

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

Señores
CRISPR THERAPEUTICS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO *IN VITRO* PARA LA GENERACIÓN DE UNA CÉLULA GENÉTICAMENTE MODIFICADA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2019/057555

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de septiembre de 2019.

PRIORIDAD: US 62/728,529 7 de septiembre de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 22 de mayo de 2024 bajo el número NC2021/0004223, 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 metodologías que permitan generar células donantes universales que puedan evadir la respuesta inmunitaria, así como la necesidad de generar células que puedan sobrevivir después del injerto.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método de generación de una célula donante universal, comprendiendo el método modificar genéticamente una célula mediante: (i) la introducción de una delección y/o inserción de al menos un par de bases en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca de al menos un gen que codifica uno o más de entre antígenos leucocitarios humanos MHC-I o MHCII, o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo de MHC-I o MHC-II; y (ii) la introducción en el genoma de la célula de una inserción de al menos un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico, en un sitio que se solapa parcialmente con, se solapa completamente con o está contenido dentro del sitio de (i), generando así la célula donante universal.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 22 de mayo de 2024 bajo el número NC2021/0004223.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

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° NC2021/0004223 el 22 de mayo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "MÉTODO PARA LA GENERACIÓN DE UNA CÉLULA DONANTE UNIVERSAL".

4.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque no define un método *in vitro* de generación de una célula genéticamente modificada en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación de dicha metodología. En este sentido, no se indica cuáles son las pares de bases particulares que se delecionan o se insertan en el locus del gen beta-2 microglobulina (B2M); ni mucho menos se menciona cual es el sitio específico "dentro o cerca" del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M) donde se llevan a cabo dichas mutaciones. Además, no se indica la región específica donde se inserta el polinucleótido que codifica el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en el locus del gen B2M. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y en consecuencia debe comprender todas las características técnicas esenciales del método reclamado con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las mutaciones realizadas en el gen B2M e incluir el sitio de inserción específico del polinucleótido que codifica el factor tolerogénico PD-L1 de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- Las reivindicaciones 1 y 13 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman un método *in vitro* de generación de una célula genéticamente modificada y una pluralidad de células genéticamente modificadas en términos de que estos comprenden "(...) una delección y/o inserción de al menos un par de bases en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M) (...)", en donde las expresiones "y/o" y "al menos" se consideran ambiguas e imprecisas ya que impiden establecer el alcance de la materia reclamada. Se sugiere al solicitante eliminar dichas expresiones y remplazarlas por términos precisos, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

- La reivindicación 3 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque no menciona el promotor exógeno específico que se encuentra unido operativamente al polinucleótido que codifica PD-L1. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los promotores exógenos empleados de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- Las reivindicaciones 13 y 15 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque no definen una pluralidad de células genéticamente modificadas o la composición que las comprende en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando cuál es la delección particular que se realiza en el locus del gen beta-2 microglobulina (*B2M*); y, mencionando cual es el sitio específico “dentro o cerca” del locus del gen beta-2 microglobulina (*B2M*) donde se lleva a cabo dicha mutación. Además, no se indica la región específica donde se inserta el polinucleótido que codifica el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en el locus del gen *B2M*. En este sentido, se indica que la inserción de un polinucleótido que codifica el factor tolerogénico se realiza “*en un sitio dentro de 50 pares de bases de una delección genética*” que es una expresión imprecisa que no permite establecer el sitio particular donde se realiza la inserción del polinucleótido exógeno. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las mutaciones realizadas en el gen *B2M* e incluir el sitio de inserción específico del polinucleótido que codifica el factor tolerogénico PD-L1 de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- Las reivindicaciones 4, 9 y 13 no son claras porque las expresiones “*opcionalmente*” y “*al menos una porción*” son imprecisas y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlas por términos precisos.
- La reivindicación 14 no es clara porque menciona que la pluralidad de células genéticamente modificadas es mantenida “*durante un tiempo y en condiciones suficientes para que las células se sometan a diferenciación*”, que son expresiones generales que no corresponden a características técnicas de las células genéticamente modificadas reclamadas. Se le sugiere al solicitante eliminar dichas referencias.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

De acuerdo con lo anterior, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que, se reclama un método de generación de una célula genéticamente modificada; una pluralidad de células genéticamente modificadas; y una composición que comprende células genéticamente modificadas en términos de que estos comprenden “cualquier” delección en el locus del gen beta-2-microglobulina (*B2M*) en “cualquier” región “dentro o cerca” del locus del gen beta-2 microglobulina (*B2M*); y la inserción de un polinucleótido

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

que codifica un PD -L1 en “cualquier” región del gen *B2M*; pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para metodologías *in vitro* que permiten la generación de células madre pluripotentes humanas (hPSC) con desactivación del gen *B2M* e inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico tal como PD-L1 y HLA-E. En particular, la delección y/o inserción del paso (i), se realiza en el exón 1 del gen *B2M*, y la inserción del paso (ii) comprende un polinucleótido que codifica PD-L1. En algunas realizaciones, la modificación genética de la célula comprende administrar un sistema de endonucleasa guiado por ARN tal como CRISPR que comprende una nucleasa CRISPR y un ARN guía. El ARN guía usado para (i) y (ii) comprende una secuencia de nucleótidos que comprende al menos una de las SEQ ID NO: 1-3 o SEQ ID NO: 35-44 las cuales se dirigen al exón 1_T12, exón 1_T2, exón 1_T8, exón 1_T1, exón 1_T3, exón 1_T4, exón 1_T5, exón 1_T6, exón 1_T7, exón 1_T9, exón 1_T10, exón 1_T11 y exón 1_T13. Además, el polinucleótido que codifica PD-L1 se inserta en el locus del gen *B2M* dentro de 50 pares de bases del sitio en (i). En algunas realizaciones, el polinucleótido que codifica PD-L1 está flanqueado por una secuencia de SEQ ID NO: 13 y una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 19. También, el polinucleótido que codifica PD-L1 está unido operativamente a un promotor exógeno tal como CAG (Ejemplos 1 a 5).

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 7 de septiembre 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	WO2016183041	“Universal donor stem cells and related methods”	17 de noviembre de 2016
D2	WO2017079673	“Genomic engineering of pluripotent cells”	11 de mayo de 2017

D1¹ divulga células madre donantes universales y métodos relacionados para su uso y producción. Dichas células son útiles para superar el rechazo inmunológico en terapias de trasplante basadas en células. En determinadas realizaciones, las células madre donantes universales no expresan uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II (Resumen).

D2² divulga métodos y composiciones para obtener iPSC modificadas genéticamente y células derivadas con edición genómica estable y funcional en sitios seleccionados. También se proporcionan poblaciones celulares o líneas celulares clonales derivadas de iPSC modificadas genéticamente, que comprenden la integración dirigida de uno o más

¹<https://patents.google.com/patent/WO2016183041A2/en?q=WO2016183041>

²<https://patents.google.com/patent/WO2017079673A1/en?q=WO2017079673>

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

polinucleótidos exógenos y/o in/dels en uno o más genes endógenos seleccionados (Resumen).

5.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0004223 del 22 de mayo de 2024) refiere a: *“Un método de generación de una célula genéticamente modificada, comprendiendo el método modificar genéticamente una célula mediante: (i) la introducción de una delección y/o inserción de al menos un par de bases en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M); y (ii) la introducción en el genoma de la célula de una inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico, en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), en el que el polinucleótido que codifica PD-L1 comprende una secuencia de SEQ ID NO: 17, (...)”*. 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> de generación de una célula genéticamente modificada que comprende:	Método para preparar una célula madre hipoinmunogénica que comprende modular la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II por la célula madre (Página 93, Reiv. 68 y 69).	Método para generar iPSC modificadas genéticamente que comprende (Páginas 128 y 129. Reiv. 13).
(i) la introducción de una delección y/o inserción de al menos un par de bases en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M); y	eliminar uno o más genes que codifican uno o más reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II de al menos un alelo de la célula, en el que el regulador transcripcional de MHC-I o MHC-II es B2M. (Páginas 93 y 94, Reiv. 68 a 77).	al menos una edición genómica dirigida en uno o más sitios seleccionados en el genoma, las iPSC comprenden uno o más polinucleótidos exógenos, en las que el polinucleótido exógeno está integrado en uno o más sitios seleccionados. las iPSC comprenden uno o más in/dels comprendidos en un gen endógeno tal como el gen B2M. las iPSC modificadas genéticamente comprenden la eliminación o expresión reducida del gen B2M. (Páginas 128 y 129. Reiv. 13 a 18 – Página 131, Reiv. 26).
(ii) la introducción en el genoma de la célula de una inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico, en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), en el que el polinucleótido que codifica PD-L1 comprende la SEQ ID NO: 17,	El método comprende además modular la expresión de uno o más factores tolerogénicos por la célula madre, en el que los factores tolerogénicos se insertan en un locus de al menos un alelo de la célula. En realizaciones particulares el factor tolerogénico es PD-L1.	las iPSC modificadas genéticamente comprenden una expresión introducida o aumentada de PDL1. (Página 131, Reiv. 27).



Ref. Expediente N° NC2021/0004223

	(Páginas 94 y 95, Reiv. 78 a 83).	
la modificación genética comprende administrar un sistema CRISPR que comprende una nucleasa CRISPR y un ARN guía que comprende una secuencia espaciadora que comprende una secuencia de ARN de SEQ ID NOS: 1-3 o SEQ ID NOS: 35-44, en donde el sistema se dirige al sitio dentro del locus del gen B2M, y el polinucleótido que codifica el factor tolerogénico está flanqueado por (a) una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 13 y (b) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19, en donde el locus del gen B2M se escinde en el sitio diana y el polinucleótido que codifica PD-L1 se inserta en el locus del gen B2M en un sitio dentro de 50 pares de bases de del sitio de (i), ; y en donde la célula es una célula madre pluripotente (PSC), una célula madre adulta (ASC), una célula madre pluripotente inducida (iPSC) o una célula madre y progenitora hematopoyética (HSPCs).	Comprende poner en contacto una célula madre con una proteína Cas o una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína Cas y un primer par de ácidos ribonucleicos que tienen secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 81240-85644, editando de ese modo el gen B2M para reducir o eliminar la expresión y/o actividad superficial de B2M en la célula (Página 5, líneas 18 a 23).	introducir en las iPSC una o más roturas de doble cadena en los sitios seleccionados utilizando una o más endonucleasas capaces de reconocer el sitio seleccionado. (Páginas 128 y 129. Reiv. 13). Las iPSC son transformadas con un constructo que comprende: uno o más polinucleótidos exógenos de interés unidos operativamente a uno o más promotores exógenos comprendidos en el constructo, o a un promotor endógeno comprendido en un sitio seleccionado tras la integración; y un par de brazos de homología específicos del sitio seleccionado y que flanquean los polinucleótidos exógenos de interés, en el que el constructo es para la integración dirigida de los polinucleótidos exógenos en el sitio seleccionado en iPSC; en el que el uno o más polinucleótidos exógenos permanecen integrados y funcionales en iPSC expandidas posteriormente, células diferenciadas derivadas de las iPSC y/o células desdiferenciadas derivadas de estas. (Página 127, Reiv. 1).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga métodos para preparar células madre hipoinmunogénicas que comprenden la modulación de la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II por la célula madre. También se describen métodos para modular la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II por una célula madre, que comprenden la eliminación de uno o más genes que codifican uno o más reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II de al menos un alelo de la célula. En ciertas realizaciones, la modulación de la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II comprende la eliminación de uno o más genes que codifican uno o más reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II de al menos un alelo de la célula. En realizaciones particulares, se contempla la eliminación de uno o más genes que codifican uno o más de los reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II seleccionados del grupo que consiste en LRC5, CIITA, B2M y combinaciones de los mismos (Página 2, líneas 22 a 32 – Página 3, líneas 1 a 8).

Por otra parte, D1 menciona que los métodos divulgados comprenden además modular la expresión de uno o más factores tolerogénicos por la célula madre. La modulación de la expresión de los factores tolerogénicos puede comprender aumentar la expresión de los factores tolerogénicos. Dichos factores tolerogénicos pueden insertarse en un locus

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

de puerto seguro (por ejemplo, en el locus AAVS1) de al menos un alelo de la célula. En ciertas realizaciones, dichos factores tolerogénicos inhiben el rechazo inmunológico. En ciertas realizaciones, dichos factores tolerogénicos se seleccionan del grupo que consiste en HLA-C, HLA-E, HLA-G, PD-L1, CTLA-4-Ig, CD47, inhibidor de CI e IL-35 (Página 3, líneas 9 a 16).

Adicionalmente, D1 divulga métodos para producir células madre hipoinmunogénicas que comprenden poner en contacto una célula madre con una proteína Cas o una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína Cas y un primer par de ácidos ribonucleicos que tienen secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 81240-85644, editando de ese modo el gen *B2M* para reducir o eliminar la expresión y/o actividad superficial de *B2M* en la célula (Página 5, líneas 18 a 23).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método para preparar una célula madre hipoinmunogénica divulgado en D1, consiste en que en el método reclamado la modificación genética comprende administrar un sistema de endonucleasa guiada por ARN, tal como un sistema CRISPR que comprende una nucleasa CRISPR y un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia espaciadora que comprende una secuencia de ARN correspondiente a cualquiera de SEQ ID NOS: 1-3 o SEQ ID NOS: 35-44, en donde el sistema se dirige al sitio dentro del locus del gen *B2M*, y el polinucleótido que codifica el factor tolerogénico está flanqueado por (a) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 13 y (b) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19, en donde el locus del gen *B2M* se escinde en el sitio diana y el polinucleótido que codifica PD-L1 se inserta en el locus del gen *B2M*.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dichas diferencias, puesto que, en el método de generación de una célula genéticamente modificada reclamado, no se indica cuál es el “al menos” par de bases particulares que se delecionan o se insertan en el locus del gen beta-2 microglobulina (*B2M*); ni mucho menos se menciona cual es el sitio específico “dentro o cerca” del locus del gen beta-2 microglobulina (*B2M*) donde se llevan a cabo dichas mutaciones. Además, no se indica la región específica donde se inserta el polinucleótido que codifica el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en el locus del gen *B2M*. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método de generación de una célula genéticamente modificada conocido en D1 con el fin de proporcionar un método alternativo(a)?

Sin embargo, el incluir metodologías que permitan generar células donantes universales modificadas genéticamente con el fin de que sean compatibles con múltiples sujetos a partir de la interrupción funcional de la expresión de los genes de clase MHC-I y MHC-II para evadir la respuesta inmunitaria, en donde la inserción de un polinucleótido exógeno que codifica PDL1 se realiza en un locus de puerto seguro tal como en el locus del gen *B2M*, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para generar iPSC modificadas genéticamente que comprende al menos una edición genómica dirigida en uno o más sitios seleccionados en el genoma, en donde las iPSC son transformadas con un constructo que comprende: uno o más polinucleótidos exógenos de interés unidos operativamente a uno o más promotores exógenos comprendidos en el constructo, o a un promotor endógeno comprendido en un sitio seleccionado tras la integración; y un par de brazos de homología específicos del sitio seleccionado y que flanquean los polinucleótidos exógenos de interés, en el que el constructo es para la integración dirigida

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

de los polinucleótidos exógenos en el sitio seleccionado en iPSC; en el que el uno o más polinucleótidos exógenos permanecen integrados y funcionales en iPSC expandidas posteriormente, células diferenciadas derivadas de las iPSC y/o células desdiferenciadas derivadas de las mismas. En realizaciones particulares, se menciona que el sitio seleccionado es un locus de puerto seguro tal como el locus del gen *B2M*. Además, las iPSC modificadas genéticamente comprenden una expresión introducida o aumentada de PDL1 (Páginas 6 y 7, Párr. [00017] - Página 127, Reiv. 1 - Páginas 128 y 129. Reiv. 13 a 18 – Página 131, Reiv. 26).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría la etapa en donde la inserción de un polinucleótido exógeno que codifica PDL1 se realiza en un locus de puerto seguro tal como en el locus del gen *B2M* del D2 en el método para preparar células madre hipoinmunogénicas divulgado en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que los polinucleótidos exógenos para inserción están unidos operativamente a uno o más promotores exógenos que comprenden CMV, EFl α , PGK, CAQ UBC u otros promotores constitutivos, inducibles, temporales, de tejido o específicos del tipo celular (Páginas 5 y 6, Párr. [00013]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, 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 13 (NC2021/0004223 del 22 de mayo de 2024) refiere a: *“Una pluralidad de células genéticamente modificadas generadas mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde al menos una porción de la pluralidad de células genéticamente modificadas comprende; (i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (*B2M*); y, (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una pluralidad de células genéticamente modificadas que comprende:	Una célula madre hipoinmunogénica modificada genéticamente que comprende: (Página 87, Reiv. 1).	Células iPSC modificadas genéticamente que comprende (Página 131, Reiv. 22).
(i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (<i>B2M</i>);	la expresión modulada de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II en relación con una célula madre de tipo salvaje, en donde la célula tiene uno o más genes que codifican uno o más reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II eliminados de al menos un alelo de la célula, en la que el reguladore transcripcional de MHC-I o MHC-II es <i>B2M</i> . (Página 87, Reiv. 1 a 7 – Página 88, Reiv. 10).	las iPSC comprenden uno o más in/dels comprendidos en un gen endógeno tal como el gen <i>B2M</i> . las iPSC modificadas genéticamente comprenden la eliminación o expresión reducida del gen <i>B2M</i> . (Página 131, Reiv. 23 a 26).



Ref. Expediente N° NC2021/0004223

(ii) Una inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico en un sitio dentro de 50 pares de bases de una delección genética de (i), en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), y en donde el polinucleótido que codifica PD - L1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 17.	La célula madre comprende además una expresión modulada de uno o más factores tolerogénicos en relación con una célula madre de tipo silvestre, en donde el factor tolerogénico es PD-L1. (Página 88, Reiv. 16).	las iPSC comprenden uno o más polinucleótidos exógenos, en las que el polinucleótido exógeno está integrado en uno o más sitios seleccionados. (Página 131, Reiv. 23). las iPSC modificadas genéticamente comprenden una expresión introducida o aumentada de PDL1. (Página 131, Reiv. 27).
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13, ya que divulga una célula madre modificada genéticamente que comprende la expresión modulada de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II en relación con una célula madre de tipo silvestre, en donde la célula madre hipoinmunogénica tiene uno o más genes que codifican uno o más reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II eliminados de al menos un alelo de la célula, en donde la expresión modulada de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II comprende la expresión reducida de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II, en donde el regulador transcripcional de MHC-I o MHC-II que se elimina de al menos un alelo de la célula es B2M. Además, se indica que la célula madre modificada comprende la expresión modulada de uno o más factores tolerogénicos en relación con una célula madre de tipo salvaje, en donde en relaciones particulares se menciona que el factor tolerogénicos es PD-L1 (Página 4, líneas 1 - 16 - Páginas 87 y 88, Reiv. 1 a 16).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 13 y las células madre genéticamente modificadas divulgadas en D1, consiste en que, en las células genéticamente modificadas de la invención, la delección se encuentra dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M).

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que, en las células genéticamente modificadas reclamadas, no se indica cuál es la delección específica que se encuentra dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M); y el sitio específico donde se realiza la inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico, en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1). En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las células genéticamente modificadas conocidas en D1 con el fin de proporcionar células genéticamente modificadas alternativas?

Sin embargo, el incluir metodologías que permitan generar células donantes universales modificadas genéticamente con el fin de que sean compatibles con múltiples sujetos a partir de la interrupción funcional de la expresión de los genes de clase MHC-I y MHC-II para evadir la respuesta inmunitaria, en donde la inserción de un polinucleótido exógeno que codifica PDL1 se realiza en un locus de puerto seguro tal como en el locus del gen B2M, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para generar iPSC modificadas genéticamente que comprende al menos una edición genómica dirigida en uno o más sitios seleccionados en el genoma, en donde las iPSC son transformadas con un constructo que comprende: uno o más polinucleótidos exógenos de interés unidos operativamente a uno o más promotores exógenos comprendidos en el constructo, o a

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

un promotor endógeno comprendido en un sitio seleccionado tras la integración; y un par de brazos de homología específicos del sitio seleccionado y que flanquean los polinucleótidos exógenos de interés, en el que el constructo es para la integración dirigida de los polinucleótidos exógenos en el sitio seleccionado en iPSC; en el que el uno o más polinucleótidos exógenos permanecen integrados y funcionales en iPSC expandidas posteriormente, células diferenciadas derivadas de las iPSC y/o células desdiferenciadas derivadas de las mismas. En realizaciones particulares, se menciona que el sitio seleccionado es un locus de puerto seguro tal como el locus del gen *B2M*. Además, las iPSC modificadas genéticamente comprenden una expresión introducida o aumentada de PDL1 (Páginas 6 y 7, Párr. [00017] - Página 127, Reiv. 1 - Páginas 128 y 129. Reiv. 13 a 18 – Página 131, Reiv. 26).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría las metodologías para preparar células iPSC modificadas genéticamente, en donde la inserción de un polinucleótido exógeno que codifica PDL1 se realiza en un locus de puerto seguro tal como en el locus del gen *B2M* del D2 para obtener células madre hipoinmunogénicas modificadas genéticamente como las divulgadas en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación 13, también aplica para la reivindicación independiente 15, puesto que, dicha reivindicación se refiere a una composición que comprende células genéticamente modificadas. En consecuencia, la reivindicación 15 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Página 41, líneas 10 y 11) y D2 (Páginas 140 a 148 - Reiv. 79 a 124).

Adicionalmente, D2 menciona que los polinucleótidos exógenos para inserción están unidos operativamente a uno o más promotores exógenos que comprenden CMV, EFlα, PGK, CAQ UBC u otros promotores constitutivos, inducibles, temporales, de tejido o específicos del tipo celular (Páginas 5 y 6, Párr. [00013]).

La reivindicación dependiente 14 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 13, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016183041	1 a 15	Nivel inventivo
D2	WO2017079673	1 a 15	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a la claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones modificadas.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0004223 del 22 de mayo de 2024) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “5.1.1 En la primera acción de la Oficina, el examinador manifestó que la reivindicación 33 (correspondiente a la presente

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

reivindicación 15) carece de claridad porque las características técnicas esenciales de las células no se mencionan en la reivindicación. Además, términos como "al menos", "dentro o cerca de al menos", "uno o más" y "parcialmente con" supuestamente no son claros. Por último, el examinador considera que la reivindicación 33 presentada anteriormente no está sustentada en la descripción.

En este sentido el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con dicha objeción. Sin embargo, con el fin de contribuir al proceso se ha modificado la reivindicación 15 para reclamar:

1. *Una composición que comprende células que comprenden:*

- (i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M); y*
- (ii) Una inserción de un polinucleótido que codifica a un factor tolerogénico en un sitio dentro de 50 pares de bases del sitio de una delección genética de (i), en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), en donde el polinucleótido que (...).*

En ese sentido, la reivindicación 15 ahora reclama una delección e inserción específicas (por ejemplo, delección en el locus del gen B2M e inserción de un polinucleótido que codifica PD-L1 en el locus del gen B2M), así como el SEQ ID NO del polinucleótido que codifica PD-L1, así como las secuencias de los brazos de homología que definen el sitio de inserción (por ejemplo, a través de procesos como la reparación dirigida por homología). Además, las células modificadas genéticamente mencionadas en la reivindicación están plenamente respaldadas por la descripción, por ejemplo, en el Ejemplo 4.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas".

De lo anterior, esta Oficina le reitera al solicitante que, la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que, la nueva reivindicación independiente de proceso 1 carece de claridad y sustento, puesto que, no define un método *in vitro* de generación de una célula genéticamente modificada en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación de dicha metodología. En este sentido, no se mencionan cuáles son las pares de bases particulares que se delecionan o se insertan en el locus del gen beta-2 microglobulina (B2M); ni mucho menos se menciona cual es el sitio específico "dentro o cerca" del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M) donde se llevan a cabo dichas mutaciones. Además, no se indica la región específica donde se inserta el polinucleótido que codifica el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en el locus del gen B2M.

Por otra parte, esta Oficina le reitera al solicitante que las nuevas reivindicaciones de producto 13 y 15 carecen de claridad y sustento, puesto que, no definen una pluralidad de células genéticamente modificadas o una composición que comprende dichas células en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando cuál es la delección particular que se realiza en el locus del gen beta-2 microglobulina (B2M); y, mencionando cual es el sitio específico "dentro o cerca" del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M) donde se lleva a cabo dicha mutación. Además, no se indica la región específica donde se inserta el polinucleótido que codifica el ligando 1 de muerte

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

programada (PD-L1) en el locus del gen *B2M*. En este sentido, se indica que la inserción de un polinucleótido que codifica el factor tolerogénico se realiza *“en un sitio dentro de 50 pares de bases de una delección genética”* que es una expresión imprecisa que no permite establecer el sitio particular donde se realiza la inserción del polinucleótido exógeno. En este punto, se le aclara al solicitante que el indicar que las células genéticamente modificadas comprenden *“(i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M); y (ii) Una inserción de un polinucleótido que codifica a un factor tolerogénico en un sitio dentro de 50 pares de bases del sitio de una delección genética de (i), en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1)”* son referencias imprecisas, puesto que, el termino locus es una definición general que corresponde a una posición fija en un cromosoma que determina la posición del gen dentro del genoma de la célula, la cual requiere de una nomenclatura particular para su localización dentro del cromosoma. Además, el gen *B2M* comprende una estructura constituida por exones e intrones, por lo que, se debe indicar en cuales de dichas regiones se realiza la delección o inserción y los nucleótidos específicos que son mutados. Por último, es evidente que si no se conoce la región del gen *B2M* donde se realiza la delección, no se puede establecer el sitio de la inserción del polinucleótido que codifica el factor tolerogénico que en este caso es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1).

Así las cosas, esta Oficina, le manifiesta al solicitante que la necesidad de definir el proceso y los productos reclamados en términos de sus características técnicas esenciales, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

En este orden de ideas, se le aclara al solicitante que según lo establecido Art. 30 D486, en una reivindicación independiente de producto o de proceso se debe determinar sin ambigüedad el alcance de estas y, en consecuencia, deben ser claras por sí mismas sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Por las razones expuestas anteriormente, esta Oficina reitera la falta de claridad y sustento para la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado, y en consecuencia la objeción por Art. 30 D486 se mantiene.

Argumentos con relación a la suficiencia del capítulo reivindicatorio modificado

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“En el primer requerimiento de fondo, el examinador opinó que la descripción no describe adecuadamente la invención reivindicada de conformidad con lo establecido en el art. 28 de la Decisión 486 del 2000.*

Como se ha indicado anteriormente, la reivindicación independiente 15 recita una delección e inserción específicas (por ejemplo, delección en el locus del gen B2M e inserción de un polinucleótido que codifica PD-L1 en el locus del gen B2M). Análogamente, la reivindicación 1 reclama:

1. Un método de generación de una célula genéticamente modificada, comprendiendo el método modificar genéticamente una célula mediante (...).

Lo anterior está totalmente respaldado por la descripción, por ejemplo, en el Ejemplo 4, que describe la inserción de la secuencia PD-L1 (SEQ ID NO: 17) en un sitio en el locus del gen B2M después de la introducción de una rotura de doble cadena utilizando un sistema CRISPR/Cas9 y utilizando brazos de homología definidos por las secuencias de

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 19. Las secuencias espaciadoras de ARNg citadas actualmente se validaron como se describe en los ejemplos 1 y 3 de la descripción.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2021/0004223 del 22 de mayo de 2024), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el método *in vitro* de generación de una célula genéticamente modificada, así como la pluralidad de células genéticamente modificadas y la composición que las comprende, se abarca un sinnúmero de delecciones y/o inserciones en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M) las cuales no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante y resultan especulativas frente a que las células donantes universales modificadas genéticamente desarrolladas, sean capaces de evadir la respuesta inmunitaria; y por consiguiente ser compatibles con múltiples sujetos. En este sentido, esta Oficina le reitera al solicitante que, como se evidencia en el capítulo descriptivo, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para metodologías *in vitro* que permiten la generación de células madre pluripotentes humanas (hPSC) con desactivación del gen B2M e inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico tal como PD-L1 y HLA-E. En particular, la delección y/o inserción del paso (i) se realiza en el exón 1 del gen B2M, y la inserción del paso (ii) comprende un polinucleótido que codifica PD-L1. En algunas realizaciones, la modificación genética de la célula comprende administrar un sistema de endonucleasa guiado por ARN tal como CRISPR que comprende una nucleasa CRISPR y un ARN guía. El ARN guía usado para (i) y (ii) comprende una secuencia de nucleótidos que comprende al menos una de las SEQ ID NO: 1-3 o SEQ ID NO: 35-44 las cuales se dirigen al exón 1_T12, exón 1_T2, exón 1_T8, exón 1_T1, exón 1_T3, exón 1_T4, exón 1_T5, exón 1_T6, exón 1_T7, exón 1_T9, exón 1_T10, exón 1_T11 y exón 1_T13. Además, el polinucleótido que codifica PD-L1 se inserta en el locus del gen B2M dentro de 50 pares de bases del sitio en (i). En algunas realizaciones, el polinucleótido que codifica PD-L1 está flanqueado por una secuencia de SEQ ID NO: 13 y una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 19. También, el polinucleótido que codifica PD-L1 está unido operativamente a un promotor exógeno tal como CAG (Ejemplos 1 a 5).

En consecuencia, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que el método *in vitro* de generación de una célula genéticamente modificada, así como la pluralidad de células genéticamente modificadas y la composición que las comprende, contemplados en las reivindicaciones independientes de proceso y de producto, se pueden predecir y llevar a cabo por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

Argumentos con relación a la novedad de las reivindicaciones modificadas.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la novedad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0004223 del 22 de mayo de 2024), de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “Como se ha indicado anteriormente, la

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

reivindicación 15 indica actualmente que las células comprenden una delección en el locus del gen B2M y la inserción de un polinucleótido que codifica PDL1 en el locus B2M. En ese sentido, resulta importante resaltar que D1 no revela la inserción de PD-L1 en el locus B2M.

De hecho, D1 enseña la inserción de PD-L1 en un lugar de puerto seguro, AAVS1, no en el lugar B2M. Por ejemplo, D1 revela células que: “comprenden uno o más factores tolerogénicos insertados en un locus de puerto seguro (por ejemplo, el locus AAVS1) de al menos un alelo de la célula. En ciertas realizaciones, tales factores tolerogénicos inhiben el rechazo inmune. En ciertas realizaciones, los factores tolerogénicos se seleccionan del grupo que consiste en HLA-C, HLA-E, HLA-G, PD-L1, CTLA-4-Ig, CD47, inhibidor de C1 e IL-35.” (D1, pág. 4, líneas 24 a 28) (Énfasis Añadido).

Así pues, dado que el documento D1 no divulga de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado, que comprende la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D2 tal y como se demuestra en detalle en el numeral 5.1 del presente Oficio.

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° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0004223		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2019/057555		07/09/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07/09/2018				X					
Solicitante									
CRISPR THERAPEUTICS AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 15
Palabras clave utilizadas	Genetically modified cells, universal donor cells, gene that encodes one or more MHC-I or MHC-II human leukocyte antigens, deletion and/or insertion within or near gene B2M, insertion of a polynucleotide encoding tolerogenic factor is PD- LI, HLA-E, HLA-G, CTLA-4, or CD47.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/74, C12N 5/0735, C12N 5/074

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2021/0003285	12/03/2021	-	-	A
	NC2020/0005116	24/04/2020	-	-	A
	NC2020/0002989	13/03/2020	-	-	A
	NC2018/0011554	26/10/2018	-	-	A
ISA/EPO	WO2016183041	17/11/2016	1 a 15	(Página 2, líneas 22 a 32 – Página 3, líneas 1 a 8). (Página 3, líneas 9 a 16). Página 5, líneas 18 a 23). Página 41, líneas 10 y 11 (Página 87, Reiv. 1 a 7 – Página 88, Reiv. 10). (Página 88, Reiv. 16). (Páginas 93 y 94, Reiv. 68 a 77). (Páginas 94 y 95, Reiv. 78 a 83).	Y
	WO2017079673	11/05/2017	1 a 15	(Páginas 6 y 7, Párr. [00017] - Página 127, Reiv. 1 - Páginas 128 y 129. Reiv. 13 a 18 – Página 131, Reiv. 26). (Páginas 5 y 6, Párr. [00013]). (Páginas 140 a 148 - Reiv. 79 a 124)	Y
	WO2018035387	22/02/2018	-	-	A
	WO2018132783	19/07/2018	-	-	A
	Patbase	US2006222633	05/10/2006	-	-
US7432104		07/10/2008	-	-	A
US2009170198		02/07/2009	-	-	A
US2009269845		29/10/2009	-	-	A

Oficio N° 65 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

	US2017173080	22/06/2017	-	-	A
	US2016165861	16/06/2016	-	-	A
Orbit	US9888673	13/02/2018	-	-	A
	WO2017218714	21/12/2017	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		N/A			
(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: (29/11/2024)					