

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17390 de 20 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008755

Señores

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPO QUE SE UNE A VEGF Y A IL-1BETA Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/086529.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 20 de diciembre de 2019.

PRIORIDAD: EP 18215023.5 21 de diciembre 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de anticuerpos terapéuticos mejorados que se unan a VEGF y a IL-1 beta.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo biespecífico que se une a VEGF humano y a IL-1 beta humana, que comprende un parátipo para VEGF y un parátipo para IL-1 beta dentro de una pareja afín de un dominio variable de la cadena ligera (dominio VL) y un dominio variable de la cadena pesada (dominio VH), en el que el parátipo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 del anticuerpo, en el que el parátipo para IL-1beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 del anticuerpo.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 1 de julio de 2021, bajo el radicado N° NC2021/0008755.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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: “ANTICUERPO BIPARATÓPICO QUE SE UNE A VEGF HUMANO Y A IL-1 BETA HUMANO”.

3.2. Reivindicaciones

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

Oficio N° 17390 de 20 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008755

"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 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un anticuerpo que se une a VEGF humano y a IL-1 beta humana, el cual no se encuentra definido mediante sus características técnicas esenciales estructurales, es decir, a partir de su secuencia de aminoácidos, y en su lugar, se define mediante las expresiones *"en el que el parátipo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3"* y *"en el que el parátipo para IL-1beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2"*; lo cual no permite establecer la estructura precisa del anticuerpo reclamado, y abarca un sinnúmero de moléculas, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales, tanto funcionales como estructurales, en este caso incluir las SEQ ID NO. de cada uno de los CDRs señalados. Se sugiere al solicitante restringir la materia reclamada a una razonable generalización de las estructuras exploradas en la solicitud, esto se logra definiendo el anticuerpo mediante las secuencia de aminoácidos de los CDRs de unión al antígeno, con su respectivo SEQ ID NO, esto de acuerdo con lo soportado en la descripción, con el fin de distinguir inequívocamente la materia reclamada del estado de la técnica.
- La reivindicación 2 no es clara porque presenta errores de redacción, dado que menciona: *"El anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores"*, sin embargo, solo se evidencia una reivindicación precedente, la reivindicación 1. Se sugiere ajustar la dependencia al singular.
- Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque, se refieren a residuos de aminoácidos y posiciones puntuales en las regiones marco (FR) y en los dominios variables de cadena pesada y ligera, sin definir la secuencia de aminoácidos de referencia. Se sugiere al solicitante, definir la secuencia de aminoácidos en la cual se encuentran los residuos de aminoácidos señalados.
- La reivindicación 5 no es clara porque, define el anticuerpo en función de los residuos de aminoácidos que comprenden el parátipo para VEGF y para IL-1 beta, no obstante no define la secuencia de aminoácidos de referencia para las regiones variables de cadena pesada y ligera donde se encuentra incluidos los parátipos. Se sugiere definir la secuencia de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera.
- Las reivindicaciones 6 y 7 no son claras y no presentan sustento en la descripción porque, reclaman los dominios variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo biparatópico VEGF/IL-1 beta en términos de que estas comprenden una secuencia de aminoácidos que *"presenta una identidad de secuencia de por lo menos 90%"* con una secuencia de referencia, o que estas tienen *"hasta 15 sustituciones de aminoácidos"*, sin embargo, dicho porcentaje de identidad y sustituciones abarcan un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Asimismo, dicha caracterización, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere eliminar la referencia a porcentajes de identidad y especificar las variantes estructurales contempladas en dichos porcentajes y sustituciones mediante su SEQ ID NO., teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Oficio N° 17390 de 20 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008755

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

3.3. 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 este sentido, la descripción no divulga de manera suficiente cualquier un anticuerpo que se une a VEGF humano y a IL-1 beta humana, que comprende un parátipo para VEGF y un parátipo para IL-1 beta dentro de una pareja afín de un dominio variable de la cadena ligera (VL) y un dominio variable de la cadena pesada (VH), en el que el parátipo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 del anticuerpo, y en el que el parátipo para IL-1 beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 del anticuerpo.

En contraste, la solicitud proporciona evidencia, mediante pruebas técnicas, para un anticuerpo biespecífico que se une a VEGF humano y a IL-1 beta humana, que comprende un parátipo para VEGF y un parátipo para IL-1 beta dentro de un dominio variable de la cadena ligera (VL) (SEQ ID NO: 12) y un dominio variable de la cadena pesada (VH) (SEQ ID NO: 11), en el que el parátipo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 de las SEQ ID NO: 14, 16 y 8, respectivamente, y en el que el parátipo para IL-1beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 de las SEQ ID NO: 13, 15 y 17, respectivamente (Págs. 86 a 88, Descripción de las secuencias de aminoácidos).

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.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de diciembre 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	WO2016075034	“Anti-IL-1 beta antibodies and methods of use”	19 de mayo de 2016
D2	WO2012163520	“Dual targeting”	6 de diciembre de 2012

D1¹ divulga un anticuerpo humanizado que se une específicamente a IL-1beta humana y de cynomolgus. Asimismo, proporciona un anticuerpo biespecífico que comprende un brazo de unión a VEGF y a IL-1 beta (anticuerpo 0032) (resumen; Pág. 106, Líneas 21 a 23).

D2² divulga moléculas biespecíficas basadas en anticuerpos y métodos para generar dichas moléculas. Adicionalmente, las moléculas biespecíficos están caracterizados por

¹<https://patents.google.com/patent/WO2016075034A1/en?q=WO2016%2f075034>

²<https://patents.google.com/patent/WO2012163520A1/en?q=WO2012163520>

Oficio N° 17390 de 20 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008755

tener dos parátomos para cada par heterodimérico complementario de las regiones VH-VL, en los cuales cada parátomo utiliza residuos de regiones CDR de ambos dominios VH y VL (Resumen; Pág. 10, Párr. [0028]).

5. 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.

5.1. 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 (NC2021/0008755 del 1 de julio de 2021) se refiere a: *“Un anticuerpo que se une a VEGF humano y a IL-1beta humana, que comprende un parátomo para VEGF y un parátomo para IL-1 beta dentro de una pareja afín de un dominio variable de la cadena ligera (dominio VL) y un dominio variable de la cadena pesada (dominio VH), en el que el parátomo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 del anticuerpo, en el que el parátomo para IL-1beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 del anticuerpo”*. 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
Un anticuerpo que se une a VEGF humano y a IL-1 beta humana, que comprende un parátomo para VEGF y un parátomo para IL-1 beta dentro de un dominio variable de la cadena ligera (VL) y un dominio variable de la cadena pesada (VH),	Un anticuerpo biespecífico anti-VEGF/IL-1 beta (Pág. 22, Líneas 9 y 10).	Un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión variable que consiste en un dominio variable de cadena pesada (VH) y un dominio variable de cadena ligera (VL), en donde dicho dominio de unión comprende dos parátomos para dos epítomos no relacionados, en donde dichos parátomos están dirigidos a IL-6 y VEGF (Clon VH6L)(Pág. 40, Reivs. 1 y 2; Pág. 36, Párr. [00104]).
en el que el parátomo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 del anticuerpo, y	Un brazo de unión a VEGF que comprende una (VH) de la SEQ ID NO: 55 y una (VL) de la SEQ ID NO: 56 (Pág. 106, Líneas 21 a 23).	en el que el primer parátomo comprende residuos de CDR1 y CDR3 del dominio VL y CDR2 del dominio VH, y (Pág. 40, Reiv. 5).
en el que el parátomo para IL-1 beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 del anticuerpo.	Un brazo de unión a IL-1 beta que comprende una (VH) de la SEQ ID NO: 4 y una (VL) de la SEQ ID NO: 6 (Pág. 106, Líneas 21 a 23).	el segundo parátomo comprende residuos de CDR1 y CDR3 del dominio VH, y CDR2 del dominio VL (Pág. 40, Reiv. 5).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo biespecífico, denominado 0032, que comprende un brazo de unión a VEGF y un brazo de unión a IL-1 beta (Pág. 22, Líneas 9 y 10), donde el brazo anti-VEGF comprende una (VH) de la SEQ ID NO: 55 y una (VL) de la SEQ ID NO: 56; y el brazo anti-IL-1beta comprende una (VH) de la SEQ ID NO: 4 y una (VL) de la SEQ ID NO: 6 (Pág. 106, Líneas 21 a 23). Dicho anticuerpo, presenta una



Oficio N° 17390 de 20 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008755

EC₅₀ de 38,7 ng/mL (Pág. 23, Líneas 9 a 11), asimismo, el anticuerpo 0032 tiene un valor de IC₅₀ de 3.5 - 6.3 ng/mL para la inhibición de la expresión de ICAM-1 en células HUVEC tras la estimulación con IL-1beta (Pág. 23, Líneas 7 y 8).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el anticuerpo biespecífico divulgado en D1, consiste en que el anticuerpo biespecífico de la solicitud comprende un parátipo para VEGF y un parátipo para IL-1beta dentro de un dominio variable de la cadena ligera (VL) y un dominio variable de la cadena pesada (VH).

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, la solicitud no presenta evidencia mediante pruebas técnicas para cualquier anticuerpo de estructura indefinida, que comprenda un parátipo para VEGF y un parátipo para IL-1 beta dentro de una pareja afín de un dominio variable de la cadena ligera (VL) y un dominio variable de la cadena pesada (VH). Por lo que, no es posible correlacionar las pruebas técnicas relacionadas con un anticuerpo biespecífico que se une a VEGF humano y a IL-1 beta humana, que comprende un parátipo para VEGF y un parátipo para IL-1 beta dentro de un dominio variable de la cadena ligera (VL) (SEQ ID NO: 12) y un dominio variable de la cadena pesada (VH) (SEQ ID NO: 11), en el que el parátipo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 de las SEQ ID NO: 14, 16 y 8, respectivamente, y en el que el parátipo para IL-1 beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 de las SEQ ID NO: 13, 15 y 17, respectivamente (Págs. 86 a 88, Descripción de las secuencias de aminoácidos), 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 el anticuerpo biespecífico conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga metodologías para generar una molécula de anticuerpo biespecífico o un fragmento funcional de la misma, que comprende al menos un dominio de unión variable que consiste en un dominio variable de cadena pesada (VH) y un dominio variable de cadena ligera (VL), en donde dicho dominio de unión comprende dos parátipos para dos epítipos no relacionados, en el cual la unión de cada parátipo a su epítipo no impide la unión simultánea del otro parátipo a su epítipo respectivo (Pág. 10, Párr. [0029]), en donde el primer parátipo comprende residuos de CDR1 y CDR3 del dominio VL y CDR2 del dominio VH, y el segundo parátipo comprende residuos de CDR1 y CDR3 del dominio VH. y CDR2 del dominio VL (Pág. 40, Reiv. 5). En particular divulga el clon VH6L combinado que se une a IL-6 y VEGF (Pág. 36, Párr. [00104]).

Dicho método comprende: (a) generar de una primera colección de moléculas de anticuerpo o fragmentos funcionales de los mismos, cada uno de ellos compuesto por una región variable heterodimérica VH-VL, con diversidad en al menos 3 posiciones CDR seleccionadas del grupo de Lib1, con la condición de que al menos un residuo diversificado se encuentre en el dominio VH y al menos un residuo diversificado se encuentre en el dominio VL, y en donde no se diversifican residuos de posiciones Lib2; (b) seleccionar una primera molécula de anticuerpo o fragmento funcional de los mismos específico para un primer objetivo o epítipo de dicha primera colección; (c) generar una segunda colección de moléculas de anticuerpo o fragmentos funcionales de los mismos, cada uno de ellos compuesto por una región variable heterodimérica VH-VL, con diversidad en al menos 3 posiciones CDR seleccionadas del grupo de Lib2, con la condición de que al menos un residuo diversificado se encuentre en el dominio VH y al menos un residuo diversificado se encuentre en el dominio VL, y en donde no se diversifican residuos de posiciones Lib1; (d) seleccionar una segunda molécula de anticuerpo o fragmento funcional de los mismos específico para un segundo objetivo o

Oficio N° 17390 de 20 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008755

epítopo de dicha segunda colección; y (e) generar una secuencia de ácido nucleico que codifica una tercera molécula de anticuerpo o fragmento funcional de los mismos que comprende una región variable heterodimérica VH-VL, en donde la tercera molécula de anticuerpo o fragmento funcional de los mismos comprende al menos 3 residuos del grupo de posiciones Lib1 presentes en la primera molécula de anticuerpo o fragmento funcional de los mismos, de los cuales al menos un residuo se encuentra en el dominio VH y al menos un residuo se encuentra en el dominio VL, y en donde la tercera molécula de anticuerpo o fragmento funcional de los mismos además comprende al menos 3 residuos del grupo de posiciones Lib2 presentes en la segunda molécula de anticuerpo o fragmento funcional de los mismos, de los cuales al menos un residuo se encuentra en el dominio VH y al menos un residuo se encuentra en el dominio VL (Págs. 42 y 43, Reiv. 7).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia emplearía las metodologías para producir anticuerpos biparatópicos divulgadas en el documento D2, para obtener anticuerpos biespecíficos anti-VEGF/IL-1beta como los divulgados en D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 también divulga una secuencia de ácidos nucleicos que codifica el anticuerpo o fragmento funcional del mismo, un vector que comprende la secuencia de ácido nucleico, y una célula huésped que comprende la secuencia de ácidos nucleicos, o el vector (Pág. 41, Reivs. 10 a 12).

Finalmente, D2 proporciona un método para generar el anticuerpo o fragmento funcional del mismo, que comprende la etapa de expresar la secuencia de ácidos nucleicos, o el vector de expresión, ya sea *in vitro* o a partir de la célula huésped (Pág. 41, Reiv. 13).

Las reivindicaciones 2 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012163520	1 a 17	Nivel inventivo
D2	WO2016075034	1 a 17	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° 17390 de 20 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008755

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° 17390 de 20 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008755

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad						
NC2021/0008755		1°	X	2°		3°		Revoca
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)						
PCT/EP2019/086529		20 de diciembre de 2019						
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación		
21 de diciembre de 2018				X				
Solicitante								
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG								
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 17
Palabras clave utilizadas	anti-VEGF/anti-IL-1beta, dual targeting molecules, bispecific antibodies, paratope, biparatopic, SEQ ID NO: 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/22, C07K 16/24, C07K 16/46, C12N 15/10

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	WO2012163520	06/12/2012	1 a 17	Pág. 40, Reivs. 1 y 2; Pág. 36, Párr. [00104]; Pág. 10, Párr. [0029]; Pág. 40, Reiv. 5; Págs. 42 y 43, Reiv. 7; Pág. 41, Reivs. 10 a 12; Pág. 41, Reiv. 13.	Y
	WO2016075034	19/05/2016	1 a 17	Pág. 22, Líneas 9 y 10; Pág. 106, Líneas 21 a 23; Pág. 23, Líneas 9 a 11; Pág. 23, Líneas 7 y 8.	Y
	Bostrom, J., et al.	20/03/2009	-	-	A
USPTO	WO2008027236	06/03/2008	-	-	A
	WO2009080252	02/07/2009	-	-	A
	WO2010108127	23/09/2010	-	-	A
JPO	JP2014516542	17/07/2014	-	-	A
	JP2017534646	24/11/2017	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Bostrom, J., et al. (2009). Variants of the antibody herceptin that interact with HER2 and VEGF at the antigen binding site. *Science*. Vol. 323, No. 5921, Págs. 1610-1614, recuperado desde: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1165480>

⁽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: (01/09/2023)

