

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

Señores
SINEW PHARMA INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN NARINGENINA, KAEMPFEROL O LUTEOLINA PARA REDUCIR LA TOXICIDAD DEL ACETAMINOFÉN (APAP)”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CN2019/075052.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de febrero de 2019.

PRIORIDAD: US 62/630,489 14 de febrero 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 30 de septiembre de 2023 bajo el número NC2020/0011188, 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 resolver la toxicidad del N-acetil-para-aminofenol (APAP) y de proporcionar un enfoque analgésico efectivo y una preparación de APAP con toxicidad reducida o libre de toxicidad.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición que comprende un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en Eudragit S100, Pluronic F68, Naringenina, Kaempferol y cualquier combinación de los mismos, y/o un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en Manitol, Sacarosa, Luteolin y cualquier combinación de los mismos, y/o cualquier combinación de los mismos.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 30 de septiembre de 2023 bajo el radicado N° NC2020/0011188.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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

Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

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: "COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN NARINGENINA, KAEMPFEROL O LUTEOLINA PARA REDUCIR LA TOXICIDAD DEL ACETAMINOFÉN (APAP)".

4.2. 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, las composiciones de las reivindicaciones 1 a 3 no se encuentran sustentadas en la descripción, dado que la solicitud solo demuestra que se administró una serie de compuestos a "(...) una dosis de menos de o equivalente a 200 mg por 60 kg del peso corporal de la persona de la administración de dosis oral individual (...)" (pág. 9, lín. 5 a 13), lo cual se relaciona es con las cantidades en las que se administran los compuestos, más no con que se desarrollen composiciones farmacéuticas.

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso, puesto que no se menciona la concentración o cantidad de cada uno de los compuestos en la formulación, abarcando así un indeterminado número de composiciones que no se encuentran debidamente sustentadas en la solicitud.

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

4.3. 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, dado que la solicitud no demuestra el desarrollo de ninguna composición farmacéutica, por el contrario, solo evidencia ensayos biológicos en los que se administra una serie de compuestos a una dosis de menos de o equivalente a 200 mg por 60 kg del peso corporal (pág. 9, lín. 5 a 13), lo que no permite que una persona versada en la materia pueda desarrollar composiciones farmacéuticas como lo pretende el solicitante, sino que deduciría un método de tratamiento terapéutico para la toxicidad con acetaminofén, en donde la cantidad total de los compuestos se basa en dichos valores.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 14 de febrero 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:

Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP3069733	"New acetaminophen compound composition without side effect to liver"	21 de septiembre de 2016
D4	US20140038921	"New low side effect pharmaceutical composition containing antituberculosis drugs"	06 de febrero de 2014

D1¹ divulga una nueva composición compuesta que no tiene efectos secundarios para el hígado y se usa para aliviar la toxicidad de un medicamento de paracetamol (APAP) para el hígado, que comprende (a) acetaminofén en una cantidad farmacéuticamente eficaz y (b) un excipiente seguro y farmacéuticamente aceptable de uso frecuente que se puede combinar con uno o más de dos medicamentos para reducir la toxicidad de un medicamento para el metabolismo de la enzima hepática CYP2E1 para el hígado (Resumen).

D4² divulga una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades tuberculosas sin efectos secundarios/bajos efectos secundarios, cuya cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos elegidos entre isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, y cantidad farmacéuticamente eficaz de sustancias que pueden reducir el efecto secundario de los agentes antituberculosos (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 (NC2020/0011188 del 30 de septiembre de 2023) refiere a: *"Una composición que comprende (...)".* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D4
Una composición que comprende	Una composición farmacéutica que comprende: (Reiv. 1 y 2) (pág. 3, párr. [0011] a [0013])	una nueva composición farmacéutica sin efectos secundarios o con bajos efectos secundarios, que comprende (pág. 1, párr. [0001])
Un ingrediente activo, que comprende naringenina, Kaempferol o luteolina	Uno o más de dos compuestos que reducen la hepatotoxicidad generada por el metabolismo de CYP2E1 en el hígado seleccionados de al menos uno de los siguientes grupos o combinaciones: Eudragit S100, Pluronic F68 (Reiv. 1 y 2) (pág. 3, párr. [0011] a [0013])	compuesto farmacéuticamente eficaz incluido para reducir los efectos secundarios es Kaempferol, naringenina, luteolina (Reiv. 2)

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/b5/14/8b/f22a81907ed619/EP3069733B1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/d3/c5/79/18844f9376e978/US20140038921A1.pdf>



Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

en combinación con poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, manitol y/o sucralosa	Manitol, sucralosa (Reiv. 1 y 2) (pág. 3, párr. [0011] a [0013])	Manitol, sucralosa, Eudragit S100 (poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo)) (Página Y) Pluronic F68 (Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno) (pág. 3, párr. [0016])
Y Un vehículo farmacéuticamente aceptable	excipientes comunes y farmacéuticamente aceptables (pág. 1, párr. [0001])	excipientes farmacéuticamente aceptables (pág. 3, párr. [0016])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dos compuestos seleccionados de Eudragit S100 (poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo)), Pluronic F68 (copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno), manitol, y sucralosa (Reiv. 1 y 2) (pág. 3, párr. [0011] a [0013]) para reducir la hepatotoxicidad del uso del acetaminofén generada por el metabolismo de CYP2E1 en el hígado (pág. 3, párr. [0011] a [0013]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en especificar la combinación con otros agentes que reducen la hepatotoxicidad generada por el metabolismo de CYP2E1 en el hígado, cómo naringenina, kaempferol o luteolina.

No hay evidencia de que el incluir específicamente naringenina, kaempferol o luteolina proporcione una composición con algún efecto técnico, dado que la solicitud no evidencia el desarrollo de ninguna composición farmacéutica específica en proporciones de sus componentes, en la que se demuestre las posibles combinaciones reclamadas. Además, no se evidencia ningún tipo de efecto técnico diferente al que ya proporcionaban las composiciones de D1, las cuales ya reducían la hepatotoxicidad de acetaminofén con disminuciones estadísticamente significativas en el nivel de AST, ALT, GSP respecto al grupo control de acetaminofén, con hepatocitos histológicamente protegidos (pág. 6 y 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las composiciones conocidas en D1 con el fin de reducir o eliminar la toxicidad de acetaminofén para proporcionar otra composición alternativa?

Sin embargo, el incluir naringenina, kaempferol o luteolina para reducir la toxicidad hepática de los fármacos, ya está divulgado en D4 que se refiere a un complejo compuesto de bajos efectos secundarios que comprende un fármaco antituberculoso y un inhibidor del citocromo P450 2E1 (CYP2E1) o un inhibidor de amidasa y dicho complejo pueden reducir considerablemente los efectos secundarios inducidos por los fármacos, particularmente la hepatotoxicidad (pág. 3, párr. [0013]). D4 demuestra la reducción de la toxicidad de dichos fármacos combinados con el inhibidor de CYP2E1 (Kaempferol), manitol, sacarina, sucralosa, fosfato dicálcico o crospovidona (pág. 18, Ejemplo 7). De igual manera, D4 divulga el % de inhibición de CYP2E1 de la naringenina, kaempferol, luteolina, sucralosa, manitol, poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo) (pág. 11-13, Tabla 6 y 7).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir naringenina, kaempferol o luteolina del documento D4 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.



Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP3069733	1 a 3	Nivel inventivo
D2	US20140038921	1 a 3	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio junto con la falta de suficiencia en la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primera medida que, *“(…) mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico”* y que, *“De esta forma, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los compuestos, para fabricar un medicamento (…)”*.

En segunda medida el solicitante señaló que, *“De esta manera, se señala que la descripción menciona la composición farmacéutica a lo largo de su contenido, por ejemplo, en la página 5, líneas 1 a 10”* y que, *“Se considera que la descripción divulga las características de la presente invención de manera clara y suficiente y se proporcionan ejemplos representativos para respaldar la viabilidad de la invención reivindicada”*.

Ahora bien, una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Dirección encuentra que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio y de suficiencia en la descripción, continúan siendo pertinentes, en la medida que aún persisten algunas de las objeciones señaladas en el Oficio N° 8360 del 17 de mayo de 2023. Primero, porque la solicitud no demuestra la preparación de ninguna composición farmacéutica que se defina en función de la proporción de sus componentes. Por el contrario, lo que se evidencia, tal como lo señala el solicitante, es que se pretenden proporcionar un uso de uno o más de los compuestos, de los cuales ya se tenía conocimiento de su actividad, para fabricar un medicamento, pero que nunca se demuestra alguna proporción de combinación particular de los principios activos que tenga un efecto diferente al estado de la técnica.

Segundo, en cuanto a la descripción, se aclara que la afirmación del solicitante relacionada con el contenido de la descripción en la página 5, líneas 1 a 10, es imprecisa. Por un lado, esta sección de la descripción sólo menciona una modalidad de la solicitud más no un ejemplo de una composición farmacéutica. Se le recuerda al solicitante que una composición farmacéutica se define por sus componentes que incluyen los principios activos y los excipientes o vehículos, junto con las proporciones de cada uno de ellos en la formulación. Ya que enlistar una serie de componentes sin sus cantidades conlleva a un sinnúmero de posibilidades. Por otro lado, en la descripción no existe al menos un ejemplo de una composición farmacéutica que permita a la persona versada en la materia poner en práctica la invención que se reclama. Por dichas razones, se mantienen las objeciones con relación a la falta de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, junto con la falta de suficiencia en la descripción.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de novedad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, *“(…) me permito resaltar que la presente*

Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

invención ahora reclama una composición que comprende (...) de 0.1% a 100% en peso del ingrediente activo con base en el peso total de la composición” y que, “Teniendo en cuenta la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, se resalta que D1 y D2 no mencionan la naringenina, el kaempferol o la luteolina”. Concluyó el solicitante mencionando que, “Se considera que D1 y D2 no describen todas las características de la invención tal como se reivindica en las reivindicaciones actualmente modificadas. El tema tal como se reivindica actualmente debe considerarse novedoso”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que en este nuevo examen de patentabilidad no se hace objeción por la falta de novedad. Sin embargo, la inclusión que hace el solicitante en la reivindicación 1, en referencia que “(...) la composición comprende de 0.1% a 100% en peso del ingrediente activo (...)”, no aporta ninguna característica técnica a la composición. Lo anterior, debido a que dicho rango abarca prácticamente cualquier posibilidad de composición y no habla de la proporción concreta de ningún componente, sino de un conjunto.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, “D1 describe algunos compuestos para reducir la “hepatotoxicidad” del paracetamol. Sin embargo, D1 no se relaciona con una composición que comprende ciertos compuestos relacionados con la reducción de la “nefrotoxicidad” y ni siquiera menciona la naringenina, el kaempferol o la luteolina. Por otra parte, D3 describe la naringenina y su efecto de mejora en la toxicidad hepática y renal inducida por paracetamol. Sin embargo, D3 no sugiere combinar naringenina con otros compuestos para lograr la materia reclamada en la presente invención”.

En segundo lugar, el solicitante señaló que, “Además, la composición de la presente invención alcanza una actividad superior de antídoto contra la nefrotoxicidad (Tabla 1, solicitud PCT)” y que, “Sorprendentemente, la naringenina, el kaempferol o la luteolina, en combinación con Eudragit S100 y Pluronic F68, mostraron efectos mejorados en la recuperación de la función renal, muy cercanos o incluso mejores que un nivel normal, en comparación con los compuestos solos”. Además, mencionó que, “Los resultados indican que la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad no son lo mismo y un antídoto de la hepatotoxicidad que se sabe que presenta efectos anti-hepatotóxicos no necesariamente reduce el nivel de creatinina o el nivel de BUN, ni recupera las lesiones renales inducidas por APAP o sus derivados a un nivel normal”.

Esta oficina aclara que la objeción por falta de nivel inventivo aún continua siendo pertinente. En cuanto al documento D1, si bien dicho documento no menciona la naringenina, el kaempferol o la luteolina, su objeto es el mismo de la solicitud, y específicamente con acetaminofén, por lo que se considera el estado de la técnica más cercano. Respecto a D3, aunque no mencione algunas de las posibles combinaciones que menciona la solicitud, dicho documento al igual que D1, tiene el mismo objeto de la solicitud y menciona el uso de naringenina. De lo anterior, es claro que el estado de la técnica sugiere múltiples componentes que se pueden usar para reducir la toxicidad hepática de los fármacos, particularmente del acetaminofén. En el presente examen se reemplaza el documento complementario por D4, pues dicho documento menciona todas las posibilidades de compuestos que se pueden usar para lograr el mismo efecto de la solicitud. Es más, D4 menciona todos los compuestos de la solicitud como candidatos para reducir la toxicidad hepática, e incluso muestra los % de inhibición del citocromo CYP2E1 y las proporciones de los excipientes en las concentraciones probadas (pág. 11-13, Tabla 6 y 7).

En segundo lugar, se aclara por un lado que independientemente de los resultados de los ensayos biológicos, el objeto de la solicitud y del estado de la técnica es el mismo;

Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

por ende se evidencia es que la solicitud busca justificar el uso de ciertos compuestos con una actividad conocida para incorporarlos en una composición, pero no proporcionan dicha composición. En segundo lugar, tal como se explicó en el presente examen de patentabilidad, tanto D1 como D4 demuestran el efecto técnico en la reducción de la toxicidad mediante diferentes ejemplos y ensayos. Razón por la cual, el estado de la técnica sugiere cada una de las características de la solicitud, y está no demuestra ninguna composición con algún efecto técnico diferente, por lo que carece de 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.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0011188		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CN2019/075052		14 de febrero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
14/02/2018				X					
Solicitante									
SINEW PHARMA INC.									
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 3
Palabras clave utilizadas	Composition Eudragit S100 OR Pluronic F68 OR Nariagenin OR Kaempferol Mannitol OR Sucralose OR Luteolin Toxicity acetaminophen
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/167, A61K 47/00, A61P 1/16

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	EP3069733	21/09/2016	1 a 3	(Reiv. 1 y 2) (pág. 3, párr. [0011] a [0013]) (pág. 6 y 7).	Y
EPO	WO2017050298	30/03/2017	-	-	A
	Küveli, E., et al. <i>Journal of Ethnopharmacology</i>	2006	-	-	A
EPO/CNIPO	Adil, M., et al. <i>Renal Failure</i>	2016	-	-	A
	Tai, M., et al. <i>International Immunopharmacology</i>	2015	-	-	A
CNIPO	WO2015070396	21/05/2015	-	-	A
	TWI517848	21/01/2016	-	-	A
	CN107614475	19/01/2018	-	-	A
	Lv, Y., et al. <i>Food Funct</i>	2013	-	-	A
JPO	JP2016520100	11/07/2016	-	-	A
Espacenet	TW201515647	01/05/2015	-	-	A
	CN1977972	13/06/2017	-	-	A
	US2006147480	06/07/2006	-	-	A
	US2014038921	06/02/2014	-	-	A
Google Académico	Serpil Yalim, et al. <i>Journal of Food and Drug Analysis</i>	07/06/2004	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Küveli, E., Orhan, D. D., & Yesilada, E. (2006). Effect of Cistus laurifolius L. leaf extracts and flavonoids on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 103(3), 455–460. doi:10.1016/j.jep.2005.08.038



Oficio N° 12367 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0011188

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O	Adil, M., Kandhare, A. D., Ghosh, P., Venkata, S., Raygude, K. S., & Bodhankar, S. L. (2016). Ameliorative effect of naringin in acetaminophen-induced hepatic and renal toxicity in laboratory rats: role of FXR and KIM-1. <i>Renal Failure</i> , 38(6), 1007–1020. doi:10.3109/0886022x.2016.1163998
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Tai, M., Zhang, J., Song, S., Miao, R., Liu, S., Pang, Q., ... Liu, C. (2015). Protective effects of luteolin against acetaminophen-induced acute liver failure in mouse. <i>International Immunopharmacology</i> , 27(1), 164–170. doi:10.1016/j.intimp.2015.05.009
	Lv, Y., Zhang, B., Xing, G., Wang, F., & Hu, Z. (2013). Protective effect of naringenin against acetaminophen-induced acute liver injury in metallothionein (MT)-null mice. <i>Food Funct.</i> , 4(2), 297–302. doi:10.1039/c2fo30213f
	Serpil Yalim, Yüksel Özdem R And H. Brahim Ek Z. (2004). Naringin in Turkish Orange Juices and Its Reduction by Naringinase. <i>Journal of Food and Drug Analysis</i> . 12(3), 273-276
(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: 26/04/2023	

