

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

202075  
Bogot3, D.C.,

Abogado  
**GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00017-0000

Fecha: 2009-07-02 15:17:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

|        |            |         |
|--------|------------|---------|
| ASUNTO | Radicaci3n | 03-3095 |
|        | Tr3mite    | 002     |
|        | Evento     | 001     |
|        | Actuaci3n  | 430     |
|        | Oficio     |         |
|        | Folios     | 13      |

7 2 2 9

|                         |                                     |                               |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invenci3n    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| V3a Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| V3a PCT (fase nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                         |                                     | Cap. II                       | <input type="checkbox"/>            |

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| No. Sol. Internacional          | PCT/JP02/09858 |
| Fecha de Presentaci3n Internal. | 25-09-2002     |

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

**Documentos estudiados**

|                          |                                                                                                                                                                     |                                                                    |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <u>Descripci3n:</u>      | Folios: 215 a 357<br>Folios 581 a 694                                                                                                                               | (como se radic3 inicialmente)<br>(modificaci3n).                   |
| <u>Reivindicaciones:</u> | Folios 358 a 395<br>Folios 728 a 736<br>Folios 773 a 791                                                                                                            | (como se radic3 inicialmente)<br>(modificaci3n).<br>(modificaci3n) |
| <u>Dibujos:</u>          | Folios 397 a 427                                                                                                                                                    | (como se radic3 inicialmente)                                      |
| <u>Oposiciones:</u>      | Folios 486 a 499<br>MAPRIMED S.A.                                                                                                                                   |                                                                    |
| <u>Prioridad:</u>        | Folio: 1<br>Fecha: 25-09-2001; pa3s y n3mero: JP 2001-290645.<br>Fecha: 14-11-2001; pa3s y n3mero: JP 2001-348276.<br>Fecha: 27-03-2002; pa3s y n3mero: CA 2379005. |                                                                    |

1.6 Respuesta del solicitante Folios: 792 a 796.

### **Objeto de la invención**

Título de la solicitud: "SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPAZOL DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LA MISMA" (folios 1 y 581).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en una forma mejorada de aripiprazol.

Reivindicaciones 1, 4: Hidrato A de aripiprazol.

Reivindicación 2-3: Proceso para la preparación del hidrato A.

Reivindicaciones 6: Una sustancia medicamentosa de aripiprazol.

Reivindicaciones 5, 7-11; 18, 26-29, 33-41: Los cristales B de aripiprazol.

Reivindicaciones 12 -17: Un proceso para la preparación del cristal B.

Reivindicaciones 19-21, 30-32: Composiciones farmacéuticas que contienen el cristal B.

Reivindicaciones 22-25, 42-47: Un proceso para preparar un producto farmacéutico.

Reivindicaciones 48-51: Los cristales C-F de aripiprazol.

Reivindicaciones 52-55: Un proceso para preparar cristales C-F.

Reivindicación 56, 67-77: Una preparación farmacéutica.

Reivindicaciones 57-66: un proceso para preparar la composición.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de cristales de aripiprazol anhidroso con baja higroscopicidad que faciliten su manipulación y tengan buena biodisponibilidad.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de aripiprazol que posee baja higroscopicidad, una estabilidad mejorada, una solubilidad apropiada y una biodisponibilidad adecuada.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K 31/496.

### **De la solicitud de Patente**

#### **a. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)**

La reivindicación 1 caracteriza el hidrato A de aripiprazol haciendo referencia a la figura 3, estableciendo que el espectro de difracción del hidrato A es sustancialmente igual al de dicha figura. En la caracterización de la reivindicación no se aceptan figuras, el solicitante debe establecer con precisión cuáles son las intensidades de los haces difractados y sus correspondientes valores  $2\theta$ . Adicionalmente, las bandas infrarrojas de absorción del espectro IR de una sustancia tan solo permite establecer posibles radicales que pueda presentar la sustancia, pero en ningún momento permiten caracterizar en forma inequívoca una estructura cristalina. Igualmente el solicitante no puede hacer referencia a la curva endotérmica remitiendo a una figura. La reivindicación debe limitar la materia que se pretende

proteger y debe ser clara y concisa por sí misma, y todas las características técnicas reclamadas deben estar contenidas en la reivindicación.

La expresión "sustancialmente", de las reivindicaciones 1, 9 es ambigua y le resta concisión a la reclamación. Esta expresión debe ser eliminada y el solicitante debe definir claramente la materia reclamada.

Las reivindicaciones 4 y 18 caracterizan un producto por su proceso de preparación. Las características técnicas de un cristal son sus intensidades características y correspondientes valores  $2\theta$  de acuerdo con el espectro de difracción de rayos X, el solicitante debe ajustar esta reivindicación.

La reivindicación 5 reclaman los cristales B anhidrosos de aripiprazol caracterizándolos por el contenido de humedad. La higroscopicidad es una propiedad de una sustancia y no es una forma adecuada para definir un cristal, ya que no permite establecer en forma inequívoca cuál es la materia que se pretende proteger, el tipo de estructura cristalina o fase cristalina. El solicitante debe establecer las intensidades características y los valores  $2\theta$ , que caracterizan el espectro de difracción de rayos X para dicho cristal B y para todos los cristales reclamados en la presente solicitud, valores que deben estar definidos en las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 6, 7, 10, 11, caracterizan una sustancia de aripiprazol por su higroscopicidad, esta es una propiedad de una sustancia y por lo tanto no es aceptado como característica técnica de un producto. Adicionalmente el caracterizar el producto por una propiedad como la higroscopicidad no delimita la materia a proteger ya que cualquier cristal existente o que se determine a futuro que se encuentre dentro de este rango de higroscopicidad estaría dentro del alcance de esta solicitud. El solicitante debe modificar estas reivindicaciones delimitando claramente el alcance de la materia que se pretende proteger.

Las reivindicaciones 8 y 26-29 caracterizan un cristal por un resultado a alcanzar. El solicitante debe ajustar esta reivindicación.

Las reivindicaciones 9 y 48-51 caracterizan un cristal haciendo referencia a una figura de espectro de difracción de rayos X. Este tipo de caracterización no es aceptada el solicitante debe caracterizar su cristal por las intensidades de los haces difractados y sus valores  $2\theta$  correspondientes.

Las reivindicaciones 33- 41 caracterizan un cristal por su uso. Este tipo de caracterización no es aceptada ya que el uso no se considera una característica técnica de un producto.

Las reivindicaciones 67 a 73 y 76 a 77 caracterizan una preparación farmacéutica por su promedio de disolución. Esto se considera un resultado a alcanzar de una formulación que se logra mediante sus componentes y el proceso farmacotécnico utilizado, por lo tanto no es una característica técnica por lo cual el solicitante debe ajustar estas reivindicaciones.

Por lo anterior, las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito de claridad o concisión de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22 Tratado PCT.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31 de Enero de 2003, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

| N° | Documento | Título                                                                                                                     | Fecha de Publicación* |
|----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 |           | The fourth Japan-Korea symposium on separation technology "Study on Crystal Transformation of aripiprazol"                 | 8-10-1996             |
| D2 | EP 367141 | Carbostyryl derivatives                                                                                                    | 09-05-1990            |
| D3 |           | Jose Helman. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental, S.A. paginas1142 y 1165                     | 11-1982               |
| D4 |           | FARMACIA PRACTICA REMINGTON 17ª Edición EDIT. MEDICA PANAMERICANA CAP 76 PREFORMULACION Polimorfismo ( Páginas 1912-1920). | 1987.                 |

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 reclama un hidrato A de aripiprazol que tiene un espectro de difracción de rayos X sustancialmente igual al que aparece en la figura 3 y las bandas de absorción infrarrojas de 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963, y 784 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR (KBr). Una curva endotérmica que se muestra en la figura 1.

El documento D1 enseña un difractograma correspondiente a la figura 3(c) tipo 3 (folio 558 y 575), este documento es aportado por el opositor y de acuerdo con el estudio realizado por Comisión Nacional de Energía Atómica de la Republica de Argentina, el difractograma enseñado por D1 corresponde al polimorfo hidrato A (folio 555). Debido a que el solicitante no especifica las intensidades característica de los haces difractados y los valores correspondientes 2θ, esta oficina hace una comparación de los haces que enseña la figura 3 (folio 399) y el difractograma 3(c) de D1 (folios 558, 575), y encuentra que estos difractogramas presentan marcadas similitudes especialmente en 2θ = 12.5, 15, 22.5, y 25, en consecuencia como el solicitante reclama un cristal que tiene un espectro de rayos X sustancialmente igual al de la figura 3, este cristal ya se había divulgado en D1 ya que los espectros de 3(c) en D1 y de la figura 3 de la presente solicitud son sustancialmente iguales.

La reivindicación 9 reclama los critales de aripiprazol B que tienen un espectro de difracción de polvo de rayos X, el cual es sustancialmente igual al espectro que aparece en la figura 5.

El documento D1 enseña un difractograma correspondiente a la figura 3(a) (folio 556 y 575), este documento es aportado por el opositor y de acuerdo con el estudio realizado por Comisión Nacional de Energía Atómica de la República de Argentina, el difractograma enseñado por la figura 3 (a), tipo 1 del documento 1 corresponde al polimorfo B de la presente solicitud, comparando la transparencia 1 con la figura 5

de ese informe (folio 555). Debido a que el solicitante no especifica las intensidades característica de los haces difractados y los valores correspondientes  $2\theta$ , esta oficina hace una comparación de los haces que enseña la figura 5 de la presente solicitud (folio 401) y el difractograma 3(a) de D1 (folios 548, 556 y 575), y encuentra que estos difractogramas presentan marcadas similitudes especialmente en  $2\theta = 11, 12, 14, 15, 16.5, 19, 20.5, 22$  y  $23$ , en consecuencia como el solicitante reclama un cristal que tiene un espectro de rayos X sustancialmente igual al de la figura 5, este cristal ya se había divulgado en D1 ya que los espectros de 3(a) en D1 y de la figura 5 de la presente solicitud son sustancialmente iguales.

En consecuencia los cristales hidrato A y anhidro B no son nuevos y las reivindicaciones 1, 4-11, 26-29, 33-41

La reivindicación 67 reclama una preparación farmacéutica oral que comprende aripiprazol y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables.

D2 divulga composiciones farmacéuticas que contienen aripiprazol (reivindicación 21). En consecuencia la reivindicación 67 carece de novedad.

#### Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 (Folios 78-81) el cual enseña cristales de la aripiprazol, que es un agente antipsicótico útil en el tratamiento de la esquizofrenia.

La diferencia con D1 es que en esta solicitud el solicitante argumenta que el hidrato A y los cristales B a F presentan menor higroscopicidad.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la forma cristalina reivindicada en comparación con las formas cristalinas del estado de la Técnica más cercano; porque el conocimiento previo (D1) de diversos estados cristalinos de la molécula de aripiprazol, constituye una motivación para investigar cristales adicionales (polimorfos), que conlleven otras configuraciones espaciales con diferentes propiedades físicas tales como variaciones en la higroscopicidad. Adicionalmente, estas formas cristalinas siguen siendo útiles como medicamentos antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia.

El problema técnico objetivo planteado en esta solicitud es la necesidad de una nueva modificación cristalina de aripiprazol, con baja higroscopicidad que faciliten su manipulación y tengan buena biodisponibilidad.

D4 divulga, que la obtención y caracterización de polimorfos es una labor rutinaria en el desarrollo y preformulación de preparados farmacéuticos (pág. 1913 col. 2) en donde la variación por ejemplo del disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y otros parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc, permiten obtener diferentes formas cristalinas de una misma molécula (pág. 1916) con propiedades físicas y fisicoquímicas diferentes que modifican el desempeño de los compuestos (pág. 1913)

Es claro que se pretende protección para un estado cristalino del compuesto aripiprazol con menor higroscopicidad, que se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene conocimiento, de

acuerdo con la materia técnica del documento D1 que ya enseñaba al momento de presentación de la solicitud en estudio la capacidad de cristalizar en diversas formas. En este sentido, no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al develamiento de nuevos estados cristalinos de la molécula, puesto que dichos estados cristalinos no establecen una nueva estructura molecular, sino que corresponden a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos y definida en términos de su patrón de Difracción de Rayos X, espectro IR y su punto de fusión.

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1 y D4) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo aplicar los conocimientos básicos de polimorfismo de D4 a la forma cristalina de la molécula de aripiprazol divulgada en D1 con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada.

Por lo tanto la nueva forma cristalina obtenida es una alternativa a la forma cristalina ya conocida porque esta sigue siendo útil como antipsicótico.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 48-51 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Las composiciones farmacéuticas que contienen las formas cristalinas de las reivindicaciones 19-21, 30-32, 46-47, 56- 67-77, no son inventivas porque el componente que lo caracteriza no es inventivo.

D3 y D4, enseñan métodos de obtención de polimorfos, que se fundamentan en el calentamiento de los cristales para la obtención de nuevas formas (página 1142 de D3 y 1915 de D4), por lo tanto, la obtención de nuevas formas polimórficas mediante calentamiento ya era conocida en el estado de la técnica, así los procesos de las reivindicaciones 2-3, 12-17, 22-25, 42-45, 52-55 y 57-66 carecen de nivel inventivo.

### **Respuesta a los argumentos del solicitante.**

El solicitante argumenta que XRD (fig. 7) del tipo 3 en D1 y XRD (fig. 3) del hidrato de aripiprazol A de la presente invención son diferentes en 15 y 17. Además el DSC del aripiprazol conocido y el del hidrato A de la presente invención son diferentes en las temperaturas endotérmicas de las partes a baja temperatura. El aripiprazol conocido muestra el pico característico de aproximadamente 123°C, mientras que el hidrato de aripiprazol A de la presente invención no muestra dicho picos.

Esta oficina aclara al solicitante que D1 no enseña ninguna figura 7 de XRD, en cuanto a la comparación de los picos para esta oficina no es posible verificar las diferencias que señala el solicitante debido a que la reclamación no divulga las intensidades características de los haces difractados y sus correspondientes valores  $2\theta$  como se espera de una reclamación de polimorfos. Sin embargo D1 divulga la existencia de diferentes formas cristalinas de aripiprazol las cuales pueden obtenerse con metodologías conocidas por el experto en la materia. Además, la presente solicitud posee una oposición donde se objeta la novedad del hidrato de aripiprazol A, y del polimorfo B, dicha oposición enseña documentos y espectros de difracción de rayos X de los compuestos reclamados y de los divulgados por D1, la conclusión del estudio realizada por la Comisión Nacional de energía Atómica de la República de Argentina concluye que el difractograma correspondiente a la figura 3(c), tipo 3 de D1 corresponde al polimorfo hidrato A de la presente solicitud. Esta oficina al comparar la transparencia 3 ampliada (folio 558) proporcionada por el

opositor, con respecto al difractograma de la figura 3 (folio 399) de la presente solicitud encuentra que estos difractogramas presentan marcadas similitudes especialmente en  $2\theta = 12.5, 15, 22.5, \text{ y } 25$ , en consecuencia como el solicitante reclama un cristal que tiene un espectro de rayos X sustancialmente igual al de la figura 3, este cristal ya se había divulgado en D1 ya que los espectros de 3(c) en D1 y de la figura 3 de la presente solicitud son sustancialmente iguales.

Según el solicitante, los inventores de la presente solicitud nunca habrían podido obtener el hidrato de aripiprazol A de acuerdo con el ejemplo de referencia de la presente solicitud. El método de ensayo 3 de Maprimed S.A se describe que fue hecho de acuerdo con el ejemplo de referencia 3 de la presente solicitud, el espectro de rayos X y los datos DSC del mismo deberían coincidir con la figura 7 y la figura 6 de la presente solicitud. Si no coinciden, revela que los datos de Maprimed S.A no fueron obtenidos de acuerdo con el ejemplo de referencia 3. Maprimed S.A. puede haber encontrado un método novedoso para producir el hidrato A de aripiprazol.

Esta oficina establece que el método de ensayo 3 utilizado por Maprimed (folio 493) es claro y establece el uso del solvente etanol:agua (80:20), que divulga la presente solicitud y un secado del sólido a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, al igual como lo describe el ejemplo de referencia 3 de la presente solicitud. Por lo tanto no hay razón para suponer que Maprimed obtuvo el hidrato A de aripiprazol por un método diferente. En cuanto al espectro de rayos X se aclaró arriba que existen similitudes entre la figura 3 (folio 399) y la figura 3(c) de D1 en diversos ángulos  $2\theta$ . Por lo tanto para esta oficina los argumentos expuestos por el solicitante se fundamentan en suposiciones de una modificación del proceso del ejemplo de referencia 3. Así, D1 ya había dado a conocer el hidrato A de aripiprazol.

El solicitante argumenta que cuando se requieren partículas pequeñas (de menos de  $50\text{ }\mu\text{m}$ ) para la preparación de aripiprazol, se requiere moler esta sustancia. Sin embargo, cuando se muele una masa de aripiprazol anhidroso o cristales anhidrosos B de partículas grandes se presenta un problema en la producción industrial de partículas pequeñas de cristales de aripiprazol anhidroso B, debido a que los agentes en la fresa se pegan entre sí. De otra parte cuando se calienta el hidrato de aripiprazol A de la presente invención se pueden obtener cristales anhidrosos B de partícula pequeña en alto rendimiento con buena operabilidad y al mismo tiempo evitar que se peguen los productos de fresado. Además, los cristales de aripiprazol anhidroso B son útiles como materia prima para una preparación de aripiprazol superior en estabilidad. Estas ventajas no se revelan ni sugieren en D3.

Esta oficina no encuentra relevantes los argumentos del solicitante ya que el uso farmacotécnico que se le da a los cristales de aripiprazol no le otorgan novedad a los mismos ni nivel inventivo al método mediante el cual se obtiene dicho cristal. Como ya se discutió en la evaluación de nivel inventivo D3 y D4 divulgan métodos de obtención de polimorfos entre los que se encuentran el poner la sustancia bajo condiciones de temperatura que correspondan al intervalo de estabilidad de la forma deseada. El que una sustancia no se pegue a la fresa durante la manufactura es una propiedad de la sustancia y esto no le otorga nivel inventivo al proceso de elaboración del cristal.

El solicitante argumenta que la propiedad de higroscopicidad baja es una propiedad

significativa que afecta la eficacia del fármaco. El hidrato de aripiprazol tiene un problema tal como una tasa de disolución deficiente si se compara con cristales anhidrosos. Se prevee que el hidrato de aripiprazol es absorbido en el cuerpo de forma deficiente y esto afecta la eficacia del fármaco.

Esta oficina encuentra que los argumentos expuestos por el solicitante contravienen lo reclamado en la presente solicitud, ya que afirma que el hidrato de aripiprazol presenta problemas de disolución y posee una deficiente absorción, sin embargo uno de los compuestos reclamados en la presente solicitud corresponde a un hidrato denominado "A", que de acuerdo a lo anterior no tendría ninguna ventaja frente a lo conocido en el estado de la técnica ya que tendría deficiencias en disolución. Igualmente la afirmación de la deficiente absorción que afecta la eficacia del fármaco es una suposición del solicitante que no posee ningún soporte técnico; del mismo modo la tasa de disolución es una propiedad física de un producto que se determina mediante procedimientos rutinarios conocidos por el experto en la materia, establecer que una sustancia tiene una mejor tasa de disolución que otra no le otorga novedad ni nivel inventivo a dicho compuesto ya que es una característica intrínseca del mismo.

Esta oficina ratifica la falta de nivel inventivo de las formas cristalinas que se pretenden proteger en la presente solicitud ya que estas no corresponden a una nueva composición de materia, sino simplemente a un ordenamiento o configuración tridimensional en el estado sólido de una molécula ya conocida previamente en el estado de la técnica. Estas formas cristalinas hidrato A, y cristales B a F, solo corresponden a una nueva presentación o configuración a nivel tridimensional de la molécula aripiprazol, molécula conocida en el estado de la técnica. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que la presente forma cristalina no ofrece ventajas fármaco terapéuticas o biológicas respecto al aripiprazol ya conocido, es decir, las nuevas formas cristalinas objeto de la presente invención no modifican ó aumentan la actividad como agente antipsicótico. El fenómeno del poliformismo es ampliamente conocido en las ciencias farmacéuticas, ya que al parecer todos los materiales (orgánicos e inorgánicos) existen en varias formas polimórficas, por tanto, el conocimiento previo diversos estados cristalinos de la molécula de aripiprazol, constituye una motivación para investigar de cristales adicionales (polimorfos), que conlleven al descubrimiento de configuraciones espaciales con otras propiedades. Se aclara al solicitante que la exigencia de Nivel Inventivo, presupone que la invención represente un salto cualitativo en relación con la técnica existente y además de ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, en un marco de diseño racional de cristales, el inventor planearía la configuración espacial final del cristal, esto es, el ordenamiento tridimensional de las moléculas, por el contrario, en la obtención de una forma cristalina como la de la presente solicitud, el investigador no controla ni es consciente del resultado final, sino que simplemente dispone diferentes condiciones del medio, esperando que el compuesto cristalice en una forma adecuada y ventajosa frente a las formas cristalinas anteriormente caracterizadas. Por lo tanto la generación de formas cristalinas no es resultado de una actividad creativa como lo cual es requisito para una invención.

En conclusión el objeto de la solicitud a la luz de los documentos reseñados por este Despacho y por los aportados por el solicitante no cumple con los requisitos de patentabilidad.

**Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N°                                                                                                               | Reivindicaciones afectadas              | Requisito que afecta    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| D1 | The fourth Japan-Korea symposium on separation technology "Study on Crystal Transformation of aripiprazol"                 | 1, 4-11, 26-29, 33-41                   | <b>Novedad</b>          |
|    |                                                                                                                            | 48-51 56-77                             | <b>Nivel inventivo.</b> |
| D2 | EP 367141                                                                                                                  | 67                                      | <b>Novedad</b>          |
| D3 | Jose Helman.<br>Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental, S.A.<br>paginas1142 y 1165               | 2-3, 12-17, 22-25, 42-45, 52-55 y 57-66 | <b>Nivel inventivo.</b> |
| D4 | FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON 17ª Edición EDIT. MEDICA PANAMERICANA CAP 76 PREFORMULACION Polimorfismo ( Páginas 1912-1920). | 1-77                                    | <b>Nivel inventivo.</b> |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 03 JUL. 2009

|                                     |                                                |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b><br>No. 1907 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202075 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|