

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

Señor(a)
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACION ESTABLE DE ANTICUERPOS”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/024032
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de marzo de 2018.
PRIORIDAD: US, 62/482,270, 6 de abril 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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 4 de noviembre de 2021, bajo el número NC2021/0014890, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 48 del radicado N° NC2021/0014890 del 4 de noviembre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevas formulaciones farmacéuticas que comprendan un anticuerpo anti-PD-1, que sean suficientemente estables y adecuadas para la administración a pacientes.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica líquida que contiene un anticuerpo humano que se une específicamente a la proteína programada de muerte-1 humana (PD-1), el cual comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) contenidas en una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID N°1 y tres cadenas ligeras CDR (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID N° 2, un tampón que comprende histidina, un cosolvente orgánico de polisorbato, sacarosa y prolina.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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

Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011021 el 4 de octubre de 2019, tituló la invención como: “FORMULACION ESTABLE DE ANTICUERPOS”. Este título es muy general para nombrar el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “FORMULACIÓN LÍQUIDA ESTABLE QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO DE UNIÓN A LA PROTEÍNA DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1), UN TAMPÓN DE HISTIDINA, POLISORBATO, SACAROSA Y PROLINA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es conciso, dado que la reivindicación 34 repite materia de la reivindicación 1 al mencionar que el anticuerpo comprende un HCVR de SEQ ID NO: 1 y un LCVR de SEQ ID NO: 2. Se sugiere retirar la reivindicación 34.
- La reivindicación 41 no es clara porque la vía de administración no es una característica técnica de una composición. Se recuerda al solicitante que las composiciones se caracterizan únicamente por los componentes y las proporciones de estos en la formulación, en consecuencia, se sugiere retirarla.
- Las reivindicaciones 42 a 48 no son claras porque reclaman un contenedor que contiene la formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 41, lo que no es correcto, ya que estos productos se deben caracterizar en términos de sus dimensiones, materiales o características técnicas propias. Además, estas reivindicaciones tampoco se encuentran sustentadas en la solicitud, comoquiera que el capítulo descriptivo no evidencia el desarrollo de frascos, jeringas o auto inyectores. Por lo anterior, se sugiere eliminarlas.
- La reivindicación 30 presentan un error en el valor “15 cP a 25°C”. Se sugiere modificarlo por “10 cP a 25°C”, según lo reclamado en la reivindicación 48 del capítulo reivindicatorio inicial.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que no existe el desarrollo de los contenedores reclamados en las reivindicaciones 42 a 48.
- La descripción no es clara porque en el nombre de la Tabla. 12 (pág. 55) se menciona que la formulación tiene una concentración de 50 mg/ml, no obstante, en la fila 1, columna 2, el anticuerpo mAb1 se encuentra a una concentración de 175 mg/ml. Se sugiere aclarar y modificar lo que sea pertinente.

3.4. Dibujos y secuencias (Art. 28 Decisión 486)

Dibujos

- Las Figuras 1 y 5 no son claras porque presentan las palabras “Pass” y “Fail” del idioma inglés. Se sugiere reemplazar dichos términos por su traducción correcta.

Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de abril 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	US2015203579	“Human Antibodies to PD-1”	23 de julio de 2015
D3	US2016075777	“Anti-IL-4/anti-IL-13 bispecific antibody formulations”	17 de marzo de 2016

D1¹ divulga anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los anticuerpos humanos que se unen a la proteína de muerte programada – 1 (PD-1) del co-inhibidor de células T, y sus métodos de uso (Resumen).

D3² divulga formulaciones estables de anticuerpos que comprenden un anticuerpo biespecífico anti IL-4/anti IL-13, un sistema buffer de pH alrededor 7 y una baja concentración de sal para reducir la fuerza iónica. Dicha formulación opcionalmente comprende un tensioactivo no iónico, un azúcar y un agente estabilizante no iónico (Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende:(a) un anticuerpo que se une específicamente a la proteína de muerte programada 1(PD-1) humana, en donde el anticuerpo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) ...”* (Radicado N° NC2021/0014890 del 4 de noviembre de 2021).

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

Características esenciales	D1	D3
Una formulación farmacéutica líquida estable, que comprende:	Una composición farmacéutica que comprende: (Reiv. 73)	Una formulación estable que comprende: (Reiv. 1)
(a) Un anticuerpo que se une específicamente a la proteína de muerte programada 1 (PD-1) humana, que comprende:	Anticuerpo monoclonal humano aislado que se une a PD-1 según reivindicación 57, que comprende:	Un anticuerpo biespecífico anti IL-4/anti IL-13 que comprende:

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/052462456/publication/US2015203579A1?q=US2015203579>

²<https://patents.google.com/patent/US20160075777/zh>

Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

-Tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) contenidas en una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID N°1	Tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenida dentro de una secuencia de región variable de cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 162	Cadena pesada de secuencias CDR de SEQ ID NO: 2, 4, 5
-Tres cadenas ligeras CDR (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una región variables de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID N° 2	Tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una secuencia de región variable de cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 170 HCVR / LCVR se selecciona del grupo que consta de SEQ ID NO 162/170. Ej. H2M7798N (Reiv. 57, 59, 73) (pág. 2, párr. [0012])	Cadena ligera de secuencias CDR de SEQ ID NO:1 y 3 (Reiv. 1 a 3)
(b) un tampón que comprende histidina;	0.01 M HEPES (pág. 30, párr [0216])	Un tampón de histidina (párr. [0134])
(c) un solvente orgánico que comprende polisorbato;	Polisorbato 80 (pág. 18, párr [0163])	0.05 a 0.2% (p/v) de polisorbato 80 (Reiv. 20)(Reiv. 37)
(d) sacarosa	Glucosa (pág. 18, párr [0163])	5% de sacarosa (Reiv. 26) (Reiv. 37)
(e) prolina	—	1 al 3% de prolina (Reiv. 33) (Reiv. 37)
pH de 6.0 ± 0.3	pH de 7.4 (pág. 30, párr [0216])	pH de 6.5 a 7.5 (párr. [0141])

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo monoclonal humano que se une a PD-1, el cual contiene tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenida dentro de una secuencia de región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 162, y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una secuencia de región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 170, en un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 57, 59, 73) (pág. 2, párr. [0012]) que comprende un tampón de HEPES, NaCl, EDTA y Tween 20 (pág. 30, párr [0216]), para tratar una enfermedad o trastorno como el cáncer, una infección viral y una enfermedad autoinmune (pág. 1, párr [0007]). Esta composición puede ser una preparación inyectable intravenosa o subcutánea de una solución isotónica de glucosa y un agente solubilizante como polisorbato 80 (pág. 18, párr [0163]). Las secuencias HCVR/LCVR SEQ ID NO 162/170 (pág. 76 y 78) son equivalentes a las secuencias HCVR/LCVR SEQ ID N°1/2 de la solicitud.

Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación farmacéutica divulgada de D1 consiste en que la composición de la solicitud incluye un tampón de histidina, sacarosa, prolina y un pH de 6.0 ± 0.3 .

El efecto que se logra al incluir un tampón de histidina, sacarosa, prolina y un pH de 6.0 ± 0.3 , es la obtención de formulaciones estables.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener formulaciones estables?

Sin embargo, el incluir un tampón de histidina, sacarosa, prolina y un pH de 6.0 ± 0.3 para obtener formulaciones estables, ya está divulgado en D3 que se refiere a una formulación farmacéutica de un anticuerpo biespecífico anti IL-4/anti IL-13 o un fragmento de unión a antígeno de este, que comprende una cadena pesada con secuencias CDR de SEQ ID NO: 2, 4, 5 y una cadena ligera con secuencias CDR de SEQ ID NO: 1 y 3 (Reiv. 1 a 3), un tampón de histidina (pág. 20, párr. [0134]), del 0.05 a 0.2% (p/v) de polisorbato 80 (Reiv. 20)(Reiv. 37), 5% de sacarosa (Reiv. 26) (Reiv. 37), del 1 al 3% de prolina (Reiv. 33) (Reiv. 37) y un pH de 5 a 8 (párr. [0141]). Las formulaciones de D3 son estables de 2 a 8°C por al menos 36 meses (párr. [0188]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un tampón de histidina, sacarosa, prolina y un pH de 6.0 ± 0.3 de D3 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Además, es oportuno mencionar que en el estado de técnica, ya era conocido que los azúcares como la sacarosa y el manitol son usualmente empleados como estabilizantes de formulaciones de proteínas, los cuales incrementan significativamente la viscosidad de las soluciones cuando los anticuerpos se encuentran a altas concentraciones, de modo que aminoácidos como la prolina, pueden ser utilizados como estabilizantes para incrementar la solubilidad, reducir la agregación, disminuir la viscosidad y mejorar la estabilidad (pág. B, col. 1, párr. 1) ³.

Adicionalmente, D1 menciona que los anticuerpos comprenden secuencias HCVR y LCVR con un 90% de identidad (pág. 2, párr. [0010][0011]).

Las reivindicaciones 2 a 41 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6. 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
D1	US2015203579	1 a 41	Nivel inventivo
D3	US2016075777	1 a 41	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

³Wang, S., Zhang, N., Hu, T., Dai, W., Feng, X., Zhang, X., & Qian, F. (2015). Viscosity-Lowering Effect of Amino Acids and Salts on Highly Concentrated Solutions of Two IgG1 Monoclonal Antibodies. *Molecular Pharmaceutics*, 12(12), 4478–4487. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00643

Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

Argumentos respecto a la claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 48 reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones (...) Las antiguas reivindicaciones 62 a 68 fueron objetadas por carecer de claridad porque caracterizan la formulación por estar contenida en un contenedor, lo cual no es una característica técnica de una composición. En respuesta, quisiera señalar que las actuales reivindicaciones 42 a 48 (antiguas reivindicaciones 62 a 68) se han modificado para que se dirijan a un recipiente que contiene la formulación farmacéutica mencionada (...) Con base en esto, considero respetuosamente que el Capítulo reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486”*

Con relación a lo anterior, esta Oficina encuentra adecuadas la mayoría de las modificaciones realizadas en las reivindicaciones. Sin embargo, aún persisten algunas objeciones, en particular en las reivindicaciones 42 a 48 que caracterizan al recipiente por el hecho de contener la formulación farmacéutica, se aclara que esto no es correcto, dado que estos productos se deben definir en términos de sus dimensiones, materiales constitutivos o características técnicas propias, más no por incluir la composición. Además, estas reivindicaciones tampoco están sustentadas en la solicitud, toda vez que la descripción no menciona como desarrollar o producir los contenedores reivindicados, por lo tanto, se sugiere retirarlas y tener en cuenta los otros requerimientos realizados en el numeral 3.2.

Argumentos respecto a la Descripción

El solicitante indica que *“En la opinión de la Examinadora, la descripción no revela los kits recitados en las antiguas reivindicaciones 69 a 72. En respuesta, si bien los kits se describen en el primer párrafo de la página 11 del Capítulo descriptivo, las antiguas reivindicaciones 69 a 72 se han eliminado en un esfuerzo para promover el trámite de la presente solicitud”*

Esta Oficina está de acuerdo con el solicitante en la eliminación de las reivindicaciones que reclamaban los Kits. Asimismo, se sugiere retirar las reivindicaciones 42 a 48, porque la solicitud tampoco describe o evidencia el desarrollo de alguno de los contenedores reclamados.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante indica que *“D1 describe un anticuerpo anti-PD-1 que tiene sus CDR dentro de las secuencias de HCVR y LCVR actualmente reivindicadas, pero no enseña ni sugiere una formulación farmacéutica líquida estable que contenga tal anticuerpo en combinación con los excipientes reivindicados actualmente. De hecho, algunos excipientes no se mencionan en absoluto en D1, por ejemplo, tampón de histidina, sacarosa, prolina(...)*

Adicionalmente, ni D1 ni D2 enseñan o sugieren una formulación de anticuerpo anti-PD-1 que contenga prolina. (...) la sacarosa se identificó como un estabilizador térmico eficaz de una formulación que contenía el anticuerpo anti-PD-1 descrito, pero también se encontró que aumentaba la viscosidad a un nivel comercialmente inaceptable a concentraciones más altas. Ver, por ejemplo, Capítulo descriptivo, desde Ejemplo 7 hasta



Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

el primer párrafo del Ejemplo 8.

Se investigó otro estabilizador, la prolina, y se encontró que estabiliza las formulaciones de anticuerpos anti-PD-1 tan eficazmente como algunas formulaciones que contienen sacarosa, pero no tan eficazmente como las formulaciones que contienen concentraciones más altas de sacarosa (Descripción, segundo párrafo del Ejemplo 8). Para lograr el mejor equilibrio entre estabilidad y viscosidad, se encontró sorprendentemente que tanto la sacarosa como la prolina deberían incluirse en la formulación (Descripción, primer párrafo, página 49; primer párrafo completo de la página 50):”

Esta Oficina asiste razón al solicitante en que D2 no sugiere la invención, dado que no enseña una formulación que comprenda prolina, no obstante, tras realizar una nueva búsqueda en el estado del arte, se encontró a D3 como nuevo documento relevante para el examen de nivel inventivo, comoquiera que enseña formulaciones de un anticuerpo biespecífico anti IL-4/anti IL-13 con un tampón de histidina (pág. 20, párr. [0134]), del 0.05 a 0.2% (p/v) de polisorbato 80 (Reiv. 20)(Reiv. 37), 5% de sacarosa (Reiv. 26) (Reiv. 37), del 1 al 3% de prolina (Reiv. 33) (Reiv. 37) y un pH de 5 a 8 (párr. [0141]).

Además, aunque D1 no especifica una formulación que comprenda histidina, sacarosa y prolina, este sí sugiere la utilización de azúcares, de buffers, de cosolventes y estabilizantes similares a los de la invención. Así mismo, es de conocimiento general que la sacarosa incrementa significativamente la viscosidad en soluciones que contienen altas concentraciones de anticuerpos, y que aminoácidos como la prolina pueden ser utilizados como estabilizantes para incrementar la solubilidad, reducir la agregación, disminuir la viscosidad y mejorar la estabilidad (pág. B, col. 1, párr. 1)³, en consecuencia, esta Oficina encuentra que una persona con conocimiento técnico en la materia, como parte de sus actividades de rutina, sí podría encontrar sugerencia en D1 y D3 para la obtención de una formulación como la de la invención.

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.



Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011021		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/024032		23 de marzo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/04/2017				x					
Solicitante									
REGENERON 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 41
Palabras clave utilizadas	Pharmaceutical formulation Antibody human programmed death 1 OR anti-PD-1 antibody OR cemiplimab OR REGN28 OR H2M7798N OR H4H7798N SEQ ID No 1, 2, 9, 10, 11 Histidine Polysorbate Sucrose Amino acid OR proline Stable
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61K 39/00, A61K 47/18, A61K 47/26, C07K 16/28
	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)
ISA	WO2012135408	04/10/2012	-	-	A
	WO2016168716	20/10/2016	-	-	A
ISA/Lens	US2015203579	23/07/2015	1 a 41	(Reiv. 57, 59, 73) (pág. 1, párr [0007]) (pág. 2, párr. [0010] [0011] [0012]) (pág. 18, párr [0163]) (pág. 30, párr [0216])	Y
Lens	US20170044259	19/01/2017	-	-	A
	US20120269830	25/10/2012	-	-	A
	US2012/0070379	22/03/2012	-	-	A
	EP 2650367	16/10/2013	-	-	A
Espacenet	CN104245729	24/12/2014	-	-	A
	WO2015048744	02/04/2015	-	-	A
	WO2015112800	30/07/2015	-	-	A
	US20150203580	23/07/2015	-	-	A
Derwent	WO2017019846	02/02/2017	-	-	A



Oficio N° 2284 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

	WO2016022630	11/02/2016	-	-	A
Patbase	US2016176962	23/06/2016	-	-	A
Google Académico	US2016075777	17/03/2016	1 a 41	(Reiv. 1 a 3, 20, 26, 33, 37) (pág. 20, párr. [0134]) (párr. [0188]) (párr. [0141])	Y
	Wang, S. et al, <i>Molecular Pharmaceutics</i>	2015	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Wang, S., Zhang, N., Hu, T., Dai, W., Feng, X., Zhang, X., & Qian, F. (2015). Viscosity-Lowering Effect of Amino Acids and Salts on Highly Concentrated Solutions of Two IgG1 Monoclonal Antibodies. <i>Molecular Pharmaceutics</i> , 12(12), 4478–4487. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00643			
(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: 15/02/2022					