

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

Señores
OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE 25-HIDROXI VITAMINA D”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/052866.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de febrero de 2016.

PRIORIDAD: US 14/866,155 25 de septiembre de 2015.

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

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 34 del radicado N° NC2018/0004206 del 20 de abril de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar un enfoque alternativo para la suplementación actualmente disponible de la vitamina D en los pacientes con cáncer y en los pacientes tratados con un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia (pág. 15, lín. 16 a 20).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona paciente, administrar una formulación farmacéutica que comprende (a) una primera región que comprende un compuesto de 25-hidroxi vitamina D y (b) una segunda región que comprende un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia, opcionalmente cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (pág. 16, lín. 6 a 11).

2. De la solicitud de patente

2.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N°NC2018/0004206 el 20 de abril de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARA



Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

ADMINISTRACIÓN ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE 25-HIDROXI VITAMINA D Y CINACALCET”.

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, dado que menciona el enlace gramatical “*comprende*” varias veces. Por lo tanto, no permite identificar con claridad el objeto a proteger y las características que lo definen. Se recomienda presentar cada reivindicación conservando la estructura: “Preámbulo - enlace gramatical - parte característica”. El preámbulo indica cuál es el objeto de la invención, que suele coincidir con el título de la invención (aparato, proceso, composición, etc.) y las características técnicas conocidas en el estado de la técnica. La “parte característica” indica las características técnicas que el solicitante desea proteger y que distinguen la invención de los restantes conocidos. Estas dos partes están separadas mediante la expresión “caracterizado por”. Adicionalmente, se recuerda que las composiciones farmacéuticas se caracterizan correctamente al definir de manera clara y concisa a sus agentes intervinientes y las cantidades de cada uno de estos, por lo cual se sugiere que la reivindicación 1 presente dichas características.
- Las reivindicaciones 1, 5, 7, 9, 12 a 15, 19, 23 y 28, no son concisas ni claras al referir “*un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia*”, lo cual es una definición general que no es clara al obedecer a un efecto producido por el componente, que en esos términos abarcaría un sinnúmero de compuestos, que a su vez no tienen debido sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere caracterizar de forma precisa la composición, por los componentes y proporciones de los mismos en la composición.
- Las reivindicaciones 7 y 26 a 29 no son concisas al presentar términos como “*emulsionante*”, “*un potenciador de la absorción*”, “*un agente estabilizante*”, “*un desintegrante*”, “*un diluyente*”, “*un aglutinante*”, que son definiciones generales que sugieren de forma imprecisa que la protección se extendería a posibles variaciones o modificaciones. Se sugiere mencionar cada uno de los agentes intervinientes en la composición, con sus respectivas cantidades o proporciones.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de septiembre de 2015 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
D3	US8426391	“Treating vitamin D insufficiency and deficiency with 25- hydroxyvitamin D2 and 25- hydroxyvitamin D3”	23 de abril de 2013
D4	US2013/0085121	“Pharmaceutical compositions comprising phosphate binder, calcium receptor-active compound and/or active vitamin D”	4 de abril de 2013

El documento D3¹ divulga composiciones orales de liberación sostenida para tratar insuficiencia de 25-hidroxivitamina D y deficiencia en un paciente (resumen).

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/038134147/publication/US8426391B2?q=US8426391>

Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

El documento D4² divulga composiciones farmacéuticas solidas orales para el tratamiento de enfermedad renal y desordenes de los huesos que incluyen cinacalcet y vitamina D así como un método de preparación de las mismas (resumen).

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

4.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una formulación farmacéutica (...)” (Radicado N° NC2018/0004206 del 20 de abril de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3
Una formulación farmacéutica para administración oral caracterizada porque comprende:	Formulación oral que incluye:
Una primera región: 25-Hidroxivitamina D	25-hidroxivitamina D en cantidades de 1 a 50 µg por unidad de dosis y de liberación controlada (col. 6, lín. 21 a 40).
Una segunda región: un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia.	Bifosfonatos (col. 10, lín. 25 a 40).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 no es nueva porque sus características de comprender 25-hidroxivitamina D y un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia habían sido divulgadas previamente en el documento D3 que refiere una formulación oral que incluye 25-hidroxivitamina D en cantidades de 1 a 50 µg por unidad de dosis y de liberación controlada (col. 6, lín. 21 a 40) y otro agente terapéutico como los bifosfonatos (col. 10, lín. 25 a 40), esta composición es útil para mantener las concentraciones sanguíneas de la 25-hidroxivitamina D (>30 ng/mL), disminuir las interrupciones en el metabolismo de la vitamina D y los problemas relacionados con la homeostasis de la hormona paratiroidea, calcio y fosforo, también disminuye el riesgo de efectos secundarios graves asociados con la administración de suplementos de vitamina D como su toxicidad (col. 4, lín. 25 a 36). El documento D3 menciona el uso de una matriz lipofílica de cera para lograr la liberación controlada de la 25-hidroxivitamina D, este activo va disperso en un aglutinante de cera por ejemplo, cera de abejas, cera blanca, con adición opcional de aceites, lo que genera que la formulación se desintegre lentamente en los fluidos intestinales y se logre una liberación gradual de la 25-hidroxivitamina D, adicionalmente las composiciones pueden ser presentadas en capsulas de gelatina blanda y duras o otras formulaciones usadas para crear recubrimientos entéricos (col. 8, lín.37 a 53).

4.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: “Una formulación farmacéutica (...)” (Radicado N° NC2018/0004206 del 20 de abril de 2020).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047993174/publication/US2013085121A1?q=US2013%2F0085121>

Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

Características esenciales	D3	D4
Una formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:	Formulación oral que incluye	Composición que comprende:
Una primera región: 25-Hidroxivitamina D	25-hidroxivitamina D en cantidades de 1 a 50 µg por unidad de dosis y de liberación controlada (col. 6, lín. 21 a 40).	Vitamina D, análogos de vitamina D o análogos de vitamina D activa, tales como 1,25 dihidroxi-Vitamina D (pág. 2, párr. [0013]); la vitamina D se encuentra en las cantidades de 0.1µg a 100 µg (pág. 3, párr. [0057]).
El agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia es cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	Bifosfonato (col. 10, lín. 25 a 40).	-Cinacalcet o sus sales farmacéuticamente aceptables (pág. 2, párr. [0013]), como hidrocloreuro de cinacalcet en cantidades de 5mg a 180 mg (pág. 3, párr. [0056]).

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga una formulación oral que incluye 25-hidroxivitamina D en cantidades de 1 a 50 µg por unidad de dosis y de liberación controlada (col. 6, lín. 21 a 40) y otro agente terapéutico como los bifosfonatos (col. 10, lín. 25 a 40), esta composición es útil para mantener las concentraciones sanguíneas de la 25-hidroxivitamina D (>30 ng/mL), disminuir las interrupciones en el metabolismo de la vitamina D y los problemas relacionados con la homeostasis de la hormona paratiroidea, calcio y fosforo, también disminuye el riesgo de efectos secundarios graves asociados con la administración de suplementos de vitamina D como su toxicidad (col. 4, lín. 25 a 36). El documento D3 menciona el uso de una matriz lipofílica de cera para lograr la liberación controlada de la 25-hidroxivitamina D, este activo va disperso en un aglutinante de cera por ejemplo, cera de abejas, cera blanca, con adición opcional de aceites, lo que genera que la formulación se desintegre lentamente en los fluidos intestinales y se logre una liberación gradual de la 25-hidroxivitamina D, adicionalmente las composiciones pueden ser presentadas en capsulas de gelatina blanda y duras o otras formulaciones usadas para crear recubrimientos entéricos (col. 8, lín.37 a 53).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y la composición divulgada de D3 consiste en utilizar cinacalcet.

El efecto que se logra al incluir cinacalcet es prevenir y tratar simultáneamente la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario y/o la enfermedad renal aguda.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D3 con el fin de tratar simultáneamente la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario y/o la enfermedad renal aguda?

Sin embargo, tratar simultáneamente la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario y/o la enfermedad renal aguda, ya está divulgado en el documento D4 que comprende cinacalcet o sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con

Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

vitamina D, análogos de vitamina D o análogos de vitamina D activa, tales como 1,25-dihidroxi vitamina D (pág. 2, párr. [0013]), para tratar el hiperparatiroidismo secundario, tratar niveles elevados de fosfato y hormona paratiroidea (PTH) y tratar la enfermedad renal crónica, así como mantener la homeostasis de calcio y fósforo y la salud ósea de los pacientes lo que mejoraría su supervivencia; por otro lado estos pacientes deben tomar múltiples medicamentos por día, así como varias veces por día, así, una terapia combinada ayudaría a una mejor administración (pág. 1, párr. [0001]; pág. 2, párr. [0017]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a utilizar cinacalcet del documento D4 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D4 también divulga métodos y técnicas que resuelven problemas de uniformidad de contenido y disolución, incluyendo por ejemplo la etapa de mezclar por separado la vitamina D granulada (pág. 3. párr. [0024]), lo cual comprende, un método para producir una dispersión de la vitamina D con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como manteca de cacao, karité y posteriormente formar gránulos; por su parte el cinacalcet se granula con uno o más excipientes como hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona y dióxido de silicio, donde la granulación húmeda proporciona mejor perfil de disolución y liberación del compuesto activo (pág. 5, párr. [0113] a [0117]).

Las reivindicaciones dependientes 3 a 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US8426391	1	Novedad
		2 a 34	Nivel Inventivo
D4	US2013/0085121	2 a 34	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que “(...)los argumentos presentados por el Examinador para desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud, se considera inapropiado, también porque el examen sustantivo no comprende a la persona normalmente experta versada en la materia. Siguiendo las enseñanzas de D1, la persona normalmente versada en la materia combinaría calcitriol con cinacalcet para el tratamiento del hiperparatiroidismo urémico. Dicho experto no estaría motivado a reemplazar el calcitriol con calcifediol porque el calcitriol es una hormona activa de la vitamina D3, mientras que el calcifediol es una prohormona. La persona versada en la materia no haría la sustitución de calcitriol por calcifediol ya éste entendería que la hormona activa (calcitriol) no es intercambiable con una prohormona (calcifediol)”.

Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

Se aclara que para el presente examen de patentabilidad se utilizó el documento D4, el cual se considera pertinente para afectar la novedad de la presente invención, toda vez que divulga el activo 25-hidroxivitamina D y un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia como los bifosfonatos, donde la 25-hidroxivitamina D está dispuesta en una dispersión oleosa que funciona como una matriz que permite una liberación controlada de la misma. Por otro lado, para el análisis de nivel inventivo que corresponde a la reivindicación 2 donde se especifica que el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia es cinacalcet, se definió el documento D3 como el arte previo más cercano al divulgar composiciones orales que comprenden Vitamina D o análogos de vitamina D y una sal de cinacalcet, este documento no menciona que el análogo de vitamina D sea la 25-hidroxivitamina D, sin embargo, el documento D4 divulga composiciones que sugiere el uso de la 25-hidroxivitamina D, donde se enseña que la administración de 25-hidroxivitamina D de liberación controlada es sustancialmente más eficaz para restaurar los niveles bajos de la misma, que las formulaciones de liberación inmediata de ergocalciferol o colecalciferol (ejemplo 5), por lo cual, una persona experta en la materia preferiría utilizar 25-hidroxivitamina D en una composición que tenga dicha finalidad.

El solicitante reitera que “(...) el rechazo del nivel inventivo de la solicitud se basa, al menos en parte, en la alegación de que no se proporciona evidencia de un efecto alcanzado por la formulación reivindicada. Para este propósito, se adjuntan a este memorial los datos adjuntos presentados en un póster (ver Anexo A y cuya traducción respectiva al idioma español se adjunta). Como lo enseña la presente solicitud, uno de los efectos secundarios más importantes e inmediatos de los agentes antirresortivos es la hipocalcemia. Los datos adjuntos evidencian la administración segura de un calcifediol de liberación prolongada (ERC) a pacientes con cáncer que toman agentes antirresortivos, ácido zoledrónico o denosumab, sin conducir al efecto secundario adverso de la hipocalcemia, ver la figura 3 y Resumen de Resultados (tercera viñeta rojo). Así, la formulación reivindicada logra un efecto: el tratamiento de pacientes con un agente antirresortivo sin el efecto secundario de la hipocalcemia”.

Se aclara que, el capítulo descriptivo de la presente solicitud hace mención únicamente a la formulación en estudio en el ejemplo 12, cuando se co-administra en una misma composición la 25- hidroxivitamina D y cinacalcet, por el contrario, dicha formulación no está presente en los demás ensayos, donde los pacientes que ya estaban en tratamiento con el agente antirresortivo, ácido zoledrónico o denosumab se les suministra una formulación que comprende solamente 25- hidroxivitamina D y excipientes. Por lo cual se considera que estos ensayos no pueden ser extrapolables al objeto de la presente invención, el cual es coadministrar en una única forma farmacéutica los dos componentes. Con respecto al material anexado por el solicitante, si bien este fue tenido en cuenta, no desvirtúa la falta de nivel inventivo del presente estudio, ya que refiere información semejante a lo divulgado en la descripción.

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral



Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0004206		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/052866		10 de febrero de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
25 de septiembre de 2015					X				
Solicitante									
OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD.									
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 34
Palabras clave utilizadas	Calcidiol OR calcifediol OR 25-hydroxyvitamin D Cinacalcet Compositions Hypocalcaemia Hyperparathyroidism Co-administered
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/137, A61K 31/592, A61K 31/593, A61K 47/44, A61K 9/48, A61P 13/12, A61P 3/02, A61P 35/00, A61P 5/20
	CPC:

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⁾
USPTO	US8426391	23/04/2013	1 a 34	Col. 4, lín. 25 a 36; col. 6, lín. 21 a 40; col. 6, lín. 60 a 67; col. 10, lín. 25 a 40; ejemplo 5 y 6.	X, Y
	US20070027120	01/02/2007	-	-	A
	US20090176748	09/07/2009	-	-	A
	US2011105444	05/05/2011	-	-	A
ISA Patbase	WO2014029953	27/02/2014	-	-	A
USPTO Patbase Espacenet	US20130085121	04/04/2013	2 a 34	pág. 1, párr. [0001]; pág. 2, párr. [0013]; pág. 3, párr. [0024]; pág. 5, párr. [0113] a [0117].	Y
Orbit	WO2004080467	23/09/2004	-	-	A
	US20100331286	30/12/2010	-	-	A
	US20072387790	11/10/2007	-	-	A
Patbase	US2011028394	03/02/2011	-	-	A
	IN02439MU2012	30/05/2014	-	-	A
	US2014271915	18/09/2014	-	-	A
Espacenet	WO2007112280	04/10/2007	-	-	A
	CN102885792	23/01/2013	-	-	A

Oficio N° 8712 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

	CN102198108	28/09/2011	-	-	A
	US2014207691	31/12/2014	-	-	A
STNext	Marcocci et al	2014	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Marcocci C. et a. (2014). Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014 Oct;99(10):3607-18.			
(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: 09/07/2020					
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos					