



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

Señores

**INSTITUTO DISTRITAL DE CIENCIA BIOTECNOLOGIA E INNOVACIÓN EN SALUD -
IDCBIS**

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO *IN VITRO* PARA EVALUACIÓN FUNCIONAL
DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS”

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 14 de junio de 2024 bajo el número NC2020/0015994, 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 métodos que permitan evaluar la actividad proliferativa y de diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) pre-trasplante, con mayor precisión y en menor tiempo que los ensayos de clonogenicidad que se emplean actualmente. Así mismo, persiste la necesidad de una técnica que permita discernir la funcionalidad de los mínimos porcentajes de CPH presentes en las fuentes usadas para trasplante o de las células neoplásicas presentes en pacientes con leucemia.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método *in vitro* para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, que comprende las etapas de: a) incubar una solución de adhesión en una superficie o compartimiento de adhesión; b) adicionar en un compartimiento quimiotáctico un buffer de migración que comprende un agente quimiotáctico; c) suspender la fase celular de una fuente de CPH en un buffer de migración e incubarla en un compartimiento celular; d) recolectar el contenido del compartimiento quimiotáctico y contabilizar las células que migraron; en donde el compartimiento celular está separado del compartimiento quimiotáctico a través de la superficie o compartimiento de adhesión; y en donde el compartimiento celular y el compartimiento quimiotáctico están comunicados por medio de una solución de continuidad que comprende un gradiente quimiotáctico.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2020/0015994 el 14 de junio de 2024.

4. De la solicitud de patente



Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

4.1. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características o condiciones técnicas esenciales de la invención que se desea proteger. En concreto, se sugiere referirse en la reivindicación independiente a la mezcla de agentes del medio condicionado mencionadas en la dependiente 2 y el medio específico mencionado en la reivindicación 6, la molécula de adhesión de la solución mencionadas en la dependiente 3 con la concentración específica divulgada por la descripción de 10µg/ml, el medio de migración, componentes con su concentración y agentes quimiotácticos adicionales mencionados en reivindicaciones 7, 8 y 9. Lo anterior, teniendo en cuenta lo explorado y sustentado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 no es clara porque reclama un método *in vitro* para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, sin referirse a todas las condiciones técnicas esenciales que definen el método y permiten su reproducción. Lo anterior considerando lo siguiente: i) la etapa (a) no define la solución de adhesión por sus componentes y su concentración, así como tampoco define las moléculas quimioatrayentes de las que se encuentra cargada la superficie o compartimento haptotáptico y ii) las etapas (b) y (c) no definen el buffer de migración empleado, así como tampoco se define en la etapa b) el agente quimiotáctico ni los componentes del medio condicionado. Se sugiere replantear la reivindicación definiendo de manera concreta la solución de adhesión, molécula atrayente en el compartimento haptotáptico, el buffer de migración, el agente quimiotáctico y el medio condicionado, de acuerdo con lo explorado y sustentado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 no tiene sustento en la descripción porque reclama un método *in vitro* para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, refiriéndose a cualquier solución de adhesión, cualquier molécula atrayente en el compartimento haptotáptico en la etapa (a), cualquier buffer de migración en las etapas (b) y (c), cualquier agente quimiotáctico y cualquier medio condicionado en la etapa (b). Sin embargo, la solicitud no ha explorado el sinnúmero de opciones que se encontrarían dentro del alcance de la materia tal como se reclama. Se sugiere replantear el método, definiendo de manera concreta la solución de adhesión, molécula atrayente en el compartimento haptotáptico, el buffer de migración, el agente quimiotáctico y el medio condicionado, de acuerdo con lo explorado y sustentado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 no es clara porque menciona *"agregar en un compartimiento quimiotáctico un buffer de migración que comprende un agente quimiotáctico que incluye un medio condicionado obtenido de un cultivo de hasta 24 horas, de células estromales"*

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

mesenquimales expandidas en tercer, y hasta sexto pase”, lo que no define el buffer de migración ni el agente quimiotáctico explorado. Se recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente por si misma y definir todas las características técnicas que permiten su reproducción. Se sugiere referirse de manera concreta al medio DMEM y a la mezcla de los siete agentes mencionados en la descripción “*Eotaxina, HGF, IL-6, IL8, MCP-1, VEGF-1 y G-CSF*”.

La reivindicación 4 no es clara y no tiene sustento en la descripción porque se menciona que la concentración de las moléculas de adhesión es del orden de “ $\mu\text{g/ml}$ ”. Sin embargo, la solicitud únicamente exploró una solución de adhesión que contiene la proteína recombinante VCAM-1 a una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$. Se sugiere referirse a la concentración concreta de las moléculas de adhesión que fue explorada, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

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

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Toda vez que, se reclama un método *in vitro* para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, y separar dichas células, que comprende incubar durante 12 a 24 horas en una superficie o compartimento haptotáctico cualquier solución de adhesión y a cualquier concentración y con cualquier molécula quimioatrayente en la superficie o compartimento, agregar en un compartimento quimiotáctico cualquier buffer de migración que comprenda cualquier agente quimiotáctico que incluye cualquier medio condicionado, suspender la fase celular de una fuente de CPH en un buffer de migración e incubarla en un compartimento celular por entre 2 y 5 horas a 37°C con una atmósfera entre 3 y 5% de CO₂; d) recolectar el contenido del compartimento quimiotáctico y contabilizar las células registradas, mediante la técnica de citometría de flujo; e) calcular la migración celular como los eventos inducidos recolectados en el compartimento quimiotáctico con medio condicionado de células estromales mesenquimales, en relación a los eventos de migración basal; en donde el compartimento celular está separado del compartimento quimiotáctico a través de la superficie o compartimento de haptotáctico; y en donde el compartimento celular y el compartimento quimiotáctico están comunicados por medio de una solución de continuidad que comprende un gradiente quimiotáctico. Sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para un método *in vitro* para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables a partir de la incubación de la cámara superior de pozo de la caja con 50 μL de la solución de adhesión compuesta por la proteína recombinante VCAM-1 a una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$ durante toda la noche a 37°C con una atmósfera de 5% de CO₂, en donde, después de la incubación, se sembraron 50.000 células CD34+, K562, Nalm6, Jurkat y U937, cada línea celular en su respectivo pozo, suspendidas en buffer de migración. En la cámara inferior se adicionaron 600 μL de medio RPMI (buffer de migración) con CXCL12 recombinante (SDF-1) en concentraciones de 50 y 100 ng/mL. Como control negativo de quimiotaxis se sembró buffer de migración sin agente quimiotáctico en la cámara inferior. Las células se incubaron durante 3 horas a 37°C con una atmósfera de 5% de CO₂. Luego de 3 h de incubación a 37°C y una atmósfera del 5% de CO₂ se contó el número absoluto de las células que migraron a la cámara inferior (Ejemplos 2 y 3). Por lo anterior, la persona

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

capacitada en la materia tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la materia reivindicada y llegar al mismo resultado.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de diciembre de 2020, que corresponde a la fecha de presentación.

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	Gur-Cohen S., et al. Chapter 2. Stem Cell Mobilization: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.	“Quantifying Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Mobilization”	30 de enero de 2011
D2	Foguenne J., et al. Haematologica	“Ex vivo expansion of hematopoietic progenitor cells is associated with downregulation of α α4 integrin- and CXCR4-mediated engraftment in NOD/SCID ββ2-microglobulin-null mice”	01 de febrero de 2009

D1¹ divulga métodos cuantitativos que miden el número de HSPC (células madre y progenitoras hematopoyéticas) movilizadas según criterios específicos, así como sus propiedades funcionales *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos descritos son útiles para la evaluación de la movilización de células progenitoras aplicadas a HSPC tanto humana como murina (Resumen).

D2² divulga el papel de la integrina α4, la integrina α5 y CXCR4 en el injerto de células CD34+ de sangre de cordón umbilical humano no manipuladas y tratadas con citoquinas (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 (NC2020/0015994 del 14 de junio de 2024) se refiere a: “Un método *in vitro* para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, y

¹Gur-Cohen S. et al., (2011). Chapter 2. Quantifying Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Mobilization. *Stem Cell Mobilization: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. Vol. 904, Págs. 15-35.
Recuperado desde: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-943-3_2.
²Foguenne J., et al. (2009). Ex vivo expansion of hematopoietic progenitor cells is associated with downregulation of α α4 integrin- and CXCR4-mediated engraftment in NOD/SCID ββ2-microglobulin-null mice. *Haematologica*, Vol: 94, No. 2, Págs: 185-194.
Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635392/>.

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

separar dichas células, que comprende las etapas de: (...)”. 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 método <i>in vitro</i> para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, y separar dichas células, que comprende las etapas de	Un método <i>in vitro</i> para evaluar las propiedades funcionales de células madre y progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) viables, que comprende (Pág. 25).	Método <i>in vitro</i> para evaluar los efectos del cultivo de células progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) y su capacidad de injertarse que comprende (Págs. 186 y 187- Metodología).
a) incubar durante 12 a 24 horas en una superficie o compartimento haptotáctico una solución de adhesión;	Para el ensayo de trans migración, agregue 600 µl de medio de migración al cámara inferior suplementado con o sin 125 ng/ml de SDF-1 α (Pág. 25, Párr. 2). Se puede aplicar el recubrimiento del filtro Transwell con la barrera de interés, como fibronectina, células endoteliales o matrigel (que contiene proteínas de la matriz extracelular que imitan parcialmente la membrana basal extracelular), para evaluar la capacidad de las células para penetrar a través de una barrera artificial en condiciones semifisiológicas (Pág. 25, Párr. 1). El filtro se incuba en una solución que comprende la molécula de adhesión. El medio de ensayo de migración es RPMI (medio Roswell Park Memorial Institute) suplementado con FCS (suero fetal bovino) al 10% inactivado por calor, 2mM de L-glutamina 2 y penicilina y estreptomicina al 1%. (Pág. 18, Párr. 16)	Un ensayo de adhesión que se realiza en placas de 24 pocillos recubiertas con 1 µg/cm² de VCAM1 o fracción V de BSA al 1 % a 4 °C durante la noche. Después de dos lavados en RPMI 1640 con HEPES 25 mM, se sembraron 2 x 105 células CD34+ frescas o cultivadas en 100 µl de medio libre de suero durante 1 hora a 37°C, en presencia o ausencia de 100 ng/ml de SDF-1 (Pág. 187, Col. Der. Párr. 5). Un ensayo de migración que se realiza en cajas Transwells. Los filtros Transwell se recubrieron con 1 µg/cm² de VCAM-1 o fracción V de BSA al 1 % (Pág. 187, Col. Der. Párr. 6)
b) agregar en un compartimiento quimiotáctico un buffer de migración que comprende un agente quimiotáctico que incluye un medio condicionado obtenido de un cultivo de hasta 24 horas, de células estromales mesenquimales expandidas en tercer, y hasta sexto pase,	Ensayo para la trans migración inducida por SDF-1 (CXCL12) evalúa las propiedades de motilidad de las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) movilizadas. El filtro se incuba en una solución que comprende la molécula de adhesión. El medio de ensayo de migración es RPMI (medio Roswell Park Memorial Institute) suplementado con FCS (suero fetal bovino) al 10% inactivado	Se realizan lavados en medio RPMI 1640 con HEPES 25 mM, se sembraron 2 x 105 células CD34+ frescas o cultivadas en 100 µl de medio libre de suero en la cámara superior de la caja Transwell. El compartimento inferior se llenó con 600 µl de medio libre de suero suplementado con 100 ng/ml de SDF-1. Incubación a 37 °C durante 3 h (Pág. 187, Col. Der.



Ref. Expediente N° NC2020/0015994

	por calor, 2mM de L-glutamina 2 y penicilina y estreptomycin a al 1%. (Pág. 18, Párr. 16)	Párr. 6; Pág. 188, Col. Izq. Párr. 1).
c) suspender la fase celular de una fuente de CPH en un buffer de migración e incubarla en un compartimiento celular por entre 2 y 5 horas a 37°C con una atmósfera entre 3 y 5% de CO2;	Cargue 100 µl de 50,000–100,000 células CD34+ humanas enriquecidas o 100,000–200,000 BM/PB MNC suavemente en la cámara superior de cada caja Transwell. En paralelo, agregue 100 µl de células en un tubo separado que contenga 500 µl de medio de migración. Este tubo sirve como índice de migración. Después de cargar las células, transfiera la cámara superior a la cámara inferior. Coloque la placa de trans migración en una incubadora humidificada a 37°C que contenga 5 % de CO2 durante 2 a 4 horas (Pág. 25, Párr. 3 a 6).	se realizan lavados en medio RPMI 1640 con HEPES 25 mM, se sembraron 2 x 10 ⁵ células CD34+ frescas o cultivadas en 100 µl de medio libre de suero en la cámara superior de la caja Transwell. El compartimento inferior se llenó con 600 µl de medio libre de suero suplementado con 100 ng/ml de SDF-1. Incubación a 37 °C durante 3 h. (Pág. 187, Col. Der. Párr. 6; Pág. 188, Col. Izq. Párr. 1).
d) recolectar el contenido del compartimiento quimiotáctico y contabilizar las células registradas, mediante la técnica de citometría de flujo;	Recoja 300 µl de medio de la cámara inferior en un tubo FACS y evalúe la capacidad de migración contando las células a alta velocidad durante 60 s usando FACS (Pág. 25, Párr. 8).	Después de la incubación a 37 °C durante 3 h, se recolectaron células migratorias y no migratorias de los compartimentos superior e inferior, respectivamente. El porcentaje de migración se calculó como: número de células migratorias / (número de células migratorias + número de células no migratorias) (Pág. 188, Col. Izq. Párr. 1)
e) calcular la migración celular como los eventos inducidos recolectados en el compartimiento quimiotáctico con medio condicionado de células estromales mesenquimales, en relación a los eventos de migración basal; en donde el compartimiento celular está separado del compartimiento quimiotáctico a través de la superficie o compartimento de haptotáctico; y en donde el compartimiento celular y el compartimiento quimiotáctico están comunicados por medio de una solución de continuidad que comprende un gradiente quimiotáctico	Calculé el porcentaje de migración de las células (capacidad de migración), considerando el índice de migración (Pág.25, Párr.8). El índice de migración iguala a 100% la capacidad de migración y es el punto de referencia, para medir la capacidad migratoria de las células en las cajas Transwell (Pág. 32, Note 3)	los ensayos de adhesión se llevaron a cabo en placas de 24 pocillos recubiertas con 1 µg/cm2 de VCAM-1 o fracción V de BSA al 1 % en PBS a 4 °C durante la noche (Pág. 187, Col. Der. Párr. 5).

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método *in vitro* para evaluar las propiedades funcionales de células madre y progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) viables. En particular, se indica un ensayo para la transmigración inducida por SDF-1 (CXCL12), en donde se evalúa las propiedades de motilidad de las HSPC. El método incluye, filtros Transwell recubiertos con una barrera de interés, como fibronectina, células endoteliales o matrigel (que contiene proteínas de la matriz extracelular que imitan parcialmente la membrana basal extracelular), para evaluar la capacidad de las células para penetrar a través de una barrera artificial en condiciones semifisiológicas. En concreto se menciona que, para el ensayo de transmigración, se debe agregar 600 µl de medio de migración a la cámara inferior, suplementado con o sin 125 ng/ml de SDF-1 α. Además, se deben cargar 100 µl de 50,000–100,000 de células CD34+ humanas enriquecidas/SKL murinas o 100,000 - 200,000 BM/PB MNC suavemente en la cámara superior de cada caja Transwell. En paralelo, se deben agregar 100 µl de células en un tubo separado que contenga 500 µl de medio de migración. Después de cargar las células, se debe transferir la cámara superior a la cámara inferior. Además, se debe colocar la placa de transmigración en una incubadora humidificada a 37°C que contenga 5 % de CO₂ durante 2 a 4 horas. Para detener el experimento de transmigración se debe transferir la cámara de filtración superior a un pocillo vacío muy suavemente, evitando la transferencia de medios entre los compartimentos superior e inferior de los pocillos de transmigración. Finalmente, se recogen 300 µl de medio de la cámara inferior en un tubo FACS y se evalúa la capacidad de migración contando las células a alta velocidad durante 60 s usando FACS y en donde el cálculo del porcentaje de migración de las células se realiza teniendo en cuenta el índice de migración, calculado previamente en el tubo que contiene el medio de migración, considerando que el índice de migración en dicho tubo es del 100% y es el punto de referencia, para medir la capacidad migratoria de las células en las cajas Transwell (Pág. 25, Párr. 8, Pág. 32, Note 3).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en que la incubación en la etapa (a) menciona de 12 a 24 horas y el medio condicionado en la etapa (b) fue obtenido de un cultivo de hasta 24 horas, de células estromales mesenquimales expandidas en tercer, y hasta sexto pase.

No hay evidencia técnica en la descripción de que incluir específicamente una etapa de incubación durante 12 a 24 horas en la etapa (a) y un medio condicionado que fue obtenido de un cultivo de hasta 24 horas, de células estromales mesenquimales expandidas en tercer, y hasta sexto pase proporcione algún tipo de efecto técnico sorprendente diferente al divulgado en el D1 que, divulga un método *in vitro* para evaluar las propiedades funcionales de células madre y progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) viables. En concreto, el documento D1 ya se enseña un ensayo para la transmigración inducida por SDF-1 (CXCL12), en donde se evalúa las propiedades de motilidad de las HSPC. Además, el método reclamado no está siendo caracterizado de manera completa por todas sus condiciones técnicas esenciales, siendo que, no define la solución de adhesión por sus componentes y su concentración explorada, así como tampoco las moléculas quimioatrayentes de las que se encuentra cargada la superficie o compartimento haptotáptico, el buffer de migración empleado y el agente quimiotáctico, ni los componentes del medio condicionado. Por lo tanto, no es posible atribuir un efecto técnico al alcance del método reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método *in vitro* para evaluar las propiedades funcionales de células madre y progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) viables divulgado en D1 para proporcionar un método alternativo?

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

Sin embargo, el incluir un método *in vitro* para evaluar los efectos del cultivo de células progenitoras hematopoyéticas (células CD34+), en particular para evaluar su capacidad de migración, actividad proliferativa y diferenciación previo al trasplante, ya está divulgado en D2 que se refiere a un ensayo de adhesión que se llevó a cabo en placas de 24 pocillos recubiertas con 1 µg/cm² de VCAM-1 o fracción V de BSA al 1 % en PBS a 4 °C durante la noche. Posteriormente, dos lavados en medio RPMI 1640 con HEPES 25 mM, la siembra de 2 x 10⁵ células CD34+ frescas o cultivadas en 100 µl de medio libre de suero durante 1 hora a 37 °C, en presencia o ausencia de 100 ng/ml de SDF-1. Adicionalmente, una incubación durante 1 hora, recoger las células no adherentes mediante dos lavados estandarizados utilizando PBS tibio al 1% de BSA. Luego recuperar las células adherentes después de una incubación de 5 minutos en tampón de disociación celular a 37°C seguido de un pipeteo vigoroso. Por último, las células adherentes y no adherentes se contaron en hematocitómetros Fuchs-Rosenthal (Pág. 187, Col. Der. Párr. 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la solución de adhesión que comprende moléculas de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1) del D2 en el método *in vitro* para evaluar las propiedades funcionales de células madre y progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) viables de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que, el reclutamiento de HSPC desde el microambiente de la médula ósea al torrente sanguíneo y viceversa es un proceso de varios pasos que implica adhesión, migración dirigida y enzimas proteolíticas, que degradan la barrera de la matriz extracelular (Pág. 25, Párr. 8).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Gur-Cohen S., et al. Chapter 2. <i>Stem Cell Mobilization: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.</i>	1 a 8	Nivel inventivo
D2	Foguenne J., et al. <i>Haematologica</i>	1 a 8	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto a las modificaciones a las reivindicaciones

El solicitante argumenta “En vista de esta observación, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 para definir de manera más concreta las condiciones en las que se lleva a cabo la incubación de las etapas a) y c), las características del buffer de migración de la etapa b) y la metodología empleada para la recolección y el conteo de las células de la etapa d). Además, la reivindicación fue modificada a fin de incluir una etapa e), en la que se explica la forma en la que se calcula la migración celular.



Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

De esta manera, en la nueva reivindicación 1 se establecen los tiempos de incubación y las condiciones de este, y se indica que el buffer de migración comprende un agente quimiotáctico que incluye un medio condicionado obtenido de un cultivo de hasta 24 h de células estromales mesenquimales expandidas en tercer y hasta sexto pase.

Ahora bien, en relación con las afirmaciones del examinador sobre la necesidad de incluir la composición específica de la solución de adhesión de la etapa a), la concentración específica del buffer de migración de la etapa b), así como las temperaturas y composición de la atmósfera en la etapa de incubación, el solicitante desea manifestar su desacuerdo.

En este sentido, me permito llamar la atención del examinador a las disposiciones del numeral 4.3.1 de la Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio, que señala: (...)

Tal como se mencionó previamente, la presente invención se relaciona con una metodología que permite cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, y separar dichas células. Esta metodología se caracteriza por: - la medición de la capacidad de migración celular lograda por un gradiente de concentración de un estímulo quimiotáctico desde una concentración menor (en el compartimento celular), hacia una concentración mayor (en el compartimento quimiotáctico), y - la aplicación de los medios condicionados de células estromales mesenquimales (MeCoCEM) como estímulos quimiotácticos que inducen las CPH a migrar,

Estas características se definen en la nueva reivindicación 1, proporcionando así la información necesaria para que la persona normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención y para diferenciar la materia reclamada del estado de la técnica (como se verá a continuación) (...)"

Al respecto se aclara que, la reivindicación 1 modificada aun no es clara ni tiene sustento en la descripción, dado que, esta Oficina considera que, la solución de adhesión, la molécula quimioatrayente presente en el compartimento haptotáctico, el buffer de migración, el medio condicionado y el agente quimiotáctico empleados en el método reclamado, son características técnicas esenciales que definen la invención y que permiten llevar a cabo su implementación. Además, no se evidencia que, la solicitud haya explorado el sinnúmero de posibles soluciones de adhesión en cualquier concentración con cualquier buffer de migración que comprenda cualquier quimiotáctico, por lo que, la materia reclamada y su alcance pretendido carece de sustento en la descripción. Por lo tanto, las objeciones por claridad y sustento se mantienen para la reivindicación 1 y sus respectivas dependientes.

El solicitante argumenta “Al respecto me permito resaltar las modificaciones realizadas en la nueva reivindicación 4, en donde se establece que la concentración de las moléculas de adhesión es del orden de $\mu\text{g/ml}$, tal como se menciona en las líneas 7 y 8 de la página 9 de la solicitud. Por lo tanto, la objeción ha sido superada”.

Al respecto se aclara que, la solicitud no exploró cualquier concentración en el rango $\mu\text{g/ml}$ para las moléculas de adhesión, sino que, la evidencia técnica se relaciona con una concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$, por lo que, la objeción por sustento se mantiene.

Respecto a la descripción

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

El solicitante argumenta *“Al respecto, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, pues las reivindicaciones presentadas junto a este escrito corresponden a una adecuada generalización de los ejemplos presentados en la solicitud. En este sentido, es pertinente tener en cuenta que el capítulo reivindicatorio fue drásticamente limitado, y ahora se refiere a metodologías para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, y separar dichas células, con base en la migración inducida por un estímulo contenido en un medio condicionado obtenido de un cultivo de células estromales mesenquimales (de hasta 24 h) expandidas en tercer, y hasta sexto pase. En donde la recolección y el conteo de las células se hace a través de citometría de flujo (...)*

Visto lo anterior, es claro que el objetivo de las directrices actuales no es el de buscar que las reivindicaciones estén limitadas únicamente a las condiciones o características de los ejemplos presentados. Por el contrario, las pautas comunitarias de examen claramente establecen que los ejemplos deben servir como una guía para que la persona normalmente versada en el campo técnico esté en capacidad de reproducir la invención, pero que no es necesario ejemplificar cada alternativa al alcance de la reivindicación. De esta manera, aun cuando los ejemplos de la descripción a los que hace referencia el examinador en su objeción se relacionan con una selección de elementos y condiciones específicas, esto no implica que la invención únicamente pueda ser llevada a cabo mediante la reproducción de dichas condiciones. Además, restringir el alcance de la materia reclamada únicamente a las condiciones particulares de los ejemplos resultaría en una limitación indebida, pues permitiría que terceros interesados pudieran hacer uso de la invención desarrollada por mi mandante por medio de modificaciones sencillas, por ejemplo, mediante la selección de soluciones de adhesión distintas a las establecidas en las reivindicaciones independientes”.

Al respecto se aclara que la materia reclamada carece de suficiencia en la descripción porque, la solicitud no ha explorado un método en el amplio alcance reivindicado, que contemple todas las condiciones técnicas que abarcaría. Por lo que, la persona capacitada en la materia tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la materia reivindicada y llegar al mismo resultado. Además, si bien no se pretende limitar al solicitante a los ejemplos, si se sugiere que la materia que se reclame se pueda extrapolar de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Respecto a la novedad

El solicitante argumenta *“En particular, se hace notar que las características del medio de migración del ensayo de D1 no corresponden a las mencionadas en la etapa b) de la nueva reivindicación 1. De hecho, el documento D1 no describe los componentes de dicho medio, y parece sugerir que el estímulo utilizado es únicamente SDF-1: (...)*

Al respecto se aclara que, se asiste razón al solicitante, dado que, las reivindicaciones modificadas presentan novedad frente al documento D1. Sin embargo, la materia reclamada carece de nivel inventivo frente a lo divulgado en los documentos D1 y D2, tal como se mencionó en el numeral 6.1 del presente Oficio.

Respecto al nivel inventivo

El solicitante argumenta *“En primer lugar, el solicitante desea resaltar que la presente solicitud se refiere a un método in vitro para cuantificar y evaluar la actividad de una fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) viables, y separar dichas células, que comprende las etapas de: a) incubar durante 12 a 24 horas en una superficie o*

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

compartimento haptotático una solución de adhesión; b) agregar en un compartimiento quimiotático un buffer de migración que comprende un agente quimiotático que incluye un medio condicionado obtenido de un cultivo de hasta 24 horas, de células estromales mesenquimales expandidas en tercer, y hasta sexto pase, c) suspender la fase celular de una fuente de CPH en un buffer de migración e incubarla en un compartimento celular por entre 2 y 5 horas a 37°C con una atmósfera entre 3 y 5% de CO₂; d) recolectar el contenido del compartimento quimiotático y contabilizar las células registradas, mediante la técnica de citometría de flujo; e) calcular la migración celular como los eventos inducidos recolectados en el compartimento quimiotático con medio condicionado de células estromales mesenquimales, en relación a los eventos de migración basal en donde el compartimento celular está separado del compartimento quimiotático a través de la superficie o compartimento de haptotático; y en donde el compartimento celular y el compartimento quimiotático están comunicados por medio de una solución de continuidad que comprende un gradiente quimiotático.

Ahora bien, la actividad como agente quimiotático de los medios condicionados se evaluó en los ejemplos 4 y 7 de la solicitud, y se enseña en las Figuras 4 y 7. Tal como se evidencia en dichas figuras, los medios de cultivo condicionados recolectados a 24 horas poseen actividad como agentes quimiotáticos y logran inducir diferencialmente la migración CPH en células mesenquimales estromales y células leucémicas”.

Al respecto sea lo primero reiterar que si bien la reivindicación reclamada fue modificada no se encuentra definida por todas sus características o condiciones técnicas esenciales, tal como se mencionó anteriormente. Adicionalmente, frente a los ejemplos 4 y 7, y las figuras 4 y 7 mencionadas por el solicitante, se encuentra que, si bien se relacionan con el uso del medio MeCoCEM condicionado a diferentes tiempos de cultivo como agente quimiotático combinado con el estímulo haptotático de VCAM-1, también se evidencia que, el solicitante caracteriza molecularmente los agentes presentes en el medio condicionada conforme avanza el tiempo de cultivo para la recolección de los MeCo en CEM de 3er y 6to pase, en concreto el ejemplo 1 menciona siete factores de crecimiento (Eotaxina, HGF, IL-6, IL8, MCP-1, VEGF-1 y G-CSF) detectados en medio condicionado a partir de CEM aisladas de gelatina de wharton de cordón umbilical de diferentes donantes.

El solicitante argumenta “Sin embargo, el método divulgado en D1 se basa en la trans migración inducida por una quimioquina específica: SDF-1 (factor derivado de células estromales-1, Stromal cell-derived factor-1, o CXCL12). D1 no se refiere al cultivo de células mesenquimales estromales, ni mucho menos sugiere las sorprendentes características funcionales de los medios condicionados de cultivo de células mesenquimales estromales o su actividad como agentes quimiotáticos. Por lo tanto, D1 no proporciona ninguna enseñanza que indique como dichos medios condicionados podrían ser aplicados en los métodos para la evaluación de migración divulgados en dicho documento.

Por el contrario, los inventores de la presente solicitud identificaron las novedosas características funcionales de los medios de cultivo condicionados de células mesenquimales estromales, y en particular, la actividad como agentes quimiotáticos de los de los medios condicionados de cultivo obtenidos a las 24 h de cultivo en los pases 3 y 6 (...).

Ahora bien, al momento de la presentación de la solicitud, los inventores habían logrado demostrar que los medios de cultivo con dichas características inducen diferencialmente la migración de CHP en niveles comparables, e incluso mejores que los logrados con el

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

agente quimiotáctico empleado en D1 (CXCL12, también llamado SDF-1), tanto en células mesenquimales estromales como en células leucémicas: (...)

Al respecto se aclara que, el documento D1 es el estado más cercano a la materia reclamada en la solicitud porque refiere un método *in vitro* para evaluar las propiedades funcionales de células madre y progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) viables, como ya se mencionó en el numeral 6.1 del presente Oficio. Ahora si bien el documento D1 no se refiere a un medio condicionado, la solicitud no caracteriza de manera precisa el medio y los agentes quimiotácticos detectados en el mismo. En este punto, se le aclara al solicitante que, los efectos técnicos que argumenta y relaciona en las figuras 4 y 7 no son posibles extrapolarlos a cualquier medio condicionado, el cual no se encuentra definido por sus componentes y que contrario a lo argumentado por el solicitante, la solicitud evidencia los agentes de crecimiento: Eotaxina, HGF, IL-6, IL8, MCP-1, VEGF-1 y G-CSF detectados en medio condicionado a partir de CEM aisladas de gelatina de wharton de cordón umbilical de diferentes donantes.

El solicitante argumenta “Ahora bien, de una revisión del documento D2 se puede observar que, si bien dicho documento se relaciona con un método *in vitro* para evaluar la capacidad de migración, la actividad proliferativa y la diferenciación del cultivo de células progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) antes del trasplante, dichos métodos también se basan en la actividad de SDF-1 (CXCL-12) como estímulo quimiotáctico para lograr la migración.

D2 tampoco se relaciona con el cultivo de células estromales mesenquimales, ni mucho menos con la actividad como agente quimiotáctico de los medios condicionados obtenidos del cultivo de dichas células. En claro contraste con la presente invención, el documento D2 no menciona que el buffer de migración comprenda un medio de cultivo condicionado, como se establece en la nueva reivindicación 1.

Por lo tanto, D2 no logra suplir las diferencias de D1, ya que no enseña ni sugiere las propiedades como agentes quimiotácticos de los medios condicionados obtenidos por el cultivo por 24 horas de células estromales mesenquimales.

Dado que, tanto D1 como D2 presentan diferencias drásticas con la presente invención, y dichas diferencias conllevan a un efecto técnico sorprendente que no podría ser anticipado por ellos, y teniendo en cuenta que D1 y D2 no proporcionan sugerencias o indicios que pudieran guiar a la persona normalmente versada en la materia hacia la presente invención, ni mucho menos al efecto técnico demostrado por los inventores, no puede considerarse que dichos documentos afecten el nivel inventivo del objeto descrito en las reivindicaciones anexas (...).”

Al respecto se aclara que, el documento D2 fue tenido en cuenta junto con el documento D1, dado que, divulga un método para evaluar los efectos del cultivo de células progenitoras hematopoyéticas (células CD34+), en particular contempla un ensayo de adhesión que se llevó a cabo en placas de 24 pocillos recubiertas con 1 µg/cm² de VCAM-1 o fracción V de BSA al 1 % en PBS a 4 °C. Ahora bien, de acuerdo con lo divulgado en el documento D2 existe una motivación para una solución de adhesión que comprende moléculas de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1) del D2 en el método *in vitro* para evaluar las propiedades funcionales de células madre y progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) viables de D1, llegando al objeto de la reivindicación 1. Por lo que, esta Oficina encuentra que, las anterioridades D1 y D2, afectan la altura inventiva de la solicitud.

Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

Adicionalmente, frente a lo mencionado respecto al agente quimiotáctico, se reitera que, la materia reclamada no define el agente quimiotáctico, ni los componentes del medio condicionado, así como tampoco la solución de adhesión por sus componentes y su concentración, las moléculas quimioatrayentes de las que se encuentra cargada la superficie o compartimento haptotáctico y el buffer de migración empleado. Por lo que, no es posible extrapolar pruebas técnicas de la descripción al amplio alcance reivindicado. Además, el documento D1 ya enseña un método *in vitro* para evaluar las propiedades funcionales de células madre y progenitoras hematopoyéticas (células CD34+) viables, en donde se indica un ensayo para la trans migración inducida por SDF-1 (CXCL12), para evaluar las propiedades de motilidad de las HSPC.

Por último, se le aclara al solicitante que, mientras la solicitud no defina de manera clara y sustentada en la descripción la materia reclamada, no será posible establecer el aporte inventivo de la materia reclamada.

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° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0015994		1°		2°	X	3°		Revoca	
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
18/12/2020							X		
Solicitante									
INSTITUTO DISTRITAL DE CIENCIA BIOTECNOLOGIA E INNOVACIÓN EN SALUD - IDCBIS									
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 8			
Palabras clave utilizadas		Method, process, <i>in vitro</i> , quantify, evaluate, activity, haptotaxis, chemotaxis, migration, hemopoietic, progenitor, cell, CXCL12, SDF-1, VCAM-1, Cell, adhesion			
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda		CIP:	B01L 3/00, G01N 33/00		

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informe s de búsque da / Bases de datos consulta das	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 (?)
SIPI	CO NC2018/00 12099	08/11/2018	-	-	A
ISA/IN API	Gur-Cohen S., <i>et al.</i>	30/11/2011	1 a 8	Resumen, Pág. 18, Párr. 16 Pág. 25, Párrs. 1 a 8, Anexo 3	Y
	Foguenne J., <i>et al.</i>	01/02/2009	1 a 8	Resumen, Pág.187, Col. Der. Párrs. 5 y 6 Pág. 188, Col. Izq. Párr. 1	Y
	Voermans C., <i>et al.</i>	01/02/2001	-	-	A
	Baumert B., <i>et al.</i>	01/01/2008	-	-	A
Google patent	WO201613 2182	25/08/2016	-	-	A
	WO200300 4995	16/01/2003	-	-	A
	WO201413 4539	04/09/2014	-	-	A
Google	Wen J., <i>et al.</i>	01/12/2015	-	-	A
	Hsu S., <i>et al.</i>	2007	-	-	A
	Pereira S.	2012	-	-	A
STNext	Kusadasi <i>et al.</i>	28/09/2001	-	-	A
Patbase	US2013236 425	12/09/2013	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Gur-Cohen S., <i>et al.</i> (2011). Chapter 2. Quantifying Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Mobilization. <i>Stem Cell Mobilization: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology</i> . Vol. 904, Págs. 15-35.			



Oficio N° 17980 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015994

	Recuperado desde: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-943-3_2. Foguenne J. <i>et al.</i> (2009). <i>Ex vivo</i> expansion of hematopoietic progenitor cells is associated with downregulation of α α4 integrin- and CXCR4-mediated engraftment in NOD/SCID β2-microglobulin-null mice. <i>Haematologica</i>, Vol. 94, No. 2, Págs 185-194. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635392/. Voermans C. <i>et al.</i> (2001). <i>In vitro</i> migratory capacity of CD34+ cells is related to hematopoietic recovery after autologous stem cell transplantation. <i>Blood</i>. Vol. 97, No 3, Págs. 799-804. Recuperado desde: https://doi.org/10.1182/blood.V97.3.799. Baumert B. <i>et al.</i> (2008). An optimization of hematopoietic stem and progenitor cell isolation for scientific and clinical purposes by the application of a new parameter determining the hematopoietic graft efficacy. <i>Folia Histochemica Et Cytobiologica</i>. Vol. 46, No. 3, Págs. 299-305. Recuperado desde: https://journals.viamedica.pl/folia_histochemica_cytobiologica/article/view/4414. Wen J. <i>et al.</i> (2015). <i>Haptotaxis is cell type specific and limited by substrate adhesiveness. Cellular and Molecular Bioengineering</i> 8 (4). 530-542. Recuperado desde : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26640598/ Hsu S. <i>et al.</i> (2007). Haptotaxis of endothelial migration under flow. <i>Methods in Molecular Medicine</i>. 1-21. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18287676/ Pereira S. (2012). <i>Identificación y expansión de progenitores hematopoyéticos humanos</i>. [Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de Barcelona]. Repositorio digital de tesis y trabajos de investigación: https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/117468/spm1de1.pdf;jsessionid=DEE235310A851AB636F7409C2311D074?sequence=1 Kusadasi N. <i>et al.</i> (2001). Stromal support augments extended long-term <i>ex vivo</i> expansion of hemopoietic progenitor cells. <i>Leukemia</i>. 15, 1347-1358. Recuperado desde: https://www.nature.com/articles/2402204
(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: 20/09/2024	

