

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60342

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-085919

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 11 de julio de 2011, con el N° 11-085919-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Merck Patent GmbH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL DE CLORHIDRATO DE 3-(1-{3-[5-(1-METIL-PIPERIDIN-4-ILMETOXI)-PIRIMIDIN-2-IL]-BENCIL}-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIDAZIN-3-IL)-BENZONITRILLO Y SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2009/008684 del 4 de diciembre de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 640 del 15 de marzo de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9651, notificado por fijación en lista el 4 de junio de 2013, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-085919-00006-0000 del 30 de agosto de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 6 que remplace(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 6, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60342

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-085919

El problema técnico consiste en identificar formas polimórficas de la sal clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo. Para resolver este problema técnico se presentan solvatos de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de Enero de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2009/007074	"Pyrimidinyl Pyridazinone Derivatives"	15/01/2009
D2	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON. Vol. 2. 17ª Edición, Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (Págs.1912- 1920,1922- 1923).	76. Preformulación Polimorfismo Formación de sales.	1987

El documento D1¹ divulga derivados de pirimidinil piridazinona, específicamente el compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo denominado "A257" (Pág. 35, renglones 60 – 72).

Por su parte, el documento D2 enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras (Págs. 1912-1920, 1922-1923).

¹URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090115&CC=WO&NR=2009007074A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090115&CC=WO&NR=2009007074A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60342
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-085919

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, la modificación cristalina reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “El clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato en su modificación cristalina NF6...” (Ver página 11 del radicado N° 11-085919-00006-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
La forma cristalina NF6 del compuesto clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato.	Divulga el compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, el cual puede estar en forma de sal clorhidrato monohidrato “A7” (Págs. 48 y 49)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.
Que tiene un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de ángulos 2θ, que presenta los siguientes picos 5.0, 8.0, 8.4, 9.4, 10.1, 13.5, 15.2, 16.8, 18.2, 19.5, 19.8, 20.3, 21.9, 24.3, 25.4, 25.8, 26.8, 27.2, 27.8, 28.6.	No lo divulga	Divulga las técnicas de caracterización de las estructuras cristalinas, entre las que se encuentran la difracción de rayos X como una metodología convencional (pág. 2226 a 2228)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office²) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

2 <http://medical.wesrch.com/page-summary-pdf-ME1XXFXMHJWL-R-patenting-polymorphs-in-europe-4>
Página 3 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60342

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-085919

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que divulga la sal clorhidrato del compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo monohidrato (Pág. 49) y enseña que a partir de dicho compuesto o su sal se pueden desarrollar composiciones farmacéuticas útiles como inhibidores de tirosina cinasa (resumen).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La solicitud se diferencia de D1 en que la forma cristalina NF6 de la sal clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato reivindicada, exhibe un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: 5.0, 8.0, 8.4, 9.4, 10.1, 13.5, 15.2, 16.8, 18.2, 19.5, 19.8, 20.3, 21.9, 24.3, 25.4, 25.8, 26.8, 27.2, 27.8, 28.6. en 2 θ ; mientras que en la anterioridad no se especifica dicho patrón.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina no se puede determinar, debido a que la solicitud carece de información que permita establecerlo.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener una forma cristalina alternativa de la sal clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo divulgada en D1.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción, las figuras 28 a 33 representan respectivamente el espectro de difracción de rayos X, el espectro FT-IR, el espectro FT-Raman, el DCSC, el TGA y la Isoterma de absorción de vapor de agua de la forma cristalina NF6 del clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato objeto de la presente solicitud, que si bien no se encuentran divulgados en el estado de la técnica, dicha información es simplemente una manera de caracterización del cristal y no permite establecer que se haya resuelto algún problema mediante esta estructura cristalina, o que la misma posea un efecto sorprendente o inesperado en relación con el compuesto ya conocido.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60342

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-085919

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de la nueva forma cristalina NF6 del compuesto clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhídrido de la actual solicitud, con relación al compuesto divulgado en D1.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Pág. 227, primera columna, primer párrafo).

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de una molécula (Pág. 227 dos columnas) y además da a conocer que existen métodos por medio de los cuales es posible obtener dichas formas cristalinas en cantidades mayores (Pág. 227 último párrafo). También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, el cual divulga el compuesto clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo monohidrato, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Pág. 228). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la sal había sido divulgada con anterioridad; es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada fisicoquímicamente mediante la técnicas anteriormente descritas, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina NF6 del compuesto clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhídrido

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60342

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-085919

reclamado, con respecto a sal ya conocida con anterioridad, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado una mejora en sus propiedades. Por lo cual el cristal reclamado y el proceso de las reivindicaciones 1 a 6 no son inventivos.

Con respecto al requerimiento por falta de nivel inventivo la solicitante argumenta que *"El problema técnico a ser resuelto por la presente solicitud, es proveer modificaciones cristalinas [...] las cuales poseen propiedades fisicoquímicas mejoradas en comparación con las modificaciones cristalinas H2, ya divulgadas en el Estado de la Técnica."* Agraga la solicitante que *"...efectivamente en el Capítulo Descriptivo de la solicitud original no se proporciona información experimental que demuestre las mejoras de las propiedades fisicoquímicas de dicha modificación el comparación con la modificación cristalina H2. Sin embargo, el solicitante ha llevado a cabo pruebas de solubilidad utilizando modificaciones cristalinas H2 ya conocidas y las modificaciones cristalinas novedosas NF6. Los resultados de dichas pruebas de solubilidad se presentan en la tabla que se proporciona a continuación..."*. Concluye la solicitante con respecto a los resultados presentados que: *"En consecuencia, la modificación cristalina NF6 del clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo de acuerdo a lo establecido en la Reivindicación 01 (modificada) proporciona un compuesto de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en una forma que es dramáticamente más soluble que la modificación H2 ya previamente conocida, por lo que ésta mejora en la solubilidad es claramente una ventaja para las aplicaciones farmacéuticas."*

En respuesta a los argumentos presentados por la solicitante esta Superintendencia ha revisado los resultados de solubilidad comparativos incluidos en la presente respuesta y se permite aclarar compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo monohidrato en forma cristalina era conocido en D1 (Pág. 49), adicionalmente la referencia D2 establece que existen procedimientos con los cuales el preformulador (persona del oficio medianamente en la materia) puede preparar los polimorfos de un mismo compuesto (en este caso aplicable al compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo monohidrato) para luego caracterizarlos por métodos convencionales como tal como el patrón de difracción de rayos X y posteriormente determinar el desempeño de cada uno de los polimorfos obtenidos en relación con propiedades tales como una menor solubilidad, lo cual es considerado como un trabajo de rutina dentro del ámbito farmacéutico. En consecuencia, la tabla de solubilidad presentada por el solicitante corresponde tan solo a la determinación de una de las propiedades físicas que se ve afectada de manera normal por el cambio en la estructura cristalina, tal y como lo divulga la literatura, pero que de ninguna forma se constituye en evidencia de un efecto técnico sorprendente o inesperado, toda vez que la molécula 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo monohidrato ya se había divulgado en D1 y la actividad de este tipo de compuestos como agentes

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60342

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-085919

inhibidores de tirocina cinasa es ampliamente conocida. Por lo tanto, es válido decir que la presente solicitud carece de nivel inventivo ya que se refiere a la obtención de un polimorfo mediante un procedimiento básico del conocimiento común (por ej. recristalización) y su caracterización, que cualquier persona versada en la materia estaría en la capacidad de desarrollar sin la necesidad de dedicar esfuerzos considerables, sino aplicando simplemente los conocimientos básicos que el estado de la técnica ha establecido.

Con respecto al procedimiento de obtención del cristal la solicitante indica que *"...la modificación cristalina NF6 puede ser obtenida a través del proceso de acuerdo a lo establecido en la Reivindicación 06 (modificada), es decir dispersando el clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como base libre en un solvente adecuado, preferiblemente acetona, añadiendo ácido clorhídrico y luego precipitando el clorhidrato así formado. Por el contrario, los experimentos de cristalización de la sal de hidrocloreuro aislada de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo no guían a la modificación cristalina NF6. En otras palabras, la modificación cristalina NF6 no puede ser obtenida por la re-cristalización estándar del clorhidrato a partir de un solvente adecuado."*

Al respecto, esta Superintendencia desea aclarar que contrario a los argumentos expuestos por la sociedad solicitante el procedimiento reivindicado sí es evidente frente a lo previamente divulgado en el estado de la técnica, toda vez que obedece a una simple aplicación de tecnología conocida en el ámbito de la formación de cristales como lo es el proceso de recristalización. Se pone de manifiesto a la solicitante que la persona del oficio con base en sus conocimientos puede variar condiciones de cristalización como presión, temperatura, solventes etc... de manera aleatoria lo que permite obtener diferentes formas cristalinas de las cuales selecciona la forma cristalina deseada del compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo monohidrato, mediante pruebas de ensayo -error (en este caso la que sea menos mas soluble) sin que esto represente una actividad inventiva. Igualmente, se le ratifica al solicitante que tal como se ha demostrado en los puntos anteriores, los documentos citados son válidos para desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud y se puede establecer que el objeto reivindicado es obvio ya que la solución al problema técnico planteado se deriva de manera evidente del estado de la técnica, a la falta de un efecto técnico inesperado.

En consecuencia, esta Superintendencia encuentra que el estado de la técnica en su conjunto compuesto por D1 y D2 proporciona indicaciones suficientes que inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física adicional del compuesto clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, para lograr un sólido con propiedades diferentes pero predecibles, que no poseen ventaja alguna, con fundamento en el estado de la técnica, según el análisis de nivel inventivo expuesto arriba. Por lo cual, la presente invención es obvia y adolece de nivel inventivo,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 60342

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-085919

siendo simplemente estructuras cristalinas sólidas alternativas.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

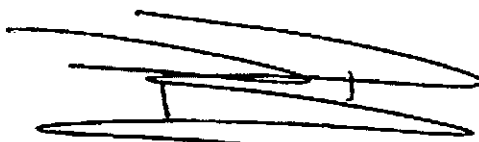
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL DE CLORHIDRATO DE 3-(1-{3-[5-(1-METIL-PIPERIDIN-4-ILMETOXI)-PIRIMIDIN-2-IL]-BENCIL}-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIDAZIN-3-IL)-BENZONITRILLO Y SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Merck Patent GmbH, entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella(s) procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 17 Oct 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
DARIO CÁRDENAS NAVAS
infopi@cardenasycardenas.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓