reivindicación 4, respectivamente;
- se reemplaza la expresión “que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende cualquier de las SEQ ID NO. X o SEQ ID NO. X” por “que comprende

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID. NO. X y SEQ ID NO. X" en la Reivindicación 1;
- la Reivindicación 4 se hace dependiente de la Reivindicación 1.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial".

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2020/0011081 de 1 de agosto de 2023, cumplen con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486 y no amplían la materia originalmente divulgada.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones realizadas por Artículo 30 y 28 de la Decisión 486 al capítulo reivindicatorio y descriptivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *"En respuesta, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la eliminación las expresiones "que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) seleccionada del grupo que consiste en", "que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende la" y "que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF)" en la Reivindicación 1, en las Reivindicaciones 2 y 3, y en la Reivindicación 4, respectivamente. Adicionalmente, se reemplaza la expresión "que comprende una secuencias de aminoácidos que comprende cualquier de las SEQ ID NO. X o SEQ ID NO. X" por "que comprende una secuencias de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID. NO. X y SEQ ID NO. X" en la Reivindicación 1.*

A partir de las anteriores modificaciones, la Reivindicación 1 define claramente la proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un NGF de acuerdo con sus seis CDR, donde además, cada CDR comprende solo dos opciones, que corresponden a cada una de las CDR del ZTS-841 y proteínas ZTS-842, de tal manera que contrario a lo señalado por el Despacho, no corresponde un anticuerpo con una única CDR, ni incluye múltiples variaciones estructurales.

Sin perjuicio de las anteriores modificaciones, me permito señalar que la definición de la proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF) de la Reivindicación 1 es válida en tanto encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo, se conserve el principio de unidad de invención, no haya arte previo que afecte su patentabilidad, lo que se demostrará en el presente documento. Al incluir elementos no esenciales, como las limitaciones solicitadas por el Despacho, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados, en el presente caso, dicha limitación haría factible que un tercero produzca variantes de la proteína antigénica recombinante desarrollada, por ejemplo, combinando 5 CDR de ZTS-841 y 1 CDR de ZTS-842 sin que existiera una infracción.

De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca Página 4 de 10 diferentes modalidades (diversas materializaciones de la

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Por lo tanto, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, y el Capítulo Descriptivo es completamente compatible con el alcance reclamado en las reivindicaciones, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender y reproducir la invención, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva”.

De lo anterior, esta Oficina aclara que, pese a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2020/0011081 el 1 de agosto de 2023, las objeciones planteadas en el Oficio N° 4064 de 15 de marzo de 2023 referentes a la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio persisten, en razón a que, las actuales reivindicaciones 1 y 4 incluyen en el alcance de la materia allí reclamada, múltiples variantes estructurales de la proteína de unión al antígeno NGF, teniendo en cuenta el número de permutaciones posibles al combinar las secuencias referidas para las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las regiones variables de cadena pesada y ligera, así como, todas las posibles permutaciones de la combinación de las secuencias referidas para las regiones variables de cadena pesada y ligera, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud, que resultan especulativas y que podrían resultar en proteínas no funcionales para la unión al antígeno.

Específicamente, en el caso de la reivindicación 1 al incluir las conjunciones “y” y “o” al señalar las secuencias de aminoácidos de cada una de las CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera, indica que hay múltiples opciones de secuencias de aminoácidos para cada una de las CDRs en ambas cadenas (VL y VH). Esto significa que no se limita a solo dos opciones de anticuerpo resultantes, sino que hay varias combinaciones posibles entre las secuencias sugeridas de las CDRs. En consecuencia, se proporciona flexibilidad para que se sugieran múltiples combinaciones entre las secuencias de CDRs en ambas cadenas, lo que implica que hay varias opciones de anticuerpos posibles a partir de las CDRs especificadas.

Ahora bien, la reivindicación 4 no presenta sustento en la descripción porque, al incluir la expresión “*comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia con las secuencias de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: (...)*” para definir la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera, da lugar a la formación de múltiples combinaciones posibles entre las secuencias referidas para la VL y VH, lo que conlleva a diferentes anticuerpos que no conservan la capacidad de reconocer el antígeno. Además, teniendo en cuenta lo soportado en la descripción, la solicitud únicamente ha explorado proteínas de unión funcionales con estructuras específicas, las cuales comprenden un par de secuencias particular para cada una de sus regiones VH y VL.

En conexión con lo anterior, dado el alcance de la materia reclamada, como se menciona en el numeral 4.2 del presente oficio, las objeciones por Art. 28 persisten porque, el capítulo descriptivo no divulga de manera suficientemente completa cualquier proteína de unión al antígeno que se una específicamente a NGF, que comprenda cualquier combinación para sus 6 regiones determinantes de complementariedad (CDR) que se seleccionan del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 1 y 21, 2 y 22 y 3 y 23, que corresponden al CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera variable, respectivamente; y, las SEQ ID NOs: 4 y 24, 5 o 25 y 6 y 26, que

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

corresponden a los CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada variable, respectivamente. Así como tampoco, se proporciona evidencia para cualquier proteína cuya estructura comprenda cualquier combinación de las secuencias de aminoácidos señaladas para la región variable de cadena pesada y ligera. Por lo que, no es posible extrapolar los efectos y pruebas técnicas contenidas en la descripción con cualquier combinación de CDRs o de las regiones variables de cadena pesada y ligera.

Finalmente, es importante aclarar en este punto que, el efecto técnico de la invención es dependiente de la estructura de la proteína de unión, por lo que, al incluir múltiples combinaciones de CDRs o de regiones variables de cadena pesada y ligera puede resultar en moléculas no funcionales para la unión a NGF.

En consecuencia, las objeciones planteadas por falta de claridad y sustento en la descripción del capítulo reivindicatorio, así como por falta de suficiencia de la descripción, se mantienen.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“En respuesta a este punto, me permito señalar que la presente solicitud hace referencia a una proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un NGF que comprende una VL que comprende una CDR1 de SEQ ID NO. 1 o SEQ ID NO. 21; una CDR2 de SEQ ID NO. 2 o SEQ ID NO. 22; y una CDR3 de SEQ ID NO. 3 o SEQ ID NO. 23; y un VH que comprende una CDR1 de SEQ ID NO. 4 o SEQ ID NO. 24, una CDR2 de SEQ ID NO. 5 o SEQ ID NO. 25; y CDR3 de SEQ ID NO. 6 o SEQ ID NO. 26.*

Además, como se indicó en la respuesta al primer examen de fondo, el Ejemplo 5 demuestra las afinidades de unión a anticuerpo de los anticuerpos contra NGF caninos, en donde los resultados se muestran en la Tabla 1, a continuación, en donde las proteínas ZTS-841 y ZTS842 muestran un Ka superior a las otras proteínas.

(...)

De forma similar los Ejemplos 9 a 12 demuestran las propiedades cinéticas, la actividad in vitro e in vivo de los anticuerpos caninos y felinos en diferentes modelos animales, y el Ejemplo 13 que divulga los resultados de los ensayos de humanización y unión de los anticuerpos humanizados, propiedades y efectos biológicos que no son divulgados, enseñados o siquiera sugeridos por D1 o D2.

ii) Por su parte, aunque D1 también haga referencia a proteínas de unión a NGF, D1 no contiene enseñanza o sugerencia alguna para motivar a una persona medianamente versada en la materia a obtener las mismas secuencias de CDRs comprendidas en las regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, reclamadas en la presente solicitud. De manera similar, D2 no habría motivado de forma puntual y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a modificar las secuencias de D1, para llegar a la materia aquí reclamada. Por tanto y contrario a lo señalado por el Despacho dicha persona no habría encontrado motivación de desarrollar las proteínas de unión a antígeno con la estructura particular de la Reivindicación 1 basándose únicamente en las enseñanzas de D1 y D2.

En consecuencia, resulta evidente que los documentos citados no motivan a la persona medianamente versada en la materia a producir inequívocamente una proteína de unión a antígeno recombinante con las secuencias específicas de sus seis CDR enumeradas en la Reivindicación 1 y las regiones variables de cadena pesada y ligera enumeradas en las reivindicaciones dependientes. Además, la actividad de las proteínas de unión a antígeno recombinante de la presente invención no podría haber sido predicha

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

razonablemente a partir de las enseñanzas de D1 solo o en combinación con D2, sencillamente porque este documento falla en divulgar o si quiera sugerir las características estructurales de las proteínas de la invención.

De hecho, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, incluso pequeñas variaciones en los CDRs de una proteína pueden conllevar a la pérdida de afinidad o disminución en la actividad biológica. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación directa y puntual de desarrollar las proteínas actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2, y dado el alto grado de imprevisibilidad, no habría podido anticipar los efectos de las mismas, haciendo que las mismas no resulten obvias (...)

(...) En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a las proteínas reclamadas en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido."

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, las objeciones por falta de nivel inventivo se mantienen, dado que, como se encuentra definida la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 16 en el capítulo reivindicatorio modificado radicado bajo el N° NC2020/0011081 de 1 de agosto de 2023, el alcance de dichas reivindicaciones incluyen todas las posibles alternativas estructurales obtenidas a partir de las múltiples combinaciones de las secuencias de aminoácidos referidas para las CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera, que podrían resultar en estructuras no funcionales para la unión al antígeno.

Si bien los documento D1 y D2 divulgan proteínas de unión a NGF con secuencias de aminoácidos diferentes para sus DCRs, dichos documentos ya divulgan metodologías para la obtención de proteínas de unión al antígeno NGF alternativas. Además, no es posible correlacionar las pruebas técnicas relacionadas con una proteína de unión al antígeno anti-NGF que comprende secuencias específicas para sus 6 CDRs, que corresponden a las proteínas de unión denominadas ZTS-841 (comprende para la VH las CDRs de las SEQ ID NO: 1 a 3, y para la VL las CDRs de las SEQ ID NO: 4 a 6) y ZTS-842 (comprende para la VH las CDRs de las SEQ ID NO: 21 a 23, y para la VL las CDRs de las SEQ ID NO: 24 a 26), y las variantes quiméricas, felinas y caninas de estas con secuencias de aminoácidos para las VH y VL específicas (Págs. 16 a 33), que presentan una mayor afinidad de unión y formación de complejos en comparación con otras proteínas evaluadas (Págs. 86 y 87, Tabla 1, Ej. 5), y son capaces de inhibir la unión de NGF a TrkA (Pág. 12, Líneas 17 a 23), con cualquiera de las posibles alternativas estructurales incluidas en el alcance de la reivindicación.

Además, como el mismo solicitante reconoce en sus argumentos "*los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, incluso pequeñas variaciones en los CDRs de una proteína pueden conllevar a la pérdida de afinidad o disminución en la actividad biológica*", por lo que, se reitera que no es posible extrapolar los efectos evidenciados para los anticuerpos ZTS-841 y ZTS-842 con todas las combinaciones de CDRs y pares de regiones variables de cadena ligera y pesada reclamadas.

De igual forma, obtener anticuerpos alternativos que reconozcan un antígeno ya conocido hace parte del quehacer de la persona normalmente versada en la materia y el

Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

documento D2 ya divulga las metodologías específicas para la obtención de anticuerpos anti-NGF.

Por lo tanto, esta Oficina advierte que, mientras no se defina apropiadamente la materia reclamada, no es posible reconocer los efectos técnicos mencionados por el solicitante y, por consiguiente, reconocer la altura inventiva del objeto allí reclamado.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la concesión del privilegio de patente en otras jurisdicciones, en donde manifestó que: *“4. Adicionalmente, y solo a título ilustrativo no vinculante, me permito destacar que el privilegio de patente ha sido otorgado para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud en Estados Unidos (Patente No. 10,982,002).*

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.”

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que, en virtud del principio de independencia, los estudios de patentabilidad proferidos por otras jurisdicciones no tienen procedencia con relación al análisis realizado basado en la legislación vigente en la oficina colombiana, en razón a que, la norma supranacional vigente para el análisis de solicitudes de patente en Colombia corresponde a la Decisión 486 de la Comunidad Andina (CAN). Por lo tanto, la decisión argumentada por el solicitante no corresponde a dicha jurisdicción, y en consecuencia, la única norma aplicable corresponde a la Decisión 486. Por lo tanto, hasta que la materia reclamada no se ajuste a la legislación colombiana, no es posible reconocer la actividad inventiva de la solicitud en trámite.

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.

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° **14114** de **23 de agosto de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0011081



Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0011081				1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/014113				18 de enero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad		Presentación			
12 de marzo de 2018						X					
Solicitante											
ZOETIS SERVICES LLC											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)				-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 16
Palabras clave utilizadas	Nerve growth factor (NGF), Anti-NGF antibodies, Osteoarthritis (OA), pain, chronic musculoskeletal diseases in dogs and felines, pharmaceutical or veterinary composition, SEQ ID NOS: 1-8, 21-28, 29, 30, 55, 56, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/22, A61K 39/395, A61P 19/02, A61P 29/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO 05071385	19/07/2005	-	-	A
	CO 06014624	14/02/2006	-	-	A
	CO 06014624A	14/02/2006	-	-	A
	CO 06014624B	14/02/2006	-	-	A
	CO 12175503	05/10/2012	-	-	A
	CO NC2017/0012397	30/12/2017	-	-	A
ISA	WO2012153121	15/11/2012	-	-	A
	WO2012153122	15/11/2012	-	-	A
	WO2013034900	14/03/2013	-	-	A
	WO2013184871	12/12/2013	1 a 16	Pág. 75, Reiv. 1; Pág. 75, Reiv. 2; Pág. 30, Líneas 40 y 41; Pág. 31, Líneas 5 a 8; Pág. 3, Líneas 8 a 12; Pág. 2, Líneas 36 a 41; Pág. 3, Líneas 5 a 7; Pág. 79, Reiv. 10; Pág. 79, Reiv. 13; Págs. 79 y 80, Reivs, 19 a 24; Pág. 80, Reivs, 25 a 27.	Y
	Gearing, D., et al.	09/11/2013	-	-	A
	Lascelles, B.D.X., et al.	30/04/2015	-	-	A
	Gruen, M.E., et al.	22/06/2016	-	-	A
	Gearing, D.P., et al.	15/06/2016	-	-	A
	Panka, D. J., et al.	01/08/1993	-	-	A
	Kobrin, B.J., et al.	13/03/1991	-	-	A
	Chien, N.C., et al.	01/07/1989	-	-	A
	Rudikoff, S., et al.	01/03/1982	-	-	A
	Winkler, K., et al.	15/10/2000	-	-	A
	Kobayashi, H., et al.	01/01/1999	-	-	A
	Casipit, C.L., et al.	01/08/1998	-	-	A
	Schildbach, J. F., et al.	01/02/1993	-	-	A
The Lens	WO2012024650	23/02/2012	1 a 16	Pág. 3, Línea 30; Pág. 133, Reiv. 2; Pág. 3, Líneas 21 a 25; Pág. 43, Párr. [3]; Pág. 44, Párrs. [2 y 3]; Pág. 134, Reiv. 10.	Y
	WO2009126730	15/10/2009	-	-	A
PatBase	US2004237124	25/11/2004	-	-	A
	US 20100278839	04/11/2010	-	-	A



Oficio N° 14114 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011081

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Gearing, D., et al. (2013). A fully caninised anti-NGF monoclonal antibody for pain relief in dogs. <i>BMC Veterinary Research</i> . Vol 9, No. 226, Págs. 1-11. Recuperado desde: https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-226
	Lascelles, B.D.X., et al. (2015). A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. <i>BMC Veterinary Research</i> . Vol. 11, No. 101, Págs. 1-12. Recuperado desde: https://doi.org/10.1186/s12917-015-0413-x
	Gruen, M.E., et al. (2016). A Feline-Specific Anti-Nerve Growth Factor Antibody Improves Mobility in Cats with Degenerative Joint Disease–Associated Pain: A Pilot Proof of Concept Study. <i>Journal of Veterinary Internal Medicine</i> . Vol. 30, No. 4, Págs. 1138-1148. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1111/jvim.13972
	Gearing, D.P., et al. (2016). In Vitro and In Vivo Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats. <i>Journal of Veterinary Internal Medicine</i> . Vol. 30, No. 4, Págs. 1129-1137. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1111/jvim.13985
	Panka, D. J., et al. (1993). Defining the structural correlates responsible for loss of arsonate affinity in an Id antibody isolated from an autoimmune mouse. <i>Molecular Immunology</i> . Vol. 30, No. 11, Págs. 1013-1020. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/0161-5890(93)90126-V
	Kobrin, B.J., et al. (1991). A V region mutation in a phosphocholine-binding monoclonal antibody results in loss of antigen binding. <i>The Journal of Immunology</i> . Vol. 146, No. 6. Págs. 2017-2020. Recuperado desde: http://www.jimmunol.org/content/146/6/2017.full.pdf
	Chien, N.C., et al. (1989). Significant structural and functional change of an antigen-binding site by a distant amino acid substitution: Proposal of a structural mechanism. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences – PNAS</i> . Vol. 86, No. 14, Págs. 5532-5536. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.86.14.5532
	Rudikoff, S., et al. (1982). Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences – PNAS</i> . Vol. 79, Págs. 1979 – 1983. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.79.6.1979
	Winkler, K., et al. (2000). Changing the antigen binding specificity by single point mutations of an anti-p24 (HIV-1) antibody. <i>The Journal of Immunology</i> . Vol. 165, No. 8. Págs. 4505-4514. Recuperado desde: https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.8.4505
	Kobayashi, H., et al. (1999). Tryptophan H33 plays an important role in pyrimidine (6-4) pyrimidone photoproduct binding by a high-affinity antibody. <i>Protein Engineering</i> . Vol. 12, No. 10, Págs. 879-884. Recuperado desde: https://academic.oup.com/peds/article-pdf/12/10/879/9908089/120879.pdf
	Casipit, C.L., et al. (1998). Improving the binding affinity of an antibody using molecular modeling and site-directed mutagenesis. <i>Protein Science</i> . Vol. 7, No. 8, Págs. 1671-1680. Recuperado desde: https://doi.org/10.1002/pro.5560070802
	Schildbach, J. F., et al. (1993). Modulation of antibody affinity by a non-contact residue. <i>Protein Science</i> . Vol. 2, No. 2, Págs. 206-214. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1002/pro.5560020209
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“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.
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
“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.	“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.
“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.	
Fecha del reporte de búsqueda: (09/08/2023)	

