

550
/

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ I. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107810- -00014-0000

Fecha: 2008-05-09 16:55:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Ref: Expediente No. 03.107.810

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMA CRISTALINA VII DE LA
SAL DE CALCIO DEL ACIDO[R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)- β , δ -
DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO) CARBONIL]-1H-
PIRROL-1-HEPTANOICO(2:1)."

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 16778, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No 468,
DE FECHA 28 DE DICIEMBRE DE 2007.
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. El Examinador argumenta que el documento: WO97/03959 (D1) afecta el nivel inventivo de la invención reivindicada, que se refiere a la Forma VII de atorvastatina. En particular, el Examinador establece que el documento D1 reveló previamente las formas I, II y IV de atorvastatina, y que aún cuando la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud difiere en su patrón de rayos X de aquellas divulgadas en D1, dichas diferencias estructurales aparentemente no le confieren un efecto sorprendente, puesto que ésta continúa siendo útil como agente hipocolesterolémico.

Adicionalmente, el Examinador anota que el problema técnico que se busca solucionar con la presente invención, que es proveer una forma de atorvastatina con propiedades fisicoquímicas mejoradas, ya había sido solucionado previamente por el documento D1 y la forma cristalina de la presente invención constituye una mera alternativa a las formas cristalinas conocidas en tanto que no presenta un mejor efecto farmacológico.

551 2

El Examinador también argumenta que una persona versada en la materia con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas; aplicaría técnicas de cristalización y re-cristalización propias de la actividad investigativa en el campo químico, para encontrar el polimorfo de interés. Adicionalmente, el Examinador considera que la técnica de difracción por rayos X (DRX) es una técnica analítica conocida, que permite describir las propiedades de un sólido particular, más propiamente, la organización en el espacio de una molécula previamente conocida (atorvastatina).

De acuerdo con lo anterior, el Examinador concluye que la forma cristalina reclamada en la presente solicitud no es inventiva a la luz de D1 y de los conocimientos de una persona medianamente versada en la técnica.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que nada en el arte previo citado (D1), sugiere a la persona medianamente versada en la materia que la atorvastatina podría existir en formas polimórficas adicionales a las Formas I, II, III y IV, en particular, la Forma VII de la presente solicitud, caracterizada por los valores 2θ del patrón de difracción de rayos X especificados en la Reivindicación 1. Por otra parte, D1 en ningún momento anticipa o siquiera sugiere que la Forma VII reclamada y pueda presentar propiedades ventajosas tales como una mejor friabilidad, solubilidad y estabilidad. A lo sumo, la información contenida en D1 serviría a una persona medianamente versada en la materia solamente como invitación a intentar el uso de herramientas conocidas en el arte para investigar, sin garantía alguna de éxito, la existencia de formas cristalinas adicionales de atorvastatina que podrían presentar propiedades ventajosas y mejoradas. No es posible predecir, a partir de las enseñanzas de D1, que la forma cristalina VII de la presente invención existiría, y menos aún, qué propiedades exhibiría.

El carácter novedoso e inventivo de la forma cristalina VII de atorvastatina de la presente invención yace en el hecho de que, (i) es imposible para una persona medianamente versada en el arte, determinar, *a priori*, la existencia de polimorfos específicos para un compuesto dado; (ii) es imposible saber, a priori, si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal; (iii) es imposible predecir el acercamiento experimental para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza del disolvente(s), la cantidad de disolvente(s), la pureza del disolvente, etc.; (iv) si el cristal llega a producirse eficientemente, no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos, como tampoco es posible predecir cuales serán sus propiedades específicas.

527

Adicionalmente, no hay un método conocido que permita predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales; igualmente es virtualmente imposible anticipar con aceptable grado de certeza cuál será su estructura tridimensional, cuáles sus propiedades fisicoquímicas (tales como tasa de disolución, higroscopicidad, solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, etc.) y cuál será su actividad biológica. Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación de solo una de sus formas (Forma I de D1), pues solamente con la invención de la presente solicitud se logró la obtención de la Forma VII reivindicada, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo; de hecho, la presente solicitud describe las características estructurales de la Forma VII (evidentes en su patrón de DRX) así como sus propiedades ventajosas de estabilidad, solubilidad y grado de friabilidad mejorados.

Por otra parte, el Manual Andino de Patentes establece que el análisis objetivo de nivel inventivo, debe enfocarse a determinar “si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto, existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la reivindicación”¹. El mismo documento especifica que las invenciones en el campo químico son consideradas inventivas cuando el compuesto presenta una estructura inesperada (no predecible para la persona medianamente versada en la materia) y cuando la invención presenta un efecto sorprendente e inesperado. En ese sentido además del hecho que la estructura de un cristal no puede predecirse, la Forma VII de atorvastatina presenta ventajas considerables, que constituyen a todas luces indicios de nivel inventivo.

El nivel inventivo de la presente invención se entendería mejor si la SIC enfoca su atención en la comprensión del problema superado y la solución suministrada en ese momento por el solicitante, y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ya ha sido resuelto. Tal como lo enseña el Manual Andino de Patentes² y lo aplica rutinariamente la Oficina Europea de Patentes, incluso para la evaluación del nivel inventivo de solicitudes que reclaman polimorfos,³ la aproximación problema-solución permite realizar un reconocimiento objetivo del cumplimiento o incumplimiento del requisito de nivel inventivo en solicitudes de patente.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). OMPI. ISBN 9978-43-855-6. 2004. Sección 10.2.1.

² Ibidem ref.1.

³ Dr. Sofia Papatoma. Patenting polymorphs at the European Patent Office. Barcelona, June 2006. (http://www.pcb.ub.es/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papatoma_polymorphs.pdf)

553
H

La aproximación problema-solución se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y se realiza de acuerdo a la siguiente metodología:

i) Determinación del arte previo más cercano. En el presente caso, claramente el arte previo más cercano corresponde a la patente WO97/03959 (D1) que revela las formas I, II y IV de atorvastatina.

ii) Determinación de las características técnicas que son diferentes al arte previo más cercano. En el presente caso, las diferencias técnicas de la materia reivindicada están dadas precisamente por la estructura misma del cristal, que es el elemento diferenciador de la Forma cristalina I revelada por D1 y de la que se derivan sus propiedades. Esta diferencia técnica, su estructura cristalina, se estableció claramente en el patrón de difracción de rayos-X incluido en la Reivindicación 1.

iii) Identificación del problema técnico a solucionar. En el presente caso, el problema técnico es la obtención de una nueva forma física de atorvastatina con características diferentes y mejoradas.

iv) Verificar si el problema técnico definido se resolvió con la invención reclamada y si dicha solución resultaría obvia para una persona medianamente versada en la materia. La presente invención provee la Forma cristalina VII de atorvastatina que presenta estabilidad, solubilidad y friabilidad mejoradas respecto del arte previo. Para su obtención fue necesaria la intervención de la actividad inventiva del solicitante, puesto que D1 no proporciona indicaciones directas que hubieran conducido a la persona medianamente versada en el arte a emplear justamente la mezcla de cosolventes y los parámetros de reacción específicos que permitieran obtener la Forma VII aquí reivindicada.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente solución, éste se reconoce claramente ya que cualquier persona medianamente versada en el arte aceptaría que el material reivindicado resulta ventajoso sobre lo revelado en el estado de la técnica, arte previo que por lo demás, no brindó indicación alguna de la posibilidad de cómo preparar o cómo obtener la Forma VII de atorvastatina.

2. En cuanto a mis argumentos presentados en respuesta al primer examen de fondo, el Examinador establece que:

554
S

a- i) Los estudios de estabilidad de la forma cristalina VII fueron efectuados realizando la comparación entre la forma reivindicada y la atorvastatina amorfa y no frente a la forma cristalina del arte previo. Adicionalmente, el Examinador anota que D1 menciona que la Forma I es más estable que la forma amorfa y que la acetona podía ser usada como cosolvente en la obtención de la Forma cristalina I.

ii) Respecto a lo anterior, me permito resaltar el hecho que la Forma cristalina VII reclamada en la presente solicitud, exhibe una estabilidad química comparable a aquella de la Forma I, lo que ciertamente representa una ventaja, en tanto que las formas no cristalinas de la atorvastatina en general, no son químicamente estables. El hecho de presentar una alternativa a la Forma I con buenas propiedades de estabilidad química, (lo que se traduce en una mayor vida de anaquel y tiempos de expiración extendidos) asociada a otras ventajas, como por ejemplo una mejor friabilidad, y obtención mediante un sistema cosolvente acetona/agua de menor toxicidad, constituye un verdadero aporte al estado de la técnica.

Por otra parte, si bien es cierto que D1 menciona que cuando el material de partida es atorvastatina amorfa o una combinación de atorvastatina con la Forma cristalina I, la forma cristalina puede ser obtenida resuspendiendo el sólido en agua que comprende hasta el 40% de un cosolvente tal como acetona, ninguno de los ejemplos incluidos en D1 usan sistemas de agua/acetona. En este sentido, no se puede asegurar que D1 provee motivación suficiente para que una persona medianamente versada en la materia emplee el sistema cosolvente utilizado en la presente invención con una expectativa razonable de éxito, cuando todos los ejemplos presentados en dicho documento muestran un sistema cosolvente metanol/agua.

Adicionalmente, el hecho que pudiera existir una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para obtener formas cristalinas de la sal del compuesto de interés, no convierte en obvio o evidente el resultado positivo obtenido (es decir, la Forma VII de la invención). Si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención. En muchos casos, así como en la presente solicitud, lo que es "obvio intentar" es la variación de todos los parámetros de un proceso dado o el ensayar cada una de muchas posibles alternativas, hasta encontrar un resultado prometedor. Sin embargo, en este caso, el estado de la técnica no proveía indicación de cuáles parámetros eran críticos, y no brindaba orientación sobre cuáles, de las muchas elecciones, posibles sería exitosa.

b- i) El Examinador indica que la propiedad del contenido de moles de agua en el cristal ya había sido revelado en D1, puesto que la Forma I puede contener entre 1-8 moles de agua.

SSS 8

ii) En relación a la anterior observación, me permito anotar que el hecho que la forma VII presente una menor cantidad de moles de agua en su matriz cristalina, representa claramente una ventaja farmacotécnica y farmacológica en tanto que la misma cantidad (en peso) de atorvastatina, contendrá más moléculas del principio activo que posteriormente se harán disponibles en su sitio de acción (mayor potencia).

c- i) El examinador argumenta que el menor índice de fractura de 0.09 de la Forma VII, comparado con 0.84 para la Forma Cristalina I, no es significativo, puesto que ambas formas son útiles en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas.

ii) Si bien es conocido que los índices de fractura de las Formas I y VI permiten su formulación en formas farmacéuticas sólidas, el Examinador no puede ignorar que un índice de fractura inferior, como el de la Forma VII (0.09), es preferible y ventajoso para las operaciones de manufactura.

d- i) El Examinador anota que la solubilidad de un compuesto dado no cambia dependiendo de su forma sólida, sino que lo que cambia es la velocidad de disolución.

ii) Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador y llamo su atención al documento de la FDA titulado "Scientific Considerations of Polymorphism in Pharmaceutical Solids: Abbreviated New Drug Applications"⁴, donde se establece claramente que "es conocido que las características del estado sólido de los fármacos ejercen una influencia importante en el parámetro de solubilidad". Polimorfos de un fármaco pueden presentar solubilidad aparente en agua, y velocidad de disolución diferentes, cuando dichas diferencias son suficientemente grandes la biodisponibilidad se altera y por lo tanto resulta difícil formular un medicamento bioequivalente cuando se emplea un polimorfo diferente.

e- i) El Examinador establece que no existe nivel inventivo en la develación de una nueva forma cristalina de una molécula, puesto que el polimorfo no representa una nueva estructura molecular, más bien el estado cristalino es una propiedad inherente de los compuestos.

ii) Contrario a lo que afirma el Examinador, los polimorfos no corresponden a un simple descubrimiento de una nueva forma de una sustancia conocida; los polimorfos reivindicados en la presente solicitud son nuevos productos y su forma cristalina no es una propiedad inherente de la molécula, de ser así, solcito a ese Despacho indicar cómo a partir de la

⁴ http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3900B1_04_Polymorphism.htm

556
X

molécula de atorvastatina es posible inferir específicamente la Forma VII reivindicada. Por el contrario, la intervención humana y la investigación creativa fue necesaria y un elemento fundamental en el desarrollo de la forma cristalina reivindicada. De hecho, los aunque los métodos de investigación para obtener formas cristalinas son bien conocidos en arte, estos métodos son lentos, poco eficientes y solo permiten el reconocimiento de una mínima fracción de los posibles cristales de un compuesto dado,⁵ por lo que la experticia y creatividad del inventor son una condición obligatoria para obtener cristales con las propiedades deseadas.

Adicionalmente, para fundamentar adecuadamente una objeción sobre nivel inventivo, de conformidad con la carga que le compete, el Examinador debe citar referencias concretas con indicaciones específicas que permitan, a una persona medianamente versada en el arte, deducir de manera obvia la solución al problema planteado, es decir, la invención. No es suficiente alegar que la polimorfo no representa una nueva entidad molecular y que una persona versada podría llegar a la invención, puesto que, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones porque éstas siempre serían vistas como logros que podían obtenerse a partir del estado de la técnica. Por el contrario, como lo ha reconocido el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, nada se inventa de la nada.⁶ Una vez más, la SIC parece desatender la jurisprudencia establecida por el El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, que en relación con el nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente **“...aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”⁷

En el presente caso, no basta con citar la simple existencia del compuesto de interés, aún en formas polimórficas específicas. Para fundamentar adecuadamente una objeción sobre nivel inventivo, de conformidad con la carga que le compete, el Examinador debe citar referencias concretas con indicaciones específicas que permitan, a una persona medianamente versada en el arte, deducir de manera obvia la solución al problema planteado, es decir, la invención (específicamente la Forma VII reivindicada).

⁵ Sherry L. Morissette, et. Al., “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”. Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275– 300.

⁶ Proceso 21-IP-2000, página 8, líneas 3 a 10.

⁷ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

55
8

iii) Adicionalmente, debo resaltar el hecho que ese mismo Despacho se pronunció en general a favor de la patentabilidad de formas polimórficas de un compuesto, en respuesta a una Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho contra la resolución No 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio. De nuevo, en la citada respuesta a la acción de nulidad, queda claro que “no es posible considerar ni obvio ni evidente encontrar los parámetros adecuados... para obtener un polimorfo cristalino” (mi subrayado)⁸, puesto que éstos deben ser escogidos racional o empíricamente dentro de una gran diversidad de factores, más aun cuando no existen antecedentes en el estado de la técnica que sugieran el método a seguir, como bien ocurre en el presente caso y se demostró en el análisis referente al nivel inventivo, “puesto que la verdadera dificultad relacionada con el polilimorfismo consiste en asegurar un método de preparación reproducible de un polimorfo específico y el prevenir su transformación espontánea a una forma indeseable, puesto que variaciones mínimas en las condiciones de preparación pueden conducir a la obtención de una forma que no es la más estable o a una que no es la necesaria o deseada” (mi subrayado).⁹ Es más, en su concepto, ese Despacho reconoce que “aunque algunos compuestos pueden formar polimorfos, no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuáles compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas” (mi subrayado y negrilla).¹⁰ Por último, ese despacho igualmente estableció que “en relación con solicitudes de patente que traten de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, queda claro que su justificación de su protección radica principalmente en la creatividad y racionalidad aplicada para la disposición de las condiciones específicas (el procedimiento) que permita la producción del compuesto cristalino que se diferencia inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica” (mi subrayado)¹¹, lo que visiblemente es el caso de la presente invención.

Así las cosas, y de acuerdo con las posición sostenida por ese Despacho en referencia a la protección de formas polimórficas, y siendo que la forma física aquí reclamada posee el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, solicito a ese despacho conceda la patente solicitada para las formas cristalinas de la presente invención.

⁸ Ver página 5, líneas 38 y 39 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5 de memorial del 03 de octubre de 2006).

⁹ Ver página 3, líneas 18 a 22 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5 de memorial del 03 de octubre de 2006).

¹⁰ Ver página 6, líneas 7 a 9 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5 de memorial del 03 de octubre de 2006).

¹¹ Ver página 6, líneas 35 a 40 de la respuesta a una Acción de Nulidad y Reestablecimiento del Derecho contra la resolución No. 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (anexo 5 de memorial del 03 de octubre de 2006).

550
A

3. Para terminar, deseo reiterar que en relación con la invención de la presente solicitud, ésta ha sido otorgado el privilegio de patente en diversas jurisdicciones a lo largo del mundo entero:

País	No. Patente	Fecha de Concesión
ARIPO	AP1571	10-02-2006
Armenia	5317	30-12-2004
Australia	2002258092	04-10-2007
Azerbaiyán	5317	30-12-2004
Bangladesh	1003813	25-06-2004
Belarus	5317	30-12-2004
Benin	12636	24-12-2004
Burkina Faso	12636	24-12-2004
Camerún	12636	24-12-2004
Canadá	15 solicitudes (una por cada forma polimórfica)	14 concedidas
República centro africana	12636	24-12-2004
Chad	12636	24-12-2004
Congo	12636	24-12-2004
Guinea Ecuatorial	12636	24-12-2004
Eurasia	5317	30-12-2004
Gambia	AP1571	10-02-2006
Georgia	P3546	10-06-2005
Ghana	AP1571	10-02-2006
Guatemala	4884/179/18	10-09-2004
Guinea	12636	24-12-2004
Guinea-Bissau	12636	24-12-2004
Honduras	4.314	15-07-2003
Costa de Marfil	12636	24-12-2004
Japón	3965155	01-06-2007
Kazakhstan	5317	30-12-2004
Kenia	AP1571	10-02-2006
Corea del Sur	609371	28-07-2006
Kirgistan	5317	30-12-2004

559
10

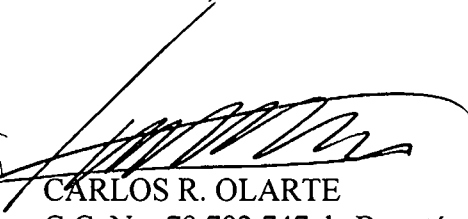
Líbano	6501	20-06-2002
Lesotho	AP1571	10-02-2006
Malawi	AP1571	10-02-2006
Malasia	MY122907	31-05-2006
Mali	12636	24-12-2004
Malta	1732	30-09-2003
Mauritania	12636	24-12-2004
México	237264	26-05-2006
Moldavia	5317	30-12-2004
Mongolia	2449	30-11-2004
Mozambique	AP1571	10-02-2006
Nueva Zelanda	529557	08-09-2005
Nigeria	12636	24-12-2004
OAPI	12636	24-12-2004
Panamá	85495	17-02-2004
Federación Rusa	5317	30-12-2004
Senegal	12636	24-12-2004
Sierra Leona	AP1571	10-02-2006
Singapur	100581	27-01-2006
Sur África	2003/8731	26-01-2005
Sudan	AP1571	10-02-2006
Suazilandia	AP1571	10-02-2006
Tajikistan	5317	30-12-2004
Tanzania	AP1571	10-02-2006
Togo	12636	24-12-2004
Trinidad y Tobago	TT/P/2005/0041	10-08-2005
Turkmenistán	5317	30-12-2004
Uganda	AP1571	10-02-2006
Ucrania	74075	17-10-2005
Estados Unidos	6605729/7144915	12-08- 2003/05-12- 2006
Uzbekistán	IAP02781	13-06-2005
Zambia	AP1571	10-02-2006
Zimbabwe	AP1571	10-02-2006

De nuevo, si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹²

De nuevo, aunque patentes otorgadas en otras jurisdicciones no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos que se evalúan alrededor del mundo bajo estándares similares.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda con la concesión de la única reivindicación pendiente en la presente solicitud de patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

¹² Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

Remington 2 FARMACIA

17ª edición

EDITORIAL MEDICA
panamericana

JUNÍN 831 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SAO PAULO

Título del original en inglés
Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed.
© 1983, The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
Traducción de la 17ª edición de 1977 por
Mark Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1986 2ª edición, 1987 3ª edición, 1988 4ª edición, 1989 5ª edición, 1990 6ª edición, 1991 7ª edición, 1992 8ª edición, 1993 9ª edición, 1994 10ª edición, 1995 11ª edición, 1996 12ª edición, 1997 13ª edición, 1998 14ª edición, 1999 15ª edición, 2000 16ª edición, 2001 17ª edición, 2002

Traducción de
EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA S.A.
efectuado por el
Dr. MAURO MANUEL MARINO
y la Dra. ROSA MARÍA BARCELONA DE GUERREIRO
Superintendente a cargo del
Dr. RAÚL ALBERTO PORTA
Profesor adjunto interino de la Cátedra
de Farmacología III de la
Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad Nacional
de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XXI, NF XV y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la
Comisión de Farmacopea de los Estados Unidos.
La Comisión no se hace responsable por ninguna copia impresa al por alguna deficiencia (falta o incorrecta) que pueda derivarse del
extracto de partes del contenido original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.
Nota: Este texto no cuenta con el equivalente a la edición de la United States Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Formulary (NF),
ni debe ser considerado como tal. Es un texto que refleja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales contenidos en la
USP o de la NF y este libro, cuando se publica, cambia o actualiza de los datos y sus representaciones aquí presentadas o cuando
y el propósito de las comparaciones (falsas).

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)
950-06-1846-X (Tomo 2)
950-06-3019-3 (Obras completas)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no podrá ser reproducida ni archivada en sistemas recuperables,
ni transmitida en ninguna forma o por cualquier medio,
electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones,
grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1983 EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA S.A.
Avenida 831, 1º piso - Buenos Aires
Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de julio de 1983
en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
San José 831, Buenos Aires

D3

561

VIII

Preparados farmacéuticos y su elaboración

ROBERT E. KING

1912 PREPARADO FARMACÉUTICO Y SU ELABORACIÓN

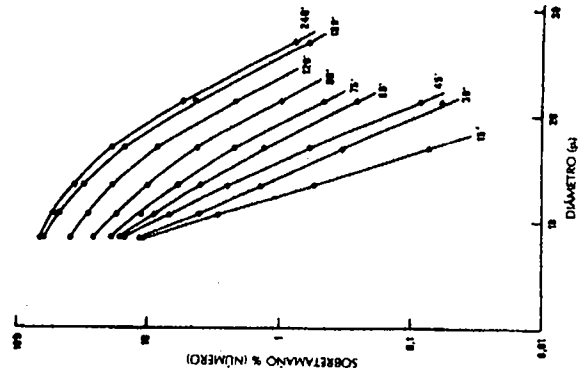


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga suprimida.

(Véase exp. 37 sobre absorción, acción y destino de las drogas)

Conociendo el efecto de partícula y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1 a 3 y en el intestino delgado 5 a 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorben más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán más pronto en el intestino. Pero existen excepciones porque algunas drogas básicas son capaces de penetrar y/o se venían mucho en todo el tracto gastrointestinal, aunque siempre desplazan una buena biopotencialidad a pesar de esto.

Polimorfismo

El polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma

puede ser de distinta forma en los polimorfos pero esto no es necesario. Los polimorfos pueden ser idénticos o diferentes en la forma de la molécula, en la disposición de los átomos, en la conformación, en la orientación, en la disposición de los enlaces y en la disposición de los enlaces. Los polimorfos pueden ser idénticos o diferentes en la forma de la molécula, en la disposición de los átomos, en la conformación, en la orientación, en la disposición de los enlaces y en la disposición de los enlaces.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polimorfos son idénticos si tienen la misma estructura cristalina pero diferentes en el estado líquido o de vapor. Dos polimorfos diferentes son idénticos si tienen la misma estructura cristalina pero diferentes en el estado líquido o de vapor. Dos polimorfos diferentes son idénticos si tienen la misma estructura cristalina pero diferentes en el estado líquido o de vapor. Dos polimorfos diferentes son idénticos si tienen la misma estructura cristalina pero diferentes en el estado líquido o de vapor.

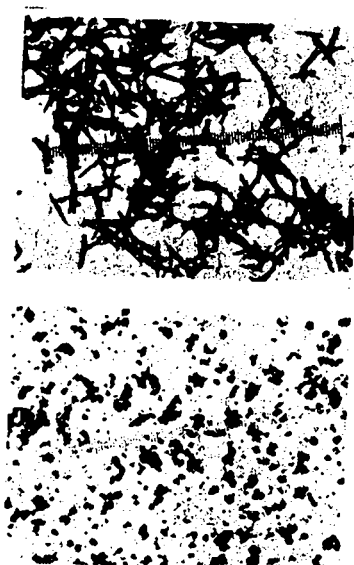


Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una Azo.

El compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbonato, que se cristaliza en el sistema cúbico, tetraédrico y en el trigonal, o el trióxido de arsénico, que cristaliza en el sistema trigonal y en el hexagonal, las distintas polimorfías de un compuesto, o las formas cristalinas de un compuesto, son las distintas formas en las que un compuesto puede existir en el estado sólido. Estas formas, que se denominan formas alotrópicas, dimórficas, trimórficas, etc., dependen de las condiciones de presión, temperatura y tiempo, y pueden ser inducidas por diversos factores, como la velocidad de enfriamiento, la presencia de impurezas, la irradiación, etc.

[illegible]

FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL

914 PREPARADO FARMACÉUTICO Y SU ELABORACIÓN

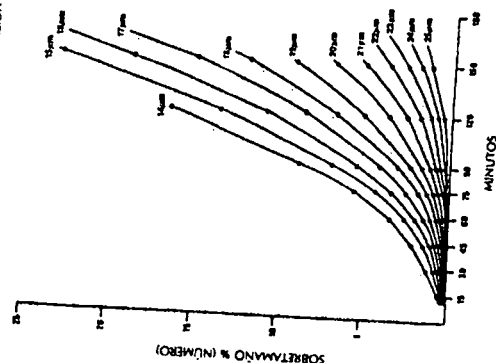


Fig. 76-5. Cambio en el momento activo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

caliente y observarse si ocurre una transformación evidente durante el calentamiento.

c) Sublimarse una pequeña cantidad del compuesto y proporcionar una transformación entre el sublimando y la muestra original marcando ambos en una gota de acetato saturado de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble.

forma inextinguible más sólida. Este proceso proseguirá hasta que la forma susceptible se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no polimerizan, tan puede deberse pero la que no ocurrir. Si ambas formas son idénticas, no pasa nada.

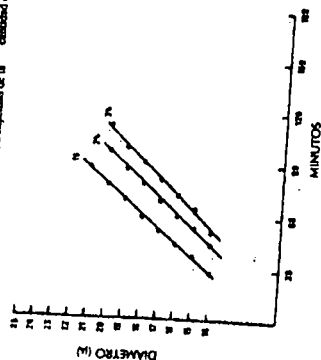


Fig. 76-4. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensiones de agua.

del compuesto. Alíquot de la solución se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Una vez que se ha establecido que ocurre polimerización, se preparan las muestras para el análisis. Se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

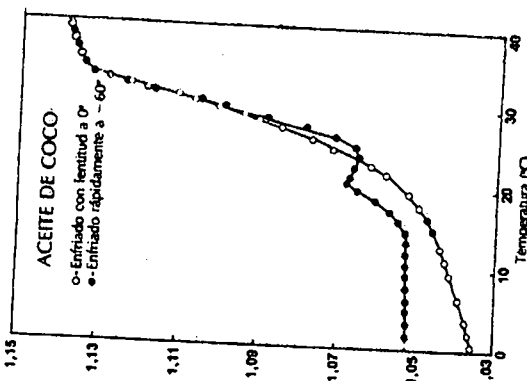


Fig. 36-2. Curvas de densidad vs temperatura para aceite de coco (recién) enfriado con lentitud y con rapidez.

PREPARADO FARMACÉUTICO Y SU ELABORACIÓN

Los polímeros producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidad variable. Cada trazado del patrón de difracción de rayos X es una huella dactiloscópica. Este patrón de difracción de rayos X se utiliza para identificar el compuesto. El patrón de difracción de rayos X se compara con el patrón de difracción de rayos X de la muestra original. El porcentaje de coincidencia se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de coincidencia} = \frac{\text{Número de picos coincidentes}}{\text{Número total de picos}} \times 100$. El porcentaje de coincidencia debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

Los polímeros se preparan de la siguiente manera: se toman porciones de 0.5 g. de la muestra y se añaden 5 ml. de un disolvente adecuado. El disolvente utilizado es el que se define en el apartado correspondiente. El compuesto se disuelve en el disolvente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene el residuo. Este residuo se pesa y se compara con el peso de la muestra original. El porcentaje de recuperación se calcula como sigue: $\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{Peso de residuo}}{\text{Peso de muestra}} \times 100$. El porcentaje de recuperación debe ser mayor que 90%.

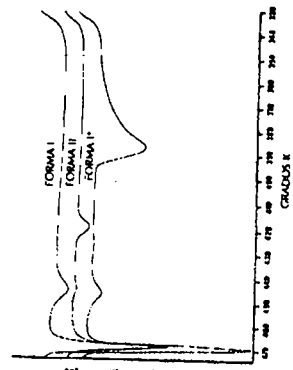


Fig. 36-3. Termogramas para las formas I, II y III de S.M.A.F. 30097.

563

Cuadro 76-1. Valores termodinámicos coligativos para los polímeros A, B, C del polímero de clorofenol

Polímero	Temperatura de fusión, °C		Temperatura de ebullición, °C	Temperatura de ebullición, °C	Temperatura de ebullición, °C
	Real	Teórica	Real	Teórica	Real
A	118	118	178	178	178
B	118	118	178	178	178
C	118	118	178	178	178

Calculado para la conversión al polímero A.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_s - C_i)$$

donde A es el área de superficie del sólido en vías de disolución, D el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, y el volumen del disolvente, A el espesor de la capa de difusión y C_s y C_i las concentraciones del soluto a saturación y en el momento i, respectivamente. La ecuación se reduce a:

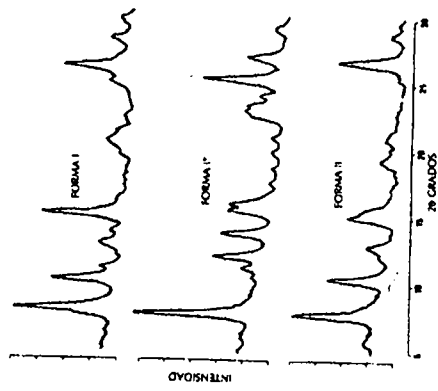
$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s$$

para las condiciones experimentales donde C_s > C_i. Siendo D una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, no depende de la forma en estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A, y h se mantengan constantes para una polidispersidad. Entonces la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s y la solubilidad de saturación y las diferencias en las solubilidades se pueden relacionar con sus energías libres. Se ha determinado la solubilidad y el comportamiento de disolución de varios polímeros del polímero de clorofenol. En las figuras 76-13 y 76-14 se muestran los datos obtenidos a varias temperaturas. Del comportamiento de disolución se desprende que los

valores mínimos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se podrían calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma metastable a la estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación resultante permite calcular los calores de solución para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consignan en el cuadro 76-1.

A temperatura y presión constantes se pueden calcular las diferencias de energía libre entre los polímeros por:

Fig. 76-9. Derivadas de las formas X de las formas I, D¹ y II de SKAF 30097.



disolventes discriminativo. La figura 76-11 ilustra los datos de solubilidad para dos polímeros de un derivado del indol en una disolución similar en el medio empleado, pero el polímero de disolución más discriminativo aparece en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados para el derivado del indol se llegó a la conclusión de que se está disolviendo y se la está extrayendo así.

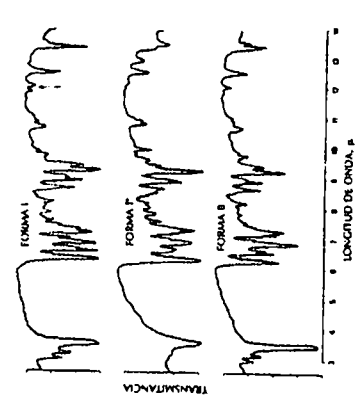


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, D¹ y II de SKAF 30097.

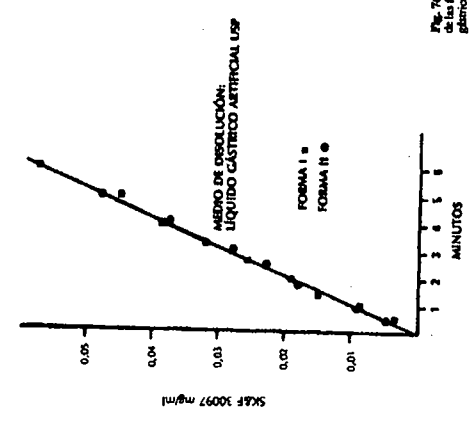


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SKAF 30097 en líquido gástrico artificial.

PREFORMULACIÓN 1919

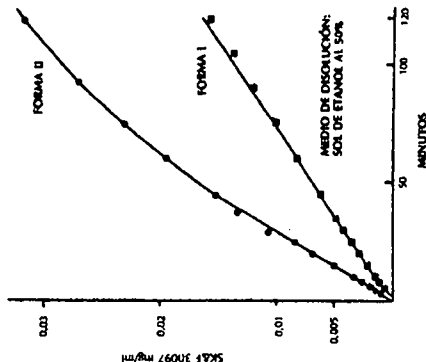


Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SKAP 30097 en solución de etanol al 50%.

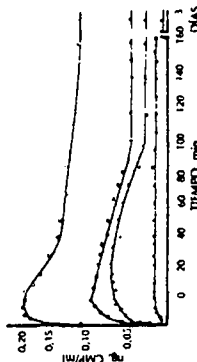


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polímero C de palmitato de clorhidrato en alcohol isopropílico al 55% y agua a 30, 20, 15 y 10°C. Clave: 30°, ○; 20°, △; 15°, □; 10°, ◇.

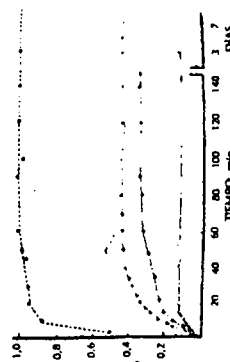


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polímeros A y B de palmitato de clorhidrato en alcohol isopropílico al 55% y agua a 30 y 20°C. Clave: Polímero A, 30°, ○; 20°, △; polímero B, 30°, ◇; 20°, □.

1920 PREPARADO FARMACÉUTICO Y SU ELABORACIÓN

$$\Delta G_1 = RT \ln \frac{C_1}{C_2} \text{ Polímero A}$$

Para cualquier relación a la solubilidad C_1 de las formas poliméricas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_1 . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polímeros. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones restando el calor de solución obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma inestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polímeros se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_1 = \frac{\Delta H_1 - \Delta G_1}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_1 es igual a cero y la entropía se puede calcular dividiendo el término de la energía libre en la ecuación precedente.

Las relaciones termodinámicas que se basan de contar se basan en la presunción de que se cumple la Ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite que el preformulador elija de manera más racional la forma polimérica más energética de la droga que se investiga para estudios farmacológicos adicionales y también tenga una estimación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera independiente las formas poliméricas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El conocimiento de las características de las drogas, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respectivamente, farmacológicas inadecuadas y mala estabilidad química, son problemas típicos que se ponen de manifiesto después.

Solubilidad

Al trabajar con drogas nuevas es de extraordinaria importancia conocer algo acerca de sus características

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, por lo que deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para asociar una respuesta terapéutica. Si una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml en la gama de pH fisiológico (1 a 7) puede plantearse un problema de biodisponibilidad y hay que emprender estudios de preformulación para resolver el problema. La solubilidad de equilibrio de la droga se debe determinar en un disolvente o sistema disolvente que no surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un frasco ampolla con el disolvente. Se agita el frasco a temperatura constante y se determina periódicamente la cantidad de droga analizando el líquido sobrenadante. No se alcanza el equilibrio hasta que por lo menos dos muestras sucesivas arrojan el mismo resultado. La experiencia con determinaciones de la solubilidad indicará que se puede alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (mas 24 horas). Las determinaciones de solubilidad se pueden hacer a varias temperaturas porque los productos resultantes de la droga en última instancia estarán sujetos a las mismas variaciones térmicas.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, hay que tomar medidas para mejorar su solubilidad. El enfoque que se adopte será el producto que se desea preparar de la droga y del tipo de producto que se desea preparar con ella. Si la droga es ácida o básica, su solubilidad puede ser influida por el pH. Mediante la aplicación de la ley de acción de masas se puede prever con bastante exactitud la solubilidad de las drogas que son ácidos o bases débiles en función del pH empleado. Las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles:

$$\text{Ácido débil} \quad S_1 = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{Base débil} \quad S_1 = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_b} \right)$$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1.2 pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-

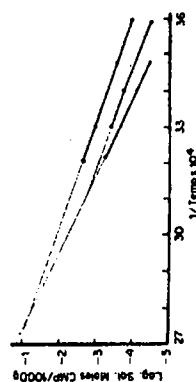


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C de palmitato de clorhidrato. Clave: Polímero A —●—; B —○—; C —△—.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

202075

Bogotá, D.C.,

Abogado

CARLOS R. OLARTE

ASUNTO

Radicación

03107810

Trámite

002

Evento

001

Actuación

430

Oficio

Nº 4 4 6 9

Folios

016

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☐

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/IB02/01796

Fecha de Presentación Internal.

21 de Mayo de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 76 a 156 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios : 157 a 161 (como se radicó inicialmente)
Folio : 538 (Modificado).

Dibujos: Folios: 164 a 197 (como se radicó inicialmente)

Oposiciones: Folios: 206 a 324 Procaps.
Folios: 325 a 435 Tecnoquímicas S.A y Lafrancol S.A.

Prioridad: Folio 2 (29 de Junio de 2001, US, 60/302049).

Respuesta del solicitante: Folios: 530 a 537 primera respuesta.
Folios: 550 a 560 Segunda respuesta.

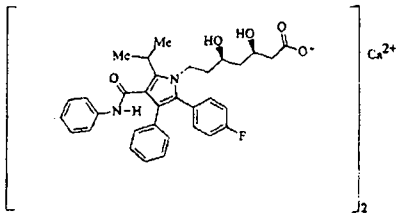
Objeto de la invención

- Título de la solicitud: FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL DE CALCIO DEL ÁCIDO [R-(R*, R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-β, δ-DIHIDROXI-5-(1-

METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO (2:1).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en nuevas formas cristalinas de la sal hemicálcica del ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, o un hidrato de las mismas.

Reivindicación 1 : Forma cristalina de atorvastatina (VII) o un hidrato de la misma caracterizada por su patrón de difracción de rayos X en polvo.



Fórmula molecular de la atorvastatina

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas de atorvastatina, que garanticen una mejor estabilidad química con una vida media aumentada y fecha de caducidad posterior , que se puedan preparar en solventes menos tóxicos, una mejor propiedad para el tableteo y tengan menos contenido de agua

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina de atorvastatina, denominada forma VII o un hidrato de la misma, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen.

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 29 de Junio de 2001, 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:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9703959	Crystalline [R-(R*,R*)]- 2-(4-fluorophenyl)-Beta,Delta-Dihydroxy -5-(1-Methylethyl)-3-Phenyl-4-[(Phenylamino)Carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt (atorvastatin).	6 de Febrero de 1997.
D3	FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912- 1920).	76. Preformulación Polimorfismo.	1987.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se aclara que para el presente análisis de patentabilidad el término: sal hemiacálica del ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico hace referencia a la ATORVASTATINA CÁLCICA.

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 forma cristalina I (Folios 445-490) el cual enseña formas cristalinas de la atorvastatina forma I, II y IV, que es útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico, que son más estables que la atorvastatina cálcica amorfa, utiliza solventes para su preparación como metanol, etanol, isopropanol y acetona (folio 467, líneas 19-28) y tiene un contenido de agua de 1 a 8 moles de agua (folio 466 líneas 6-7).

La solicitud se diferencia con D1 en que en la forma cristalina de la atorvastatina cálcica o un hidrato de la misma, presentan un patrón de difracción de rayos X diferente (valores 2Φ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$).

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 **esta forma cristalina sigue siendo útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico**.

El problema técnico objetivo planteado en esta solicitud es la necesidad de una nueva modificación cristalina alternativa de la atorvastatina cálcica.

D3 (Folios 561-566) 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 entre otras. También enseña que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteo, e interacción con los componentes de la formulación (Folio 563, página 1913 ambas columnas), y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Folio 564, página 1915 columna de la izquierda).

El estado cristalino de la molécula de atorvastatina cálcica, que aunque puede ser nuevo, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con el documento D1. D1 ya enseñaba al momento de presentación de la solicitud en estudio las diversas propiedades del núcleo estructural y su capacidad de cristalizar. En este sentido, no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al nuevo estado cristalino de la molécula, puesto que dicho estado cristalino no designa una nueva estructura molecular, sino deriva de la naturaleza de los mismos y se define en términos de su patrón de Difracción de Rayos X.

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su aplicar los conocimientos básicos de polimorfismo de D3 a la atorvastatina cálcica (de la cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de cristalizar en diferentes hábitos según D1) y adicionalmente aplicando las técnicas de cristalización y recristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio ¹ por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones , con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura , velocidad de enfriamiento , agitación, presión , evaporación etc... , con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada

por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante expone los siguientes argumentos en cuanto al nivel inventivo de la solicitud:

- D1 en ningún momento sugiere o anticipa que la forma cristalina VII puede presentar propiedades tales como una mejor friabilidad , solubilidad y estabilidad. D1 serviría para una persona medianamente versada en la materia solamente como invitación a intentar el uso de herramientas conocidas en el arte para investigar sin ninguna garantía de éxito, la existencia de formas cristalinas adicionales de atorvastatina que podían presentar propiedades ventajosas o mejoradas. D1 no sugiere que la forma cristalina VII de la presente invención existiría y menos aún que propiedades exhibiría.
- El carácter novedoso e inventivo de la forma cristalina VII radica en que es imposible predecir a priori 1) la existencia de polimorfos específicos para un compuesto dado 2) si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal 3) es imposible predecir el acercamiento experimental para obtener de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura , la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza, cantidad y pureza del disolvente 4) si el cristal llegara a producirse eficientemente no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos o sus propiedades específicas.
- No hay un método para predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales y es imposible anticipar cual su estructura tridimensional, cuales son sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica
- El nivel inventivo de la presente invención se entendería mejor si la SIC enfoca su atención en la comprensión del problema ya superado y la solución suministrada en ese momento por el solicitante, y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ya ha sido resuelto.

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

- En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente solución, éste reconoce claramente ya que cualquier persona medianamente versada en el arte aceptaría que el material reivindicado resulta ventajoso sobre lo revelado en el estado de la técnica, arte previo que por lo demás no brindó indicación alguna de la posibilidad de cómo preparar o cómo obtener la Forma VII de atorvastatina.

En respuesta a los argumentos expuestos por el solicitante en cuanto al nivel inventivo este Despacho encuentra lo siguiente:

- Si bien es cierto que D1 no sugiere la forma VII cristalina, si evidencia que la molécula de atorvastatina presenta el fenómeno de polimorfismo. El solicitante no ha tenido en cuenta que este Despacho dentro de su examen de fondo ha referenciado el documento en pie de página denominado:

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. pág 1139 a 1143, como un documento en el cual se demuestra que el polimorfismo y la obtención de cristales son ampliamente conocidos y un trabajo rutinario.

- Sin embargo para efectos del presente examen de fondo se anexo el documento (D3) el cual es importante dentro del análisis de patentabilidad de la actual solicitud. Este en conjunto con el documento D1 demuestra que:

- 1) D1 enseña que la molécula de atorvastatina tiene la propiedad de cristalizar en diferentes hábitos cristalinos
- 2) D3 enseña que el desarrollo de polimorfos de cualquier compuesto es una tarea importante dentro de la preformulación de preparados farmacéuticos y que se investiga como rutina la cantidad de polimorfos que pueden existir de una molécula, el grado relativo de estabilidad, las solubilidades, los métodos de preparación de cada uno de ellos entre otros, lo que permite al experto en la materia adecuar cada forma cristalina a la forma posológica de interés o a las propiedades que necesita.

Con base en lo anterior y teniendo en cuenta que las enseñanzas de D1 y D3 en conjunto afectan el nivel inventivo de la actual solicitud concluimos lo siguiente:

- a) No existe ningún carácter inesperado de la invención, puesto que ya vimos que de los polimorfos, es de conocimiento común y elemental en el ámbito de la química que los compuestos orgánicos en estado sólido presentan polimorfismo, dicho fenómeno se da, de manera espontánea, por el mero hecho de cambiarle el solvente para precristalizarlo. Se da espontáneamente por ser una tendencia natural de las sustancias orgánicas a cristalizarse en diferentes agrupaciones moleculares o estados cristalinos, por ser una habilidad intrínseca de las sustancias. Las diferentes agrupaciones o estados cristalinos de las sustancias tienen exactamente las mismas propiedades en los estados líquido y gaseoso, solamente en estado sólido, difieren sus propiedades morfológicas. Además Un compuesto puede producir cristales con diferente morfología (hábitos cristalinos), sin cambiar la estructura cristalina, debido al crecimiento cristalino en las diferentes direcciones. Además no existen reglas que permitan predecir cual tipo de polimorfos producirá una sustancia, ya que ese fenómeno es aleatorio, porque depende de la presión, temperatura, el solvente en el que se realiza la recristalización y la velocidad de cristalización. Entonces lo que se hace es precristalizar, las sustancias en diferentes solventes puros o en mezclas de acuerdo con la polaridad de la sustancia que se desee precristalizar y

posteriormente, medirle alguna de sus propiedades, tales como difracción de rayos X o cualquier otra propiedad que no se haya sido reportada para argumentar la novedad, pero en realidad la sustancia es la misma no ha cambiado, y además los cristales no son los que tienen el efecto farmacológico, son única y exclusivamente las moléculas individuales las que llegan a los receptores.

b) El hecho de haber superado un prejuicio de los expertos en la materia; aquí no se ha superado ningún prejuicio solo se basa la novedad en un reporte de difracción de rayos X, cuya diferencia en reporte con "otras formas de agrupación cristalina" puede deberse por ejemplo a impurezas.

c) -El hecho de haber superado dificultades técnicas reales; el obtener hábitos cristalinos no es una dificultad técnica real para el presente caso, puesto que se conocía que la atorvastatina tiene polimorfismo y que los compuestos orgánicos en estado sólido presentan polimorfismo, dicho fenómeno se da, de manera espontánea, por el mero hecho de cambiarle el solvente, cambiarle la velocidad de evaporación del solvente para precristalizarlo. Se da espontáneamente por ser una tendencia natural de las sustancias orgánicas a cristalizarse en diferentes agrupaciones moleculares o estados cristalinos, por ser una habilidad intrínseca de las sustancias; por lo tanto ninguna dificultad técnica real se supera.

d)- La originalidad de la solución, que se aparta del camino trillado y abre una vía nueva; no se observa la originalidad de la solución para obtener un hábito cristalino de una sustancia orgánica, es el camino común y normalmente usado para obtener una forma cristalina diferente, sin abrir una vía diferente o alterna.

e)-El hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente, y aún insatisfecha, en este caso lo que se observa es que no se soluciona en realidad ninguna necesidad, ya que primero solamente se presenta una forma de agrupación cristalina que posee un reporte de difracción de rayos X no reportado donde la actividad farmacológica sigue siendo la misma y segundo es conocido en el estado del arte que al obtenerse formas cristales diferentes de una misma molécula se pueden variar parámetros como el punto de fusión, grado higroscópico, solubilidad, densidad, dureza, estabilidad etc... Por lo tanto el desarrollo de formas polimórficas de un compuesto para mejorar sus propiedades fisicoquímicas es un problema ya resuelto en el estado del arte.

Por lo tanto objeto de la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad en cuanto a su nivel inventivo.

El solicitante expone los siguientes argumentos en cuanto a la repuesta del primer examen de fondo.

- a) La forma cristalina VII reclamada en la presente solicitud, exhibe una estabilidad química comparable con la forma I, lo cual representa una ventaja, en tanto que las formas no cristalinas de la atorvastatina en general, no son químicamente estables. El hecho de presentar una alternativa a la forma I con buenas propiedades de estabilidad química asociada a otras ventajas, como por ejemplo una mejor friabilidad y obtención mediante un sistema cosolvente acetona/agua de menor toxicidad, constituye un verdadero aporte al estado de la técnica.
- b) D1 en ninguno de sus ejemplos usan sistemas agua/acetona. Todos los ejemplos muestran un sistema cosolvente/metanol.

- c) El estado de la técnica no proveía indicación de cuáles eran parámetros críticos, y no brindaba orientación sobre cuales, de las muchas elecciones posibles era exitosa.
- d) El hecho de que la forma VII presente una menor cantidad de moles de agua en su matriz cristalina representa una ventaja farmacotécnica y farmacológica en tanto que la misma cantidad en peso de atorvastatina, contendrá más moléculas del principio activo que posteriormente se harán disponibles en su sitio de acción (mayor potencia).
- e) No se puede ignorar que un índice de fractura inferior como el de la forma VII es preferible y ventajosa en las operaciones de manufactura.
- f) Los polimorfos no corresponden a un simple descubrimiento de nueva forma de una sustancia conocida. Los polimorfos reivindicados en la presente solicitud son nuevos productos y su forma cristalina no es una propiedad inherente a la molécula. La intervención humana y la investigación creativa fue necesaria y un elemento fundamental en el desarrollo de la forma cristalina reivindicada.
- g) Se deben citar referencias concretas con indicaciones específicas que permitan a una persona medianamente versada en la materia, deducir de manera obvia la solución al problema planteado (forma cristalina VII).
- h) -La invención de la solicitud ha sido concedida en otros países.

En respuesta a los argumentos expuestos por el solicitante en cuanto la respuesta del examen de fondo este Despacho encuentra lo siguiente:

- En cuanto a los puntos a) , b) y e) podemos decir que la materia reivindicada en la presente solicitud no ostenta el nivel inventivo necesario que demuestre un avance inesperado sobre el estado de la técnica, basado en el hecho que las ventajas atribuidas a la Forma VII de atorvastatina tales como mayor estabilidad química no resultan sorprendentes para una persona medianamente versada en la ciencia farmacéutica, ya que es bien sabido, en general, cuando para un compuesto dado se ha identificado al menos una forma de cristalización, puede decirse que dicha forma cristalina tiene menor energía libre que la configuración amorfa, por lo que entonces ésta forma cristalina resulta ser más estable y así mismo ocurre en la comparación de la energía libre entre diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, aquella que presente menor energía libre, corresponde a la configuración espacial más estable. Las demás ventajas como obtener una forma cristalina con una mejor friabilidad (un índice de fractura inferior) por ejemplo, se conoce en el estado de la técnica (D3) como una consecuencia lógica de la obtención de polimorfos la mejora o diferencias de las propiedades fisicoquímicas entre ellos. Por último que su obtención pueda realizarse en un sistema cosolvente acetona/agua podemos decir primero que los solventes utilizados para el proceso de obtención de la forma cristalina VII, son solventes normalmente empleados desde hace varios años en cualquier laboratorio de química orgánica y segundo la selección o escogencia de un solvente o mezclas de solventes para disolver un determinado sólido no puede ser considerado como algo novedoso o que represente una actividad inventiva. Además a pesar de que el solicitante enuncia que los ejemplos en D1 no describen de manera específica este sistema cosolvente , dentro de la descripción de dicho documento si se divulga manera clara e inequívoca que la forma cristalina I puede ser obtenida (folio 467, líneas 19-27) por medio de un sistema cosolvente acetona/agua solo que en diferentes proporciones. Se le recuerda al solicitante que los ejemplos permiten divulgar de una manera más clara el alcance de la invención, más no son limitantes para esta.

- Para el punto c) primero D3 establece los lineamientos básicos que una persona experta en la materia debe tener en cuenta en el estudio del polimorfismo como tarea rutinaria. El mismo documento divulga que "una vez determinado que una molécula presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes y lo que se hace es "establecer" las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas". Es cierto que el establecimiento de dichas condiciones requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica; sin embargo la especificación y control de factores como la pureza del solvente, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química¹. Ahora si es bien cierto que no se podría brindar orientación sobre cuales, de las muchas elecciones posibles de formas cristalinas era exitosa, cabe la pena resaltar que según el documento D3, entre los parámetros que el preformulador debe investigar como rutina, se encuentran determinar la cantidad de polimorfos que existen de un compuesto y posteriormente determinarles sus características fisicoquímicas. En este caso el investigador no controla ni es consciente del resultado final, sino que simplemente dispone diferentes condiciones del medio, esperando que el compuesto -sal cálcica de atorvastatina- cristalice en una forma adecuada y ventajosa frente a las formas cristalinas anteriormente caracterizadas.
- Para el punto d) cabe la pena resaltar que la anterioridad D1, ya divulgaba que la forma cristalina I podía tener de 1-8 moles de agua (Ver folio 466, líneas 6-7). Es decir que ya se podían obtener formas cristalinas de atorvastatina con un contenido de agua de 1.5 moles como la que se pretende reclamar como una ventaja técnica en la actual solicitud. Además se le recalca al solicitante que según el estado del arte la variación de propiedades fisicoquímicas en diferentes polimorfos son resultados esperados. En cuanto a que dicha forma cristalina tenga más o menos contenido de agua se le informa nuevamente al solicitante que esta no define su potencia. La potencia se relaciona con la cantidad o dosis administrada y la acción que produce, por lo que se considera que hay más potencia cuando menor sea la dosis administrada para conseguir la misma acción.
- Para el punto f) este despacho difiere en la apreciación del solicitante ya que si vemos detenidamente la definición de Polimorfismo según el documento D3 "es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino". Es decir que dicha capacidad de cristalizar es una propiedad inherente a las moléculas del compuesto en sí, derivada de su naturaleza fisicoquímica y termodinámica que dirigirá su respuesta frente al ambiente al que es expuesto y posterior configuración cristalina. Por lo tanto es válido decir que la presente solicitud carece de nivel inventivo ya que la obtención de polimorfos mediante un procedimiento básico de recristalización, para cualquier persona versada en la materia estaría en la capacidad de desarrollar y aplicar, sin la necesidad de dedicar esfuerzos considerables, sino aplicar simplemente los conocimientos básicos que el estado de la técnica ha establecido.

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

En relación a que dicha forma cristalina se defina como un nuevo producto cabe la pena aclarar que la forma cristalina VII -objeto de la invención-, solo corresponde a una nueva presentación o configuración a nivel tridimensional de la molécula atorvastatina la cual es conocida ampliamente en el estado de la técnica. Se debe tener en cuenta que la forma cristalina VII no ofrece ventajas fármaco terapéuticas o biológicas respecto de la atorvastatina cristalina previamente divulgada, ya que no modifica ó aumenta la actividad como agente antihipercolesterolemia.

- En cuanto al punto g) con los documentos citados en el presente examen de fondo y con los argumentos expuestos anteriormente queda perfectamente establecido la falta de nivel inventivo de la actual solicitud.
- Y por último en cuanto al punto h) se le recuerda al solicitante que el análisis de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, en consideración a sus antecedentes y a la legislación vigente en el momento y lugar en el que se efectúe. Por lo cual el hecho de que el análisis de patentabilidad realizado por otra oficina o país le determine novedad y nivel inventivo no determina que el análisis de patentabilidad en otro se asuma como propio, ya que cada país es autónomo a efectos del examen de patentabilidad de una invención que se someta a su jurisdicción.

Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO970395	1	Nivel inventivo
D3	FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912- 1920).	1	Nivel inventivo

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
17 ABR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 628	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
------------------------------------	--