

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16878 de 28 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

Señores
ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-C5 DE ALTA CONCENTRACIÓN”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/044071

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de julio de 2018.

PRIORIDAD: US 62/537,741 27 de julio de 2017.

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 29 de septiembre de 2020 bajo el número NC2020/0012051, 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 proporcionar formulaciones acuosas de anticuerpos anti-C5, estables y altamente concentradas, las cuales permitan aumentar el cumplimiento del tiempo de la administración al proporcionar una alternativa fácil de administración en el hogar para pacientes con trastornos asociados al complemento.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una solución acuosa estable que comprende: (i) un anticuerpo anti-C5 a una concentración de 100 mg/ml, en donde el anticuerpo anti-C5 comprende una CDR1 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 19, una CDR2 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 18, una CDR3 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 3, una CDR1 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 4, una CDR2 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 6; (ii) Tampón Fosfato 50 mM; (iii) sacarosa al 5 %; y (iv) Arginina 25 mM.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio NC2020/0012051 presentado el 29 de septiembre de 2020.



Oficio N° 16878 de 28 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

4. De la solicitud de patente

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 conciso, toda vez que las reivindicaciones 1 y 2 son independientes, pero las reivindicaciones dependientes 3, 4 y 5 mencionan características que confieren la misma materia a las reivindicaciones independientes. Se sugiere eliminar la reivindicación 2.

Esta Oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque no menciona todas las características técnicas esenciales de la invención reclamada. Se sugiere incluir la SEQ ID NO que comprende la región constante de cadena pesada del anticuerpo, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Esta Oficina informe que, la reivindicación 5 no es clara porque menciona *"el anticuerpo anti-C5 está a una 5 concentración de 100 mg/ml."*, pero el número 5 antes de la palabra concentración no es correcto. Se sugiere eliminar el número 5 en la reivindicación.

Esta Oficina informa que, la reivindicación 10 no es clara ni concisa porque identifica el anticuerpo anti-C5 como *"ALXN1210"*, pero esta es una designación arbitraria, además, las características técnicas esenciales del anticuerpo ravulizumab ya están divulgadas en la reivindicación 9. Se sugiere eliminar la reivindicación 10.

Esta Oficina informa que, las reivindicaciones 14 a 20 no son claras porque se refieren a un resultado a alcanzar y no definen al producto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Además, mencionan las expresiones *"al menos"* y *"menos del"*, las cuales son imprecisas y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las características técnicas esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto y sustituir las expresiones imprecisas por términos o expresiones precisas, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Esta Oficina informa que, la reivindicación 21 no es clara y carece de sustento porque menciona *"(...) un anticuerpo anti-C5 que comprende una CDR1 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 23, una CDR2 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 19 (...)";* pero la SEQ ID NO: 23 no está contenida en el capítulo descriptivo ni en el listado de secuencias presentado y, la SEQ ID NO: 19 corresponde a una *"secuencia de aminoácidos de CDR1 de la cadena pesada de eculizumab en la que la tirosina en la posición 2 (con relación a la SEQ ID NO: 1) se sustituye con histidina"* (pág. 126, Capítulo descriptivo). Se sugiere limitar y caracterizar la materia reclamada según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Esta Oficina informa que, las reivindicaciones 21 y 22 no son claras porque mencionan la expresión *"no más de"*, la cual es imprecisa y no permite distinguir la invención del



Oficio N° 16878 de 28 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

estado de la técnica. Se sugiere sustituir la expresión imprecisa por un término o expresión precisa, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

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

4.2. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos deben ser claros, sin embargo, en la figura 4 no se distingue el comportamiento de cada variable de la gráfica. Se sugiere presentar la información donde sea evidente el comportamiento de cada una de las variables representadas en la gráfica.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de julio de 2017, 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	US20120230982	“High concentration antibody”	13 de septiembre de 2012
D2	EP1610820	“High concentration antibody and protein formulations”	4 de enero de 2006

D1¹ divulga formulaciones líquidas estables de anticuerpos anti-C5 altamente concentradas y los métodos tanto para la producción como para el uso de dichas formulaciones. La formulación puede ser de eculizumab y presenta la capacidad de mantener la estabilidad física y funcional del anticuerpo durante un tiempo considerable (hasta 2 años) cuando se almacena a 2-8 °C. Tales formulaciones también minimizan la agregación, fragmentación o degradación del anticuerpo anti-C5 (Párr. [0019]).

D2² divulga formulaciones de proteínas y anticuerpos altamente concentrados con viscosidad reducida, las cuales son estables, relativamente isotónicas y de baja turbidez. Estas formulaciones son particularmente adecuadas para la administración subcutánea. Así mismo, el documento describe los excipientes que contienen tales formulaciones y el método para producir el anticuerpo y usar las formulaciones en el tratamiento de ciertas enfermedades (Párrs. [0008 – 0014]).

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.

¹https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=US74383125&_cid=P11-KTONEV-58981-1

²https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=EP14456883&_cid=P11-KTONGG-59348-1

Oficio N° 16878 de 28 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

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 (NC2020/0012051 del 29 de septiembre de 2020) refiere a: “Una solución acuosa estable que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una solución acuosa estable que comprende:	Una formulación líquida estable de anticuerpos altamente concentrada que comprende (Párr. [0019]):	Una formulación líquida estable de anticuerpos altamente concentrada que comprende (Párr. 0001)).
(i) un anticuerpo anti-C5 a una concentración de 100 mg/ml, en donde el anticuerpo anti-C5 comprende una CDR1 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 19, una CDR2 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 18, una CDR3 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 3, una CDR1 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 4, una CDR2 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 6	Un anticuerpo anti-C5, por ejemplo, eculizumab, a una concentración entre 40-200 mg/mL o > 200 mg/mL (Párrs. [0019], [0023] y [0030]). Además, se pueden usar bibliotecas de presentación de fagos para variar los aminoácidos en las posiciones elegidas dentro de la secuencia del anticuerpo y los anticuerpos humanizados y quimerizados se pueden modificar para que comprendan residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donante para mejorar aún más las propiedades del anticuerpo, tales como, por ejemplo, la afinidad o la función efectora (Párr. [0154]).	La formulación tiene una concentración ≥ 100 mg/mL de proteína (Párr. [0001]).
(ii) Tampón Fosfato 50 mM;	Un agente tampón a una concentración entre 10-300 mM y en algunas realizaciones puede estar en una concentración igual a 50 mM. Dicho agente puede ser tampón fosfato (Párrs. [0024] y [0101]).	Solución tampón, por ejemplo, fosfato, a una concentración entre 50-250 mM (Párr. [0174]).
(iii) sacarosa al 5 %; y	Un excipiente carbohidrato como la sacarosa a una concentración entre 0.1-5% (Párrs. [0025] y [0105]).	La formulación contiene un azúcar como trehalosa o sacarosa a una concentración entre 20-350 mM (Párr. [0010]).
(iv) Arginina 25 mM	No menciona.	Arginina-HCl a diferentes concentraciones (Párrs. [0005] y [0009], ejemplos 2 y 8).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una formulación líquida estable de anticuerpos anti-C5 altamente concentrada, donde el anticuerpo puede ser eculizumab, en una concentración entre 40 mg/mL y 200 mg/mL (Párrs. [0019], [0023] y [0030]); además, la formulación

Oficio N° **16878** de **28 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

comprende un agente tampón a una concentración entre 10-300 mM (en algunas realizaciones puede estar en una concentración igual a 50 mM), el cual puede ser tampón fosfato (Párrs. [0024] y [0101]) y, la formulación también comprende un excipiente carbohidrato como la sacarosa a una concentración entre 0.1-5% (Párrs. [0025] y [0105]). Así mismo, el documento menciona que la formulación permite mantener la estabilidad física y funcional del anticuerpo hasta 2 años a una temperatura entre 2 y 8 °C, sin productos de degradación o fragmentación del anticuerpo detectables mediante cromatografía de exclusión por tamaño-cromatografía líquida de alta resolución (SEC-HPLC) y no más de 2% agregado (Párr. [0019]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en que la formulación comprende arginina a 25 mM.

No hay evidencia de que el incluir específicamente arginina a 25 mM proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que una formulación de anticuerpos anti-C5 altamente concentrada con apariencia clara, incolora y sin partículas durante al menos 24 meses, ya había sido previsto en dicho documento (Párrs. [0270 – 0271] y Tabla 3). Además, el capítulo descriptivo no aporta ninguna evidencia del efecto de agregar arginina a una concentración de 25 mM a la formulación cuando el anticuerpo anti-C5 es ecilizumab.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación del anticuerpo conocido en D1 para proporcionar una formulación alternativa?

Sin embargo, el incluir arginina para aumentar la solubilidad de las proteínas y evitar su agregación en una formulación, ya está divulgado en D2 que se refiere a una formulación líquida estable de anticuerpos altamente concentrada (concentración ≥ 100 mg/mL de proteína), que comprende arginina-HCl como excipiente para evitar la formación de geles o precipitados (Párrs. [0001], [0005] y [0009], ejemplos 2 y 8). El documento también menciona que la formulación con arginina-HCl demostró tener mejor estabilidad que otras formulaciones líquidas ya que presentó poca diferencia en su estabilidad en cuando a la turbiedad, isomerización y fragmentación (en presencia y ausencia de sacarosa), respecto a las formulaciones que no contenían dicho excipiente (Ejemplos 6 y 7).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la arginina del D2 en la formulación del anticuerpo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la formulación incluye un surfactante como polisorbato 20 u 80, a una concentración entre 0.001-0.02% (Párr. [0027]), tiene un pH entre 6.5 y 7.5 (Párr. [0028]) y es estéril (Párr. [0029]); así mismo, el anticuerpo anti-C5 permanece monomérico entre un 95% y un 99% (determinado por SEC-HPLC), cuando se almacena a 2-8 °C durante 6 a 24 meses (Párr. [0031]); menos del 1% o 2% del anticuerpo se agrega a la solución, según lo determinado por SEC-HPLC (Párr. [0032]); el anticuerpo retiene entre el 80% y el 99% de su actividad de unión a C5 y de su capacidad para inhibir la hemólisis, cuando se almacena a 2-8°C durante 6 a 24 meses, en comparación con el anticuerpo anti-C5 antes de su almacenamiento (Párr. [0033]). Finalmente, D1 menciona un método para producir una solución altamente concentrada de un anticuerpo anti-C5 que consiste en proporcionar una primera solución acuosa que comprende un anticuerpo anti-C5 (entre 31-50 mg/mL) con su respectiva formulación, someter la primera solución acuosa a diafiltración para producir de ese modo una segunda solución acuosa (con su respectiva formulación), la cual se concentra para obtener una solución de anticuerpo



Oficio N° **16878** de **28 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

que comprende una concentración ≥ 100 mg/mL del anticuerpo anti-C5; la primera formulación puede comprender, por ejemplo, al menos 20 mM de fosfato de sodio y al menos 80 mM de cloruro de sodio y la segunda formulación comprende al menos 20 mM de histidina, al menos 50 mM de serina, al menos 2,5% (p/v) de sorbitol y al menos 1,5% (p/v) de manitol (Párrs. [0035 - 0037] y Figura 1).

Por otra parte, D2 menciona que las modificaciones (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos) en la región Fc son deseables para optimizar ciertas funciones del anticuerpo y de esta manera hacerlo más efectivo en el tratamiento de enfermedades (Párrs. [0048] y [0144]). Además, es ampliamente conocido por los expertos en la materia las “modificaciones LS”, que consisten en sustituir una metionina y una asparagina en las posiciones 428 y 434 respectivamente de la región constante Fc humana nativa, por una leucina y una serina respectivamente (M428L/N434S), con el fin de aumentar la vida media en suero del anticuerpo y su respuesta efectora³. Por lo tanto, las sustituciones Met-429- Leu y Asn-435-Ser en un anticuerpo quimérico (pág. 31, Capítulo descriptivo), no aportan nivel inventivo a la solicitud.

Las reivindicaciones 2 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20120230982	1 a 22	Nivel inventivo
D2	EP1610820	1 a 22	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

³Kuo T.T. & Aveson V.G. (2011). Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics. *mAbs*, (3)5 (pág. 425, Tabla 1 y pág. 427, Col. Izq.). Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048693/>

Oficio N° **16878** de **28 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

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° 16878 de 28 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0001960				1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/044071				27/07/2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
27/07/2017						X					
Solicitante											
ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)				-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda					1 a 22.						
Palabras clave utilizadas					Stable aqueous formulation, high concentration antibody formulation, antibody anti-C5, eculizumab, ravulizumab, arginine, excipients, stability, LS mutation, Fc modifications.						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda					CIP:	A61K 39/395, C07K 16/18					
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/ GOOGLE PATENTS		05099863 EP1610820		03/10/2005 04/01/2006		1 a 22		Párr. [0001], [0005], [0009] [0010], [0048], [0144], [0174], ejemplos 2, 6, 7 y 8.			Y
SIPI		NC2016/0001999		20/09/2016		-		-			A
ISA/ PATENTSCOPE		US9556263 US20120230982		31/01/2017 13/09/2012		1 a 22		Párrs. [0019], [0023 - 0025], [0027 -0033], [0035 - 0037], [0101], [0105], [0154], [0270 – 0271] y Tabla 3 y Figura 1.			Y
ISA		WO2015134894		11/09/2015		-		-			A
		WO2016160756		06/10/2016		-		-			A
		Shire S.J. <i>et al.</i>		2010		-		-			A
		Daugherty A.N & Mrsny R.J.		22/05/2006		-		-			A
PATBASE		US2008071063		20/03/2008		-		-			A
		US2009291062		26/11/2009		-		-			A
		US2014127227		08/05/2014		-		-			A
		WO2017057644		04/06/2017		-		-			A
NCBI		Kheddo P., <i>et al.</i>		30/06/2014		-		-			A
		Kuo T.T. & Aveson V.G.		09/2011		-		-			A
PATENTSCOPE		AU2015230852		22/10/2015		-		-			A
		US20170151328		01/06/2017		-		-			A
		US20160272700		22/09/2016		-		-			A

Oficio N° 16878 de 28 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

	US20160215044	28/07/2016	-	-	A
SCIENCE DIRECT	Ohtake S., <i>et al.</i>	01/07/2011	-	-	A
GOOGLE ACADÉMICO	Inoue N., <i>et al.</i>	05/2014	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Shire S.J. <i>et al.</i> (2010). High-concentration antibody formulations. <i>Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing Biopharmaceuticals</i> , Chapter 15. 349-381.			
		Daugherty A.N & Mrsny R.J. (2006). Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics. <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> , 58, 686–706.			
		Kheddo P., <i>et al.</i> (2014). The effect of arginine glutamate on the stability of monoclonal antibodies in solution. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 473, 126-133.			
		Kuo T.T. & Aveson V.G. (2011). Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics. <i>mAbs</i> , (3)5, 422-430.			
		Ohtake S., <i>et al.</i> (2011). Interactions of formulation excipients with proteins in solution and in the dried state. <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> 63, 1053–1073.			
		Inoue N., <i>et al.</i> (2014). Arginine and lysine reduce the high viscosity of serum albumin solutions for pharmaceutical injection. <i>Journal of Bioscience and Bioengineering</i> , 5, 539-243.			
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 20/09/2021					
Examinador: Natalia Charry Uribe					