

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

Señores
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PÉPTIDO MUTANTE DE SPINK2 INHIBIDOR DE CALICREÍNA 5 (KLK5)”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2019/043384.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de noviembre de 2019.
PRIORIDAD: JP 2018-209729 7 de noviembre 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

Revisadas las modificaciones a la solicitud objeto de estudio, radicadas bajo los números: NC2021/0009989 el 28 de julio de 2021; NC2022/0002275 el 28 de febrero de 2022; y NC2021/0007354 el 26 de marzo de 2024, teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina no acepta las modificaciones propuestas, por cuanto aquellas amplían la materia divulgada inicialmente.

Lo anterior porque, la reivindicación independiente 1 presentada bajo el N° NC2021/0007354 el 26 de marzo de 2024 que se refiere a *“Un péptido mutante de SPINK2 que inhibe la actividad proteasa de KLK5 humana activa, en donde el péptido comprende (...) (ii) los aminoácidos en las posiciones 4 a 66 en la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48; o (iii) una secuencia de aminoácidos que es 98% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de (i) o (ii) anteriores”*, no había sido considerada inicialmente ni en la descripción, ni en las reivindicaciones presentadas originalmente bajo el radicado NC2021/0007354 el 4 de junio de 2021, ya que, no existe ningún aparte en donde se mencione explícitamente dicha afirmación o se refieran todas las posibles estructuras con tales porcentajes de identidad con respecto a las mencionadas secuencias de referencia.

Por otra parte, la reivindicación 15 presentada bajo el N° NC2021/0009989 el 28 de julio de 2021 que corresponde a la misma reivindicación 5 presentada bajo el N° NC2022/0002275 el 28 de febrero de 2022 y, se refiere a una secuencia de aminoácidos idéntica en un 90% o en un 80% o más con cualquiera de los péptidos SEQ ID NOs: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20, no había sido considerada inicialmente ni en la descripción, ni en las reivindicaciones presentadas originalmente bajo el radicado NC2021/0007354 el 4 de junio de 2021, ya que, no existe ningún aparte en donde se mencione explícitamente dicha afirmación o se refieran todas las posibles estructuras con tales porcentajes de identidad con respecto a las mencionadas secuencias de referencia. En este punto es importante mencionar que, las variantes abarcadas en el alcance de la reivindicación no solo se refieren a péptidos mutantes de SPINK2 que comprenden posiciones variables

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

específicas, sino que, contemplan un indeterminado número de alternativas estructurales con variaciones en cualquiera de sus residuos de aminoácidos que, además de no estar dentro del alcance de lo divulgado inicialmente en la presente solicitud, carecen de relación estructural y/o funcional con dicha molécula.

En conexión con lo anterior, tampoco existe una referencia explícita en el capítulo descriptivo para una modalidad de péptido que comprenda las posiciones 4 a 66 de cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48, ya que, dichas secuencias se refieren únicamente por su secuencia completa como conjugados.

Así las cosas, la materia allí reclamada no había sido divulgada inicialmente, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de obtener agentes terapéuticos contra los trastornos asociados a la calicreína (KLK5).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un péptido inhibidor de KLK5, un conjugado que contenga el péptido, una composición farmacéutica que contenga el péptido o el conjugado, y similares.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 4 de junio de 2021 bajo el N° NC2021/0007354.

4. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)”

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1 a 8, 10, 12, 14, 18 a 20, 23, 26, 30, 32, 38 y 79 no se consideran como una invención, toda vez que, a pesar de que se encuentran encabezadas en términos de un péptido mutante de SPINK2 (SPINK2_MUTANTE SEQ ID NO 61) sus características técnicas esenciales estructurales, es decir, la presencia de doce posiciones variables de residuos aminoácidos en donde X_1 a X_{12} podría ser cualquier aminoácido, contempla la correspondiente estructura aminoácida del péptido SPINK2 humano (SPINK2_HUMANO_SEQ ID NO 1 - SOLICITUD) tal cual como se encuentra en la naturaleza¹ (Alineamiento 1). Por consiguiente, en ausencia de características técnicas esenciales estructurales que permitan su diferenciación con material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, la materia reclamada no es una invención de acuerdo con el artículo citado.

¹[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2JXD_A?report=genbank&log\\$=prottop&blast_rank=1&RID=CC5CG05E013](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2JXD_A?report=genbank&log$=prottop&blast_rank=1&RID=CC5CG05E013)



Ref. Expediente N° NC2021/0007354

[illegible]

En donde:

- X_1 es Ser (S) - Reiv. 4
- X_2 es Gln (Q) - Reiv. 5
- X_3 es Tyr (Y) - Reiv. 6
- X_4 es Arg (R) - Reiv. 7
- X_5 es Leu (L) - Reiv. 8
- X_7 es Gly (G) - Reiv. 10
- X_9 es Arg (R) - Reiv. 12
- X_{11} es Phe (F) - Reiv. 14

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 67 no se considera como una invención, toda vez que, hace referencia a un anticuerpo o un fragmento de unión del mismo caracterizado porque se une al péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43 y 49, el cual en ausencia de características técnicas esenciales estructurales y funcionales particulares que permitan su diferenciación con material biológico existente en la naturaleza, puede corresponder a un anticuerpo tal y como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado. Por consiguiente, la materia reclamada no es una invención de acuerdo con el artículo citado.

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”.

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 70 y 71 no es patentable, ya que a pesar de que su preámbulo se refiere a una composición farmacéutica; no se incluye ninguna característica técnica esencial adicional a las ya referidas en las reivindicaciones precedentes, en su lugar se menciona la expresión: *“caracterizada porque es para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con KLK5”* la cual se refiere a un método terapéutico exceptuado de patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

6. Reivindicaciones relativas a un uso



Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

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

En consecuencia, las reivindicaciones 72 y 73 no se consideran patentables, ya que a pesar de que su preámbulo se refiere a una composición farmacéutica; no se incluye ninguna característica técnica esencial adicional a las ya referidas en las reivindicaciones precedentes, en su lugar menciona la expresión: “*para usarse en combinación con un producto farmacéutico adicional*” o “*para ensayo o diagnostico (...)*” que corresponden al uso de dicha composición.

Por otra parte, cabe resaltar que la expresión “*combinación*” hace referencia implícita un método de tratamiento el cual está exceptuado de patentabilidad.

7. De la solicitud de patente

7.1. 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0007354 el 26 de marzo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “PÉPTIDO MUTANTE DE SPINK2 INHIBIDOR DE CALICREÍNA 5 (KLK5)”.

7.2. 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 reivindicaciones 16, 42, 61, 76 y 80 a 94 no son claras porque incluyen términos como: “(Figura 69)”; “(Figuras 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 y 28)”; “(Figuras 30, 32, 34 y 36)”; “(Figuras 38 y 40)”; “(Figuras 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68 y 106)”; “Figuras 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 y 40)”, entre otros, que corresponden a elementos de la descripción. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas figuras u otros elementos de la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y definir la materia reclamada exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas.
- La reivindicación 46 no es clara porque incluye las expresiones: “*inhibe la actividad proteasa de KLK5 humana activa*”, “*inhibe selectivamente KLK5 humana y*,

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

opcionalmente, KLK7 o KLK14 humana” o “produce el péptido (...)”, que se consideran resultados a alcanzar. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a esos resultados. Se le sugiere al solicitante eliminar dichas referencias y definir la materia reclamada exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales completas.

- Las reivindicaciones 54 a 57 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque mencionan que el segundo péptido es un anticuerpo o un *“o un fragmento del mismo”* o que cada región Fc es una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD y/o IgE o *“un fragmento de las mismas”*, definiciones que abarcan fragmentos no funcionales de dichas moléculas. Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de las mencionadas reivindicaciones e indicar que el anticuerpo incluye un *“fragmento funcional de unión al antígeno”* y que la región Fc incluye un *“fragmento funcional de esta”*.
- Las reivindicaciones 50, 51, 54 y 78 no son claras porque, incluyen los términos *“opcionalmente”, “opcionalmente más”; “más restos opcionales” y/o “una o más”* que son no limitativos e impiden establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminarlos de la reivindicación o sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.
- Las reivindicaciones 9, 11, 13, 15, 17, 21, 22, 24, 25, 27, 28 y 31, 33 a 37, 39 a 41 no son claras porque, su redacción es confusa debido a que se refiere a posiciones variables mediante dos numeraciones diferentes para una misma posición una en la prosa *“Xaa(...)”* y otra en los paréntesis *“(X(...))”*. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.
- La reivindicación 43 no es clara porque, se refiere a la estructura secundaria del péptido mutante SPINK2, pero, no señala en que posiciones sobre las secuencias de referencia suministrada se posicionan los enlaces disulfuro que, son esenciales para la caracterización estructural de la molécula ya que, la solicitud no ha explorado cualquier posición para la formación de dichos enlaces. Se sugiere al solicitante referir las posiciones sobre las secuencias de referencia en las que se forman los enlaces disulfuro.
- Las reivindicaciones 49 y 66 no son claras porque, se refieren al producto péptido mutante de SPINK2 o a un conjugado de este, pero, pretenden caracterizar dicha molécula por su proceso de obtención, cuando la misma puede definirse apropiadamente por su estructura completa. Se recuerda al solicitante que únicamente es permisible caracterizar una molécula por su proceso de obtención cuando esta no pueda definirse estructuralmente, por lo que, se sugiere eliminar la reivindicación.
- Las reivindicaciones 50 y 51 no son claras porque incluyen el término *“resto”* el cual es ambiguo y no permite determinar a qué tipo de molécula o estructura se hace referencia, lo cual impide establecer la estructura del conjugado. Se sugiere al solicitante eliminarlo o sustituirlo por un término apropiado de manera que sea posible establecer la estructura de la molécula resultante.
- Las reivindicaciones 54 a 57 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman un conjugado que comprende el péptido mutante SPINK2 y un *“segundo péptido”* que es un *“anticuerpo o fragmento del mismo”*;

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

sin embargo, por su tamaño, una molécula de anticuerpo no corresponde a un péptido sino a un polipéptido; además, la expresión *“fragmento del mismo”* o *“fragmento de la(s) misma(s)”* es imprecisa y abarca cualquier molécula con cualquier estructura desde un único aminoácido, siendo que, la solicitud no ha explorado conjugados entre el péptido y un anticuerpo de longitud completa o un fragmento de indeterminada longitud y función. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas, esto se logra eliminando las expresiones señaladas e incluyendo únicamente las estructuras de conjugados exploradas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

- Las reivindicaciones 55 a 59 no son claras porque presentan errores de redacción ya que, mencionan la expresión *“porque la o cada región Fc”* la cual es incoherente. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.
- La reivindicación 60 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un conjugado que se caracteriza porque: *“comprende de uno a varios ácidos aspárticos y/o ácidos glutámicos añadidos al extremo amino-terminal del mismo”* y dicha expresión es no limitativa e impide establecer el número y tipo de residuos específicos añadidos al N-terminal, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier estructura con un indeterminado número de residuos de aminoácidos y cualquier secuencia para estos. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los conjugados explorados, esto se logra incluyendo las secuencias específicas de residuos de aminoácidos anexas al N-terminal, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 61 no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un conjugado el cual pretende caracterizarse mediante la expresión: *“es 90% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos descrita en (i) anteriormente e inhibe la actividad proteasa de KLK5”* la cual es imprecisa e impide establecer la estructura de todas las variantes de conjugados contempladas en el alcance; además incluye resultados a alcanzar que no definen la estructura de las moléculas y contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a tal fin, incluyendo aquellas que presenten modificaciones en regiones conservadas de la estructura del péptido mutante SPINK2 que no serían funcionales. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los conjugados explorados esto se logra eliminando la referencia a porcentajes de identidad y los resultados a alcanzar e incluyendo las secuencias exactas de las variantes contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 61 presenta errores de dependencia porque su preámbulo se refiere a un conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 50 a 60, pero, las secuencias de conjugados suministradas SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 96 no incluyen ninguno de los péptidos mutantes SPINK2 SEQ ID NO: 6,8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 o 32 comprendidas en los conjugados de las reivindicaciones 50 a 60, por lo que, en realidad corresponde a una reivindicación independiente que se refiere a una molécula con diferentes características técnicas esenciales estructurales. Se sugiere al solicitante ajustar la dependencia de las reivindicaciones para que corresponda apropiadamente con el objeto reclamado.

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

- Las reivindicaciones 62 y 63 no son claras porque, reclaman un conjugado que comprende el péptido mutante de SPINK2 y “*un segundo péptido*” el cual no se define mediante alguna característica técnica esencial estructural, siendo que la solicitud no ha explorado cualquier estructura para dicho segundo péptido. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los conjugados explorados en la solicitud, esto se logra caracterizándolos mediante sus secuencias de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- Las reivindicaciones 65 y 74 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un método para producir el conjugado que comprende, cualquier célula que comprenda cualquier secuencia codificante para un conjugado, la síntesis química del conjugado y/o una purificación por afinidad empleando un anticuerpo de unión al péptido mutante de SPINK2; sin embargo, la solicitud no ha explorado procesos de producción que comprendan cualquier célula con cualquier ácido nucleico codificante para cualquier conjugado o que comprendan la purificación por afinidad con cualquier anticuerpo contra el péptido mutante de SPINK2. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los métodos explorados en la solicitud, esto se logra incluyendo las etapas y condiciones esenciales requeridas para la obtención del conjugado y eliminando las que no han sido exploradas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 75 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama cualquier método para identificar un péptido mutante de SPINK2 que comprende incubar cualquier péptido mutante de prueba en presencia de una proteasa KLK5; sin embargo, la solicitud únicamente ha explorado procesos *in vitro* que comprenden péptidos mutantes de SPINK2 con secuencias específicas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los métodos explorados en la solicitud, esto se logra refiriendo en el preámbulo que el proceso es *in vitro* e incluyendo las secuencias de los péptidos mutantes de SPINK2 de acuerdo con lo divulgado en la descripción
- Las reivindicaciones 75 a 78 no son claras porque, se refieren a un método para identificar un compuesto inhibidor de KLK5 o a un método para medir la actividad proteasa de KLK5 que comprende una etapa de “*medir*” el cual es ambiguo ya que no refiere mediante que metodologías o técnicas se lleva a cabo y que, se considera esencial para reproducir el proceso. Se sugiere al solicitante incluir dichas condiciones técnicas de manera que se pueda llevar a cabo el proceso reclamado.

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

7.3. 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.

Lo anterior porque se reclama cualquier péptido mutante de SPINK2 dentro del alcance de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 que comprende hasta 12 residuos

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

variables de aminoácidos tipo “X” que pueden sustituirse por cualquier aminoácido, que resultan especulativos frente a su capacidad para inhibir la actividad proteasa de KLK7 humana o KLK14 humana; cualquier ácido nucleico que lo codifique, cualquier conjugado que lo comprenda, cualquier anticuerpo que lo reconozca, cualquier composición que contenga dichos péptidos, conjugados, ácidos nucleicos y/o anticuerpos y cualquier proceso para su producción. Sin embargo, la solicitud no ha explorado anticuerpos de unión a péptidos mutantes de SPINK2 y, únicamente, presenta evidencia técnica concreta y explícita para los péptidos de SPINK2 con mutaciones específicas en cada una de las posiciones variables representados por las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 y 32; para los conjugados con SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 y 96; y para los ácidos nucleicos, composiciones y métodos asociados a dichas estructuras (Págs. 138 a 173).

8. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un péptido mutante de SPINK2 que inhibe la actividad proteasa y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2017123401, WO2018117244 y Chen, T, *et al.*² la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 6, un polinucleótido de SEQ ID NO: 5 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 61 a 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 8, un polinucleótido de SEQ ID NO: 7 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 10, un polinucleótido de SEQ ID NO: 9 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).

²Chen, T., Lee, T. R., Liang, W. G., Chang, W. S., & Lyu, P. C. (2009). Identification of trypsin-inhibitory site and structure determination of human SPINK2 serine proteinase inhibitor. *Proteins*, 77(1), 209–219. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1002/prot.22432>.

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

- **Grupo inventivo 4:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 12, un polinucleótido de SEQ ID NO: 11 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 5:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 14, un polinucleótido de SEQ ID NO: 13 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 6:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 16, un polinucleótido de SEQ ID NO: 15 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 7:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 18, un polinucleótido de SEQ ID NO: 17 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 8:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 20, un polinucleótido de SEQ ID NO: 19 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 9:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 22, un polinucleótido de SEQ ID NO: 21 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 17, 21 a 29, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 10:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 24, un polinucleótido de SEQ ID NO: 23 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

péptido (Reivindicaciones 17, 21 a 29, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).

- **Grupo inventivo 11:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 26, un polinucleótido de SEQ ID NO: 25 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 17, 21 a 29, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 a 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 12:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 28, un polinucleótido de SEQ ID NO: 27 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 17, 21 a 29, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 13:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 30, un polinucleótido de SEQ ID NO: 29 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 31, 33, 34 a 37, 39 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 14:** Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la SEQ ID NO: 32, un polinucleótido de SEQ ID NO: 31 que lo codifica, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o el vector, un método para producir el péptido, un método para identificar el péptido, un conjugado que comprende el péptido y una composición que comprende el péptido (Reivindicaciones 31, 33, 34 a 37, 39 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78 parcialmente).
- **Grupo inventivo 15:** Un conjugado que comprende un péptido mutante de SPINK2 y tiene la SEQ ID NO: 34, un método para producir el conjugado y una composición que comprende el conjugado (Reivindicaciones 61 a 63, 65, 66 y 74 parcialmente y 80 totalmente).
- Los grupos inventivos 16 a 29 corresponden a cada uno de los conjugados que comprenden un péptido mutante de SPINK2 y tienen las SEQ ID NO: 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 y 60, respectivamente, un método para producir el conjugado y una composición que comprende el conjugado (Reivindicaciones 61 a 63, 65, 66, 74 parcialmente y 81 a 93 totalmente).
- **Grupo inventivo 30:** Un conjugado que comprende un péptido mutante de SPINK2 y tiene la SEQ ID NO: 96, un método para producir el conjugado y una composición que comprende el conjugado (Reivindicaciones 61 a 63, 65, 66 y 74 parcialmente y 94 totalmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

9. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de noviembre 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	WO2018117244	“Peptides for the treatment of age-related macular degeneration”	28 de junio de 2018
D2	WO2017123401	“Compositions and methods for treating allergic inflammatory conditions”	20 de julio de 2017

D1³ divulga un péptido de SEQ ID NO: 30 que inhibe la actividad proteasa (Pág. 1, Resumen).

D2⁴ divulga métodos para tratar una condición alérgica inflamatoria del epitelio escamoso mediante el establecimiento del punto de chequeo SPINK7 (Pág. 1, Resumen).

10. 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.

10.1. Aplicación industrial

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 19 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

La materia reclamada en las reivindicaciones 46, 47, 64, 68 y 69 carecen de aplicación industrial porque se refieren a “Una célula caracterizada porque comprende el

³<https://patents.google.com/patent/WO2018117244A1/en?q=WO2018117244>
⁴<https://patents.google.com/patent/WO2017123401A1/en?q=WO2017123401>

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

polinucleótido de conformidad con la reivindicación 44 o el vector de conformidad con la reivindicación 45 o produce el péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43” y a “Una composición caracterizada porque comprende (...) la célula de conformidad con la reivindicación 46 (...)”, en donde esta célula modificada, según lo divulgado en la descripción, puede ser una célula autóloga o alogénica útil en la terapia células de las enfermedades relacionadas con KLK5 “Por ejemplo, el polinucleótido y el vector se pueden aplicar a la terapia génica de las enfermedades relacionadas con KLK5, y las células se pueden aplicar a la terapia celular de las enfermedades relacionadas con KLK5, respectivamente, usando métodos conocidos. Además, las células para la terapia celular se pueden preparar, por ejemplo, introduciendo el polinucleótido o el vector en células autólogas o células alogénicas (el mismo tipo de células)” (Página 130, líneas 1 a 7). Por lo tanto, no es claro que el objeto de la invención pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria o actividad productiva y, por consiguiente, se considera que la materia reclamada no es susceptible de aplicación industrial de acuerdo con el artículo citado.

10.2. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 49 (NC2021/0007354 del 04 de junio de 2021) se refiere a: “Un péptido mutante de SPINK2 caracterizado porque es obtenido por el método de conformidad con la reivindicación 47 o 48”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un péptido mutante de SPINK2	Un péptido mutante de SPINIK2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30 (Pág. 98, Reiv. 2).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 49 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona el péptido mutante de SPINIK2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30, el cual es 100% idéntico al péptido de SEQ ID NO: 61 de la solicitud como se evidencia en el alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_61	GPQFGLFSKYRTPNCXXXXXXCXXXXXPVCGSDMSTYANECTLCMKIREGGHNIKIIRN	60
US_2020_0377573_A1_30	GPQFGLFSKYRTPNCXXGXACXAXXEPVCGSDMSTYANECTLCMKIREGGHNIKIIRN	60
	***** * * * *	
SEQ_ID_NO_61	GPC	63
US_2020_0377573_A1_30	GPC	63

Alineamiento N° 1: Entre el péptido mutante de SPINK2 de la solicitud SEQ ID NO: 61, en donde los residuos X pueden corresponder a cualquier aminoácido y el péptido mutante de SPINK2 SEQ ID NO: 30 del documento D1 en donde el residuo X₁ es G, X₁₀ es A y X₁₁ es T.

Adicionalmente, D1 menciona que, el segundo residuo Xaa (X2) es Ala, Gly, Leu, Ser, o Thr, el tercero Xaa (X3) es Asp, His, Lys, Met o Gln, el cuarto Xaa (X4) es Asp, Phe, His, Ser o Tyr, el quinto Xaa (X5) es Ala, Asp, Glu, Met o Asn, el sexto Xaa (X6) es Met o Trp, el séptimo Xaa (X7) es Gln, Trp, Tyr o Val, el octavo Xaa (X8) es Phe, Leu o Tyr y el

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

noveno Xaa (X9) es Phe o Tyr (Pág. 98, Reiv. 2).

Por otra parte, D1 señala que, el péptido tiene una estructura tridimensional caracterizada por tener tres enlaces disulfuro e incluir un bucle, una alfa hélice y una lámina beta (Págs. 98 y 99, Reiv. 6) y, se refiere a: un péptido que comprende adicionalmente de 1 a 3 aminoácidos enlazados en el lado amino terminal (Pág. 98, Reiv. 4) o uno o dos aminoácidos enlazados en el extremo carboxilo terminal (Pág. 98, Reiv. 5), un polinucleótido que codifica el péptido, un vector que comprende el polinucleótido, una célula que comprende el polinucleótido o vector y un método para producir el péptido mutante de SPNIK2 que comprende: cultivar la célula y recuperar el péptido mutante, el péptido obtenido por dicho proceso, un conjugado formado mediante el enlace de un motivo adicional al péptido, en donde el motivo es un polipéptido, un anticuerpo o fragmento funcional que se une al péptido y una composición farmacéutica que comprende el péptido o el conjugado (Pág. 99, Reivs. 7 a 17)

Las reivindicaciones dependientes 50 a 57 y 66 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

10.3. 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 9 (NC2021/0007354 del 04 de junio de 2021) se refiere a: *“El péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque Xaa21 (X₆) es Glu, Gly, His, Leu, Ser, Gln o Tyr”*. 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 péptido mutante de SPINK2 caracterizado porque comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC. ID NO: 61 en donde Xaa21 (X ₆) es Glu, Gly, His, Leu, Ser, Gln o Tyr.	Un péptido mutante de SPINIK2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30 en donde el residuo X1 es G, el X2 es Ala, Gly, Leu, Ser, o Thr, X3 es Asp, His, Lys, Met o Gln, el cuarto X4 es Asp, Phe, His, Ser o Tyr, X5 es Ala, Asp, Glu, Met o Asn, X6 es Met o Trp, X7 es Gln, Trp, Tyr o Val, X8 es Phe, Leu o Tyr, X9 es Phe o TyrX10 es A y X11 es T (Pág. 98, Reiv. 2)	un polipéptido recombinante SPINK7 (Pág. 3, Párrs. [12 y 13]).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 9, ya que divulga un péptido mutante de SPINIK2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30 en donde el residuo X1 es G, el X2 es Ala, Gly, Leu, Ser, o Thr, X3 es Asp, His, Lys, Met o Gln, el cuarto X4 es Asp, Phe, His, Ser o Tyr, X5 es Ala, Asp, Glu, Met o Asn, X6 es Met o Trp, X7 es Gln, Trp, Tyr o Val, X8 es Phe, Leu o Tyr, X9 es Phe o Tyr, X10 es A y X11 es T (Pág. 98, Reiv. 2).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 9 y el péptido de D1 consiste en que el péptido de la solicitud contiene en la posición (Xaa21) X₆ el residuo Glu, Gly, His, Leu, Ser, Gln o Tyr.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un péptido que comprenda una secuencia SEC. ID NO: 61 en donde Xaa21 (X₆) es Glu, Gly, His, Leu, Ser, Gln o Tyr. porque, la SEQ ID NO: 61 comprende 12 residuos variables y únicamente se está definiendo una



Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

única posición, dejando indeterminadas todas las demás posiciones variables en la secuencia, dentro del alcance de la reivindicación. Asimismo, no se evidencia efecto técnico en el capítulo descriptivo solo por el cambio en la posición (Xaa21) X₆ por alguno de los aminoácidos Glu, Gly, His, Leu, Ser, Gln o Tyr reclamados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido mutante de SPINK2 conocido en D1 para proporcionar un péptido alternativo?

Sin embargo, métodos y compuestos para identificar, emplear o diseñar péptidos inhibidores de KLK5 (Pág. 17, Párr. [78]), ya habían sido divulgados en D2 que enseña, un polipéptido recombinante de SPINK7 que constituye un agente terapéutico inhibidor del activador de la urokinasa de plasminógeno (uPA) o de la kallikreina 5 (KLK5) (Pág. 3, Párrs. [12 y 13]).

En consecuencia, la persona normalmente versada a través de las metodologías descritas en D2, evaluaría y/o modificaría péptidos conocidos de la familia SPINK como los divulgados en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 9. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 11, 15, 16, 43 a 45, 58 a 63 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de la reivindicación 9, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 48 (NC2021/0007354 del 04 de junio de 2021) se refiere a: *“Un método para producir el péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, caracterizado porque comprende un paso de preparación del péptido mediante síntesis química o traducción in vitro”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Reiv. 48 modalidad de Reiv. 9)	D1	D2
Un método para producir un péptido mutante de SPINK2 que comprende:	Un método para producir un péptido mutante de SPINK2 que comprende: (Pág. 99, Reiv. 10).	No menciona
un paso de preparación del péptido mediante síntesis química o traducción in vitro	un paso de preparación del péptido mutante mediante síntesis de péptidos en fase solida o síntesis química ejemplificada por métodos de síntesis de péptidos químicos sintéticos orgánicos, traducción in vitro y similares. (Páginas 52 y 53, Párr. [0109]). Un péptido mutante de SPINK2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30 en donde el residuo X1 es G, el X2 es Ala, Gly, Leu, Ser, o Thr, X3 es Asp, His, Lys, Met o Gln, el cuarto X4 es Asp, Phe, His, Ser o Tyr, X5 es Ala, Asp, Glu, Met o Asn, X6 es Met o Trp, X7 es Gln, Trp, Tyr o Val, X8 es Phe, Leu o Tyr,	un polipéptido recombinante SPINK7 (Pág. 3, Párrs. [12 y 13]).



Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

	X9 es Phe o TyrX10 es A y X11 es T (Pág. 98, Reiv. 2).	
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 48, ya que divulga un método para producir un péptido mutante SPINK2 que inhibe la actividad proteasa de HTRA1, que comprende un paso de preparación del péptido mutante mediante síntesis de péptidos en fase solida o síntesis química ejemplificada por métodos de síntesis de péptidos químicos sintéticos orgánicos, traducción in vitro y similares (Páginas 52 y 53, Párr. [0109]).

Por otra parte, D1 divulga un método para producir un péptido mutante SPINK2 que inhibe la actividad proteasa de HTRA1, que comprende las siguientes etapas (i) y (ii): (I) una etapa de cultivar una célula que comprende un polinucleótido que codifica para un péptido mutante de SPINK2; y (ii) recuperar el péptido mutante SPINK2 del cultivo (Pág. 99, Reiv. 10), en donde el péptido mutante de SPINIK2 se caracteriza por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30 en donde el residuo X1 es G, el X2 es Ala, Gly, Leu, Ser, o Thr, X3 es Asp, His, Lys, Met o Gln, el cuarto X4 es Asp, Phe, His, Ser o Tyr, X5 es Ala, Asp, Glu, Met o Asn, X6 es Met o Trp, X7 es Gln, Trp, Tyr o Val, X8 es Phe, Leu o Tyr, X9 es Phe o Tyr, X10 es A y X11 es T (Pág. 98, Reiv. 2).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 48 y el método de D1 consiste en que el péptido de la solicitud contiene en la posición (Xaa21) X₆ el residuo Glu, Gly, His, Leu, Ser, Gln o Tyr.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un método para producir un péptido mutante SPINK2 que comprende una secuencia SEC. ID NO: 61 en donde Xaa21 (X₆) es Glu, Gly, His, Leu, Ser, Gln o Tyr, porque la SEQ ID NO: 61 comprende 12 residuos variables y únicamente se está definiendo una única posición, dejando indeterminadas todas las demás posiciones variables en la secuencia, dentro del alcance de la reivindicación. Asimismo, no se evidencia efecto técnico en el capítulo descriptivo solo por el cambio en la posición (Xaa21) X₆ por alguno de los aminoácidos Glu, Gly, His, Leu, Ser, Gln o Tyr reclamados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir un péptido mutante SPINK2 conocido en D1 para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, métodos y compuestos para identificar, emplear o diseñar péptidos inhibidores de KLK5 (Pág. 17, Párr. [78]), ya habían sido divulgados en D2 que enseña, un polipéptido recombinante de SPINK7 que constituye un agente terapéutico inhibidor del activador de la urokinasa de plasminógeno (uPA) o de la kallikreina 5 (KLK5) (Pág. 3, Párrs. [12 y 13]).

Adicionalmente D1, se refiere a un método para conjugar el péptido que comprende adicionar, unir o enlazar otras partes al péptido en una reacción de conjugación empleando una sustancia química, un agente entrecruzante, ya sea en el extremo amino terminal o carboxilo terminal mediante, métodos químicos sintéticos, métodos de ingeniería genética o similares dichos motivos a conjugar comprenden polietilenglicol (PEG), moléculas de ácidos grasos, como hidroxietil almidón y acido palmítico, regiones Fc de inmunoglobulinas, dominios CH3 y CH4 de inmunoglobulina, o fragmentos de estos, péptidos de albumina, proteínas de unión a albumina como la proteína Streptococal G y transferrina y, dichos motivos, pueden ser unidos por medio un enlazador (Pág. 36, Párr. [0060]). D1 menciona también, un método para identificar un agente terapéutico o



Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

profiláctico que comprende los pasos de incubar una proteasa HTRA1 y el sustrato en presencia o ausencia de la sustancia de prueba, detectar la actividad proteasa HTRA1 en presencia o ausencia de la sustancia de prueba y si la actividad proteasa es menor que la de la sustancia prueba se considera positiva (Pág. 100, Reiv. 22).

En consecuencia, la persona normalmente versada a través de las metodologías descritas en D2, evaluaría y/o modificaría péptidos conocidos de la familia SPINK como los producidos en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 48. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 65, 74 a 78 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 48, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

11. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018117244	49, 50 a 57 y 66	Novedad
		9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48, 58 a 63, 65, 74 a 78	Nivel inventivo
D2	WO2017123401	9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48, 58 a 63, 65, 74 a 78	Nivel inventivo

12. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0007354 el 26 de marzo de 2024) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que *“Al respecto, el solicitante desea manifestar su desacuerdo con la opinión del examinador, pues las reivindicaciones presentadas junto a este memorial (que incluyen algunas de las características incluidas en las reivindicaciones 15 y 5 mencionadas arriba) no amplían el alcance de la solicitud tal como se presentó originalmente.*

En primer lugar, el solicitante desea resaltar que las reivindicaciones modificadas ya no abarcan una secuencia peptídica que tiene un 80 % o 90 % o más de identidad con una secuencia de referencia, sino que se dirigen a variantes limitadas a aquellas que tienen un 98 % o más de identidad de secuencia con las secuencias de referencia. El soporte explícito dicha materia se encuentra en la solicitud presentada al menos en las páginas 71 y 72, partes (a1) y (a4), y en las páginas 79 y 80, partes (a1) y (a4).

Además, dado que las secuencias de referencia citadas tienen 63 aminoácidos de longitud, las variantes citadas (que tienen al menos un 98 % de identidad) se limitan a aquellas que no tienen más de una sustitución, adición o eliminación de aminoácidos con respecto a la secuencia de referencia. El solicitante sostiene que, en vista de este grado tan limitado de variación, una persona normalmente versada en la materia reconocería fácilmente que las variantes citadas tienen, de hecho, una relación estructural y funcional con las secuencias de referencia inhibitoras de KLK5 citadas.

De otro lado, con respecto a la referencia a péptidos que comprenden las posiciones 4 a 66 de cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48, el solicitante sostiene que una persona normalmente versada en la materia, al leer la solicitud tal como se presentó, reconocería

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

fácilmente que estas posiciones corresponden a la secuencia peptídica genérica de SEQ ID NO:61, como se puede ver a continuación:

Reference sequence (1): SEQ_ID_34				
Identities normalised by aligned length.				
Colored by: identity				
	cov	pid	1	63
1 SEQ_ID_34	100.0%	100.0%	GPQEF ¹ FSKYRT ² N ³ CLQW ⁴ TDHQ ⁵ CD ⁶ RDYD ⁷ PV ⁸ CS ⁹ SD ¹⁰ STY ¹¹ NE ¹² CT ¹³ CK ¹⁴ K ¹⁵ REG ¹⁶ GH ¹⁷ N ¹⁸ K ¹⁹ IRN ²⁰ GPC ²¹	
2 SEQ_ID_40	100.0%	88.9%	GPQEF ¹ FSKYRT ² N ³ CQ ⁴ QYSS ⁵ CD ⁶ RV ⁷ YD ⁸ PV ⁹ CS ¹⁰ SD ¹¹ STY ¹² NE ¹³ CT ¹⁴ CK ¹⁵ K ¹⁶ REG ¹⁷ GH ¹⁸ N ¹⁹ K ²⁰ IRN ²¹ GPC ²²	
3 SEQ_ID_48	100.0%	87.3%	GPQEF ¹ FSKYRT ² N ³ GS ⁴ QTLG ⁵ SS ⁶ RE ⁷ YD ⁸ PV ⁹ CS ¹⁰ SD ¹¹ STY ¹² NE ¹³ CT ¹⁴ CK ¹⁵ K ¹⁶ REG ¹⁷ GH ¹⁸ N ¹⁹ K ²⁰ IRN ²¹ GPC ²²	
4 SEQ_ID_61	100.0%	81.0%	GPQEF ¹ FSKYRT ² N ³ XXXXXXXX ⁴ XXXXXXXX ⁵ PV ⁶ CS ⁷ SD ⁸ STY ⁹ NE ¹⁰ CT ¹¹ CK ¹² K ¹³ REG ¹⁴ GH ¹⁵ N ¹⁶ K ¹⁷ IRN ¹⁸ GPC ¹⁹	

En otras palabras, las posiciones citadas de SEQ ID NO: 34, 40 y 48 representan claramente realizaciones específicas de la secuencia peptídica de SEQ ID NO: 61 (con una combinación específica de las sustituciones de aminoácidos en las 12 posiciones variables) y, por lo tanto, se debe reconocer que péptidos habían sido "considerados inicialmente " en la descripción y reivindicaciones originales (...)"

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar, que contrario a lo afirmado por el solicitante la modalidad de “Un péptido mutante de SPINK2 que inhibe la actividad proteasa de KLK5 humana activa, en donde el péptido comprende (...) (i) los aminoácidos en las posiciones 1 a 63 en la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20; (ii) los aminoácidos en las posiciones 4 a 66 en la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48; o (iii) una secuencia de aminoácidos que es 98% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de (i) o (ii) anteriores”, no ha sido contemplada específicamente en el capítulo descriptivo presentado en la solicitud inicial, ni en la correspondiente publicación internacional WO/2020/095921. En este sentido, la descripción únicamente hace referencia a un conjugado que comprende “(...) la secuencia de aminoácidos descrita en (i) o (ii) más adelante: (i) la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de SEC. ID NOs.: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 y 96 (Figuras 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68 y 106); o (ii) la secuencia de aminoácidos de un conjugado que es 90% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos descrita en (i) anteriormente e inhibe la actividad proteasa de KLK5” (Página 14, líneas 5 a 14); “Los ejemplos de la secuencia de aminoácidos del conjugado de péptido inhibidor de KLK5, el conjugado de péptido inhibidor de KLK5/KLK7 o el conjugado de péptido inhibidor de KLK5/KLK14 de la presente invención pueden incluir cualquiera de las secuencias de aminoácidos (a1) a (a4), (b1) a (b4), o (c1) a (c4) a continuación: (a1) la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de SEC. ID NOs.: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 y 96 (Figuras 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56 y 106) (...); (a4) una secuencia de aminoácidos que es 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 96%, 97%, 98% o 99% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos descrita en (a1) y contenida en un péptido que tiene una actividad inhibidora de KLK5” (Página 80, líneas 12 a 15); y “(a1) una secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de SEC. ID NOs.: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 y 96 (Figuras 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56 y 106) o la secuencia de nucleótidos descrita en cualquiera de SEC. ID NOs.: 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47 y 95 (Figuras 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55 y 105) (...); y (a4) una secuencia de nucleótidos que es 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 96%, 97%, 98% o 99% o más idéntica a la secuencia de nucleótidos descrita en (a1) y codifica para la secuencia de aminoácidos contenida en un péptido o un conjugado que tiene una actividad inhibidora de KLK5” (Página 110, líneas 5 a 25 – Página 111, líneas 1 a 3).



Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

Por consiguiente, el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0007354 el 26 de marzo de 2024), se considera una ampliación del objeto de la solicitud, que no había sido contemplado en la divulgación contenida en la solicitud inicial e incumple con lo establecido en el Art. 34 de la Decisión 486.

Por otro lado, esta Oficina se permite aclarar, que el soporte resaltado por el solicitante que supuestamente justifica las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2021/0007354 el 26 de marzo de 2024), en las páginas 71 y 72, partes (a1) y (a4), y en las páginas 79 y 80, partes (a1) y (a4), únicamente es válido para el enunciado (i) y (iii) (parcialmente), mencionado en la reivindicación independiente de producto modificada, puesto que, hacen referencia explícita a que el péptido mutante de SPINK2 comprende los aminoácidos en las posiciones 1 a 63 en la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20; y a que el péptido mutante de SPINK2 comprende una secuencia de aminoácidos que es 98% idéntica con una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20.

Con respecto a lo mencionado en las páginas 79 y 80, partes (a1) y (a4), esta Oficina aclara que, contrario a lo manifestado por el solicitante, dicha referencia únicamente contempla las secuencias de aminoácidos completas de SEQ ID NO: 34, 40 y 48 que caracterizan los conjugados que comprenden el péptido mutante de SPINK2 unido a una región Fc de un anticuerpo; y a un conjugado que comprende una secuencia de aminoácidos que es 98% idéntica con una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48. Considerando lo anterior, es evidente que el solicitante pretende reclamar variantes de péptidos mutantes de SPINK2 comprendidos dentro las secuencias de aminoácidos completas que caracterizan los conjugados que contiene un péptido inhibidor de KLK5/Dominio – Fc, las cuales no habían sido contempladas en la divulgación contenida en la solicitud inicial, puesto que, tal y como se define la nueva reivindicación independiente, está abarcando péptidos variantes de SPINK2 de 63 aminoácidos de longitud, que no tienen más de una sustitución, adición o eliminación de aminoácidos con respecto a las secuencias de referencia. No obstante, se le aclara al solicitante, que lo que está realmente soportado en la descripción inicialmente presentada, es un conjugado que comprende una secuencia de aminoácidos que es 98% idéntica con una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48, es decir, que se contemplan variantes de conjugados que contiene un péptido inhibidor de KLK5/Dominio – Fc que tienen hasta seis sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos (las mutaciones se pueden efectuar tanto en el péptido mutante de SPINK2 como en el dominio Fc del conjugado), con respecto a dichas secuencias de referencia.

Por otra parte, esta Oficina le aclara al solicitante, que la discusión se centra en el cumplimiento de lo establecido en el Art. 34 de la Decisión 486, en donde se afirma, que no es posible traer materia que no haya sido contemplada en la divulgación contenida en la solicitud inicial, por lo que, la argumentación no puede fundamentarse en interpretaciones de la materia divulgada en la descripción inicial, como lo plantea el solicitante, en donde las variantes peptídicas citadas (que tienen al menos un 98 % de identidad) en el capítulo reivindicatorio modificado, podrían ser fácilmente reconocidas por una persona normalmente versada en la materia, puesto que, tienen una relación estructural y funcional con las secuencias de referencia inhibitoras de KLK5 citadas; o en donde, la persona normalmente versada en la materia, podría al leer la solicitud tal como se presentó, reconocer fácilmente que las posiciones 4 a 66 de cualquiera de las

Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

SEQ ID NO: 34, 40 y 48 corresponden a la secuencia peptídica genérica de SEQ ID NO:61, siendo realizaciones específicas de dicha secuencia peptídica.

Finalmente, esta Oficina le aclara al solicitante, que no es adecuado mencionar como soporte de los conjugados citados en el alcance de las reivindicaciones modificadas (Radicado N° NC2021/0007354 el 26 de marzo de 2024), un péptido mutante de SPINK2 caracterizado porque comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC. ID NO: 61, puesto que, dicha secuencia contiene doce aminoácidos variables “X₁₋₁₂” los cuales no están específicamente limitados comprendiendo cualquier aminoácido, lo que conlleva a un sinnúmero de péptidos, no contemplados ni explorados por el solicitante, que resultan especulativos frente a su capacidad para inhibir la actividad proteasa de KLK5 humana activa. En este punto, cabe resaltar, que la generalidad del péptido mutante de SPINK2 expuesto en la SEQ ID NO: 61 no soporta los supuestos péptidos mutantes de SPINK2 particulares que comprenden las posiciones 4 a 66 en la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48 ahora reclamados, siendo que estas secuencias no caracterizan péptidos mutantes, sino por el contrario, se refieren a las secuencias de aminoácidos completas de los conjugados que comprenden un péptido inhibidor de KLK5 y un dominio – Fc. En este sentido, vale decir que, en particular las SEQ ID NO: 34, 40 y 48 comprenden una longitud de 298 aminoácidos y el contemplar una secuencia de aminoácidos con una variabilidad estructural del 2% con respecto a dichas secuencias, implicaría mutar hasta seis residuos aminoácidos, lo cual no estaba contemplado en la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por otra parte, la secuencia genérica del péptido mutante de SPINK2 de SEQ ID NO: 61 comprende una longitud de 63 aminoácidos y el contemplar una secuencia de aminoácidos con una variabilidad estructural del 2% con respecto a dicha secuencia, implicaría mutar un solo residuo aminoácido. Así las cosas, es evidente que no es coherente el comparar secuencias de aminoácidos de diferentes longitudes para soportar la materia reclamada en el pliego reivindicatorio modificado.

En lo referente a los argumentos del solicitante expuestos en el Radicado N° NC2021/0007354 el 26 de marzo de 2024, con relación a las objeciones planteadas en el Oficio N° 21246 de 28 de diciembre de 2023 de acuerdo con lo establecido en los Artículos 14, 16, 18, 20 literal d), 25, 28 y 30 de la Decisión 486, esta Oficina se permite manifestar que no serán tenidos en cuenta, en razón a que, el capítulo reivindicatorio modificado amplía el objeto de la solicitud, dado que, contempla materia que no se encontraba en la divulgación contenida en la solicitud inicial y, por consiguiente, incumple con lo establecido en el Art. 34 de la Decisión 486.

Por otro lado, esta Oficina le aclara al solicitante que, a pesar de que la materia reclamada en el pliego reivindicatorio (Radicado N° NC2021/0007354 del 04 de junio de 2021) se encuentra encabezada en términos de un péptido mutante de SPINK2 caracterizado como lo indica el solicitante por la secuencia genérica de SEQ ID NO: 61, sus características técnicas esenciales estructurales, es decir la presencia de doce posiciones variables de residuos aminoácidos en donde X₁ a X₁₂ podría ser cualquier aminoácido, contempla la correspondiente estructura aminoácida del péptido SPINK2 humano (SPINK2_HUMANO_SEQ ID NO 1 - SOLICITUD) tal cual como se encuentra en la naturaleza (Alineamiento 1). Por consiguiente, en ausencia de características técnicas esenciales estructurales que permitan su diferenciación con material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 8, 10, 12, 14, 18 a 20, 23, 26, 30, 32, 38 y 79 no es una invención de acuerdo con el artículo citado, tal y como se explicó en detalle en el numeral 4 del presente Oficio.

Oficio N° **15121** de **27 de agosto de 2024**

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

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° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0007354				Examen de patentabilidad							
				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/JP2019/043384				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 06/11/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 07/11/2018						Prioridad X			Presentación		
Solicitante DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	72 y 73	Art. 19	46, 47, 64, 68 y 69	Art. 20	70 y 71	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			17, 21, 22, 24, 25, 27 a 29, 31, 33 a 37, 39 a 42, 61 y 80 a 94		
Art. 15	1 a 8, 10, 12, 14, 18 a 20, 23, 26, 30, 32, 38, 67 y 79										

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48 a 60, 62, 63, 65, 66 y 74 a 78
Palabras clave utilizadas	HUMAN SERINE PROTEINASE INHIBITOR KAZAL-TYPE 2, SPINK2, UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR, UPA, PROTEINASE- KALLIKREIN, KLK5, SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 y 28.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 45/00, A61K 48/00, A61P 1/04, A61P 11/06, A61P 25/00, A61P 29/00, A61P 35/00, A61P 37/08, A61P 43/00, A61P 17/00, A61P 17/02, A61P 17/06, A61P 17/16, C07K 14/81, C07K 16/00, C07K 19/00, C12P 21/02, A61K 35/12, C12N 5/10, C12N 1/15, C12N 1/19, C12N 1/21, C12N 15/12, C12N 15/63, C12Q 1/37, A61K 38/57, C12N 9/64, G01N 33/15, G01N 33/50, G01N 33/53

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	Nº de solicitud de patente / Nº 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	WO/2015/112578	30/07/2015	-	-	A
	WO/2016/160926	06/10/2016	-	-	A
	WO/2018/117244	28/06/2018	-	-	A
ISA EPO USPTO	WO2014024914	13/04/2014	-	-	A
	WO2018117244	28/06/2018	49, 50 a 57 y 66	(Pág. 98, Reivs. 2, 4 y 5), (Págs. 98 y 99, Reiv. 6), (Pág. 99, Reivs. 7 a 17)	X
			9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48, 58 a 63, 65, 74 a 78		Y
	WO2017123401	20/07/2017	9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48, 58 a 63, 65, 74 a 78	(Pág. 17, Párr. [78]), (Pág. 3, Párrs. [12 y 13]).	Y
	US11292828	05/04/2022	-	-	A
JP	JP2016511300	28/06/2018	-	-	A
	Chen, T, <i>et al.</i>	10/2009	-	-	
	Kantyka, T, <i>et al.</i>	06/2011	-	-	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxxxx .		Chen, T., Lee, T. R., Liang, W. G., Chang, W. S., & Lyu, P. C. (2009). Identification of trypsin-inhibitory site and structure determination of human SPINK2 serine proteinase inhibitor. <i>Proteins</i> , 77(1), 209–219. Recuperado desde: https://doi.org/10.1002/prot.22432			
		Kantyka, T., Fischer, J., Wu, Z., Declercq, W., Reiss, K., Schröder, J. M., & Meyer-Hoffert, U. (2011). Inhibition of kallikrein-related peptidases by the serine protease inhibitor of Kazal-type 6. <i>Peptides</i> ,			



Oficio N° 15121 de 27 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007354

	32(6), 1187–1192. Recuperado desde: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.03.009
(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: (24/07/2024)	