

Bogotá D.C., 19 de octubre de 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-074815- -00005-0000

Fecha: 2009-10-22 15:50:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eva: 1 REGDEPOSITO
Act. 602 SUSTITUPODER Folia: 1

Señora Jefe

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia: **Sustitución de poder**

Patente de Invención NUEVA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGLOMELATINE, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LO CONTIENEN
Radicado **2006074815**

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'875.670 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la tarjeta profesional No. 124.953 del C. S. de la J., actuando en calidad de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, me dirijo respetuosamente a su Despacho para manifestarle que sustituyo con idénticas facultades el poder a mi conferido al señor **JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA**, quien se identifica como aparece al pie de su firma, y se encuentra domiciliado en la Carrera 11 No. 86 – 32 (oficina 101) de Bogotá, D.C.

Ruego al Despacho que se sirva reconocerle personería y que los actos administrativos proferidos por su Despacho sean notificados en lo sucesivo al apoderado sustituto en el casillero asignado por su Despacho o por la dirección antes anotada.

De Usted, atentamente,

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
C.C. No. 79'875.670 de Bogotá D.C.
T.P. No. 124.953 del C.S. de la J.

Acepto,

JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA
C.C. No. 79'779.990 de Bogotá D.C.
T.P. No. 113.206 del C. S. de la J.

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

PERSONA: **JUAN MANCOTE**
FERRANO CASTILLO
Cédula de Identidad No. **79873530** BOGOTA
Pasaporte No. **124953** C.S.L.

Fecha: **70 de Mayo de 2009**
Juan Manuel Serrano



Guillermo Chavez Cristancho
Notario del Circulo de Bogotá, D.C.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-74815

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **578** DE

FECHA **31 DE JULIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **26 DE OCTUBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



⑪ Numéro de publication : **0 447 285 A1**

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt : **91400526.9**

⑳ Date de dépôt : **27.02.91**

⑤ Int. Cl.⁵ : **C07C 233/17, C07C 233/73,
C07C 233/60, C07C 233/22,
C07C 237/08, C07D 207/12,
C07D 295/15**

③① Priorité : **27.02.90 FR 9002393**

④③ Date de publication de la demande :
18.09.91 Bulletin 91/38

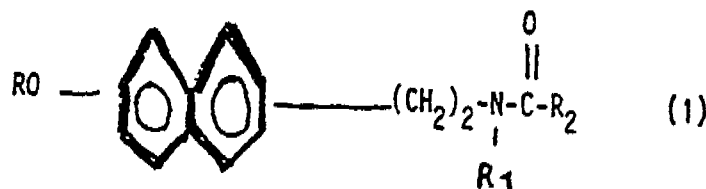
⑧④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carlé Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

⑦② Inventeur : **Andrieux, Jean**
29 avenue Gabriel Péri
F-92160 Antony (FR)
Inventeur : **Houssin, Raymond**
73 rue de l'Egalité
F-59700 Marcq en Barœul (FR)
Inventeur : **Yous, Said, Laboratoire de Chimie**
Synthèse
3 rue du Professeur Laquesse
F-59045 Lille Cédex (FR)
Inventeur : **Guardiola, Béatrice**
6 rue Edouard Nortier
F-92200 Neuilly sur Seine (FR)
Inventeur : **Lesieur, Daniel**
20 rue de Verdun
F-59147 Gondrecourt (FR)

⑤④ **Nouveaux dérivés à structure naphthalénique, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.**

⑤⑦ Composés de formule générale :



dans laquelle R, R₁ et R₂ sont définis dans la description. Les composés de formule (1) sont utiles dans le traitement de désordres de système nerveux central.

PREPARATION 6 : 2-(6-METHOXY NAPHT-2-YL)ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 6-méthoxy 2-tétralone, on obtient le produit du titre.

5

EXEMPLE 1 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] ACETAMIDE

Dissoudre 0,01 ml de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine dans 6 ml de pyridine. Refroidir dans un bain de glace puis sous agitation, ajouter goutte à goutte 0,012 mole de chlorure d'acétyle.

10 Maintenir l'agitation 30 minutes puis verser le milieu réactionnel sur la glace. Essorer le précipité formé, laver, sécher et recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 92%

Point de fusion : 109-110°C

Caractéristiques spectrales :

15 Infrarouge : 3240 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 1,93 ppm, singulet, 3H, COCH_3

δ : 3,96 ppm, singulet, 3H, OCH_3

20

EXEMPLE 2 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PHENYLACETAMIDE

Dissoudre 0,01 mole de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine (obtenu par dissolution de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine dans l'éther et en faisant barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux puis en essorant le précipité formé) dans 60 ml d'un mélange eau-chloroforme. Ajouter sous agitation magnétique 0,01 mole de carbonate de potassium.

25

Refroidir et ajouter goutte à goutte 0,012 mole de chlorure de phénacétyle. Maintenir l'agitation 30 minutes à température ambiante et porter à sec la phase chloroformique. Recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 92%

30 Point de fusion : 101-102°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3220 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

35

δ : 3,50 ppm, massif, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$

δ : 3,93 ppm, singulet, 1H, OCH_3

EXEMPLE 3 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE

40 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'isobutyryle, on obtient le produit du titre.

Rendement : 91%

Point de fusion : 77-78°C

Caractéristiques spectrales :

45

Infrarouge : 3240 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO
1620 cm^{-1} νCC

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 1,11 ppm, doublet, 6H, 2CH_3 (isopropyl)

50

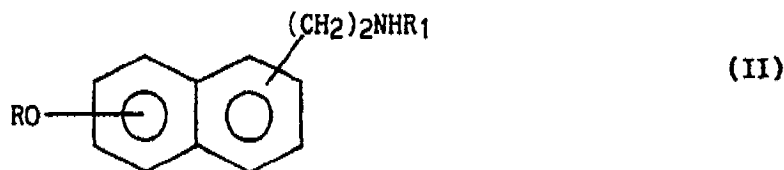
δ : 2,29 ppm, multiplet, 1H, CH (COCH)

δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 4 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PROPIONAMIDE

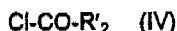
55 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de propionyle, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 104-104,5°C

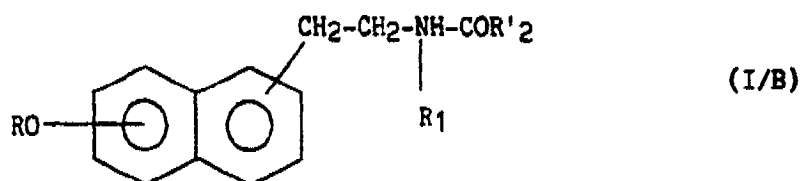
89
89

dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I),

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



dans laquelle R et R'₂ ont la même définition que précédemment,

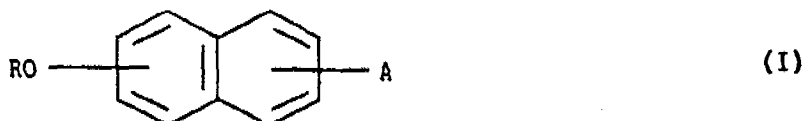
que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/C), que l'on purifie si on le désire par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

30 - Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 24, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

31 - Composition pharmaceutique selon la revendication 30 utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique et notamment du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

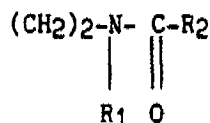
Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1 - Procédé de préparation de composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

A représente un groupement



R représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

Título del original en inglés

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.

© 1985. The Philadelphia College of Pharmacy and Science.

Publicado en su 165º aniversario e impreso por

Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886	5ª edición, 1907	9ª edición, 1948	13ª edición, 1965
2ª edición, 1889	6ª edición, 1917	10ª edición, 1951	14ª edición, 1970
3ª edición, 1897	7ª edición, 1926	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
4ª edición, 1905	8ª edición, 1936	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980

Traducción de

EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

efectuado por el

Dr. MARIO ARNALDO MARINO

y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO

Supervisión a cargo del

Dr. RAÚL ALBERTO PORTA

Profesor adjunto interino de la Cátedra

de Farmacotecnia III de la

Facultad de Farmacia y Bioquímica

de la Universidad Nacional

de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el *USP Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la Convención USP.

La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)

950-06-1846-X (Tomo 2)

950-06-5019-3 (Obra completa)

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 podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,

ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,

ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,

grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo

de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir

en el mes de julio de 1987

en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.

San José 831, Buenos Aires

que tener en cuenta la preparación de otras sales o la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor indeseable.

Examen microscópico

Cada lote de una sustancia química, cualquiera que sea su tamaño, se examina con el microscopio y se toma una microfotografía. El examen microscópico ofrece una indicación somera del tamaño de las partículas y de las propiedades características de los cristales. Estas microfotografías son útiles para determinar la constancia del tamaño de las partículas y del modo de cristalización de lote en lote, en particular en los periodos iniciales de la síntesis química. Si se modifica el paso de la síntesis, las microfotografías también reflejan todo cambio que la modificación pudo haber introducido en el modo de cristalización. Téngase en cuenta que la microfotografía sólo ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de las partículas y siempre se debe hacer un análisis del tamaño de las partículas para obtener una noción más exacta de la distribución de las partículas en cada lote de la sustancia química en particular.

Tamaño de las partículas

Los usos de los productos farmacéuticos que vienen en forma finamente dividida son diversos. Merced al conocimiento del tamaño de sus partículas, drogas como griseofulvina, nitrofurantoína, espironolactona, penicilina procaína y fenobarbital han sido formuladas de una manera que se obtiene una actividad óptima. Otras drogas, formuladas en suspensión o en sistemas de emulsiones, en aerosoles inhalatorios y en formas posológicas orales, pueden contener como componente inicial un material finamente dividido. Una de las propiedades comunes a todas estas sustancias finamente divididas es la distribución del tamaño de las partículas, es decir, la frecuencia con que ocurren partículas de cada tamaño. Lo que reviste interés práctico no suelen ser las características de partículas únicas sino las características promedio de una gran cantidad de ellas. Sin embargo, debemos señalar que el conocimiento de las características de tamaño no es útil si no se establece una correlación adecuada con las propiedades funcionales que interesan en particular en la formulación de la droga. En la bibliografía existen muchas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se comprobó que el tiempo de disolución, el tiempo de absorción, la uniformidad del contenido, el color, sabor, textura y estabilidad, dependen en grados variables del tamaño y distribución de las partículas. En trabajos de preformulación es importante establecer tempranamente la significación del tamaño de las partículas en relación con la formulación. A veces las observaciones físicas preliminares permiten detectar sutiles diferencias de color. Si esto se puede atribuir a diferencias en la distribución del tamaño de las partículas, es importante definir esta distribución y recomendar que se preste más atención al tamaño de éstas al preparar los

futuros lotes de la sustancia química. Este efecto también se pone en evidencia al preparar suspensiones de materiales poco solubles, pues se notan diferencias de un lote a otro en el color de una suspensión que se pueden relacionar con diferencias en el tamaño de las partículas. En ocasiones, cuando las partículas pequeñas tienden a aglomerarse, puede evidenciarse un cambio sutil en el color o en la textura.

Los tiempos de sedimentación y floculación de las suspensiones son regidos en parte por el tamaño de las partículas. En las soluciones desfloculadas concentradas las más grandes sedimentan con dificultad y la más pequeñas lo hacen más pronto. En las suspensiones floculadas las partículas se unen entre sí en flóculos que sedimentan de acuerdo con el tamaño del flóculo y la porosidad de la masa aglomerada. Se prefieren las suspensiones floculadas porque tienden menos a apelmazarse y se las puede dispersar con mayor rapidez. Así, es evidente que la altura final, H_u , del sedimento a medida que la suspensión se deposita en el fondo, depende del tamaño de las partículas. La relación H_u/H_o , es decir, el grado de suspendibilidad en función del tamaño de las partículas, es una información valiosa para el formulador porque le permite preparar una forma posológica satisfactoria.

La velocidad de disolución de las partículas pequeñas suele ser más rápida que la de las partículas más grandes porque el tiempo de disolución depende de la superficie específica que está en contacto con el medio líquido. Esto se suele describir con la ecuación de Noyes-Whitney modificada para la velocidad de disolución dA/dt .

$$\frac{dA}{dt} = KS(C_s - C)$$

donde A es la cantidad de droga en solución, K la constante de disolución intrínseca, S la superficie, C_s la concentración de una solución saturada de la droga y C la concentración de la droga en el momento t . La superficie de un objeto, cualquiera que sea su forma, es inversamente proporcional a su diámetro y confirma el efecto precedente del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución. También se observó que la solubilidad depende del tamaño de las partículas. Dittert y col.¹ publicaron datos para la droga experimental carbonato de 4-acetamidofenil 2,2,2-tricloroetilo, que demuestran que el tiempo de disolución y, a su vez la biodisponibilidad, son influidos por el tamaño de las partículas. Aunque la cantidad final de droga disuelta no sea importante en relación con la dosis administrada, el formulador debe tener en cuenta este potencial. En las drogas poco solubles es de una importancia extraordinaria que se consideren estos factores al proyectar la forma posológica.

Las propiedades de escurrimiento de las drogas pueden ser influidas por el tamaño de las partículas y la reducción de éstas a dimensiones muy pequeñas (menos de 10μ) puede ser contraproducente para algunas drogas. A veces el aire adsorbido a la superficie de las partículas y/o las cargas eléctricas superficiales imparten propiedades indeseables a la droga. Por ejemplo,

el aire adsorbido en la superficie de las partículas de la droga puede impedir que ésta sea mojada por el líquido circundante y la aglomeración de partículas finas inducida eléctricamente puede reducir la exposición de la superficie de la droga al medio disolvente circundante. Estos efectos son pasos que limitan la velocidad de disolución porque reducen a un mínimo el contacto entre la superficie de la droga y el líquido.

El crecimiento de los cristales también está en función del tamaño de las partículas. Las más finas tienden a disolverse primero y a recrystalizar y adherirse a las más grandes después. Este fenómeno se conoce como *maduración de Ostwald*. Para suprimir esta nucleación pueden emplearse sistemas coloidales protectores. Los preformuladores pueden generar una información sobre la eficacia de los distintos coloides que reviste una importancia extraordinaria para el formulador cuando se le encomienda preparar una forma posológica en suspensión.

La reducción del tamaño de las partículas puede ser nociva en el caso de algunas drogas. El aumento de la superficie total mediante molienda u otros métodos puede conducir a la rápida degradación de un compuesto y, además, durante el proceso de molienda las drogas pueden sufrir una transformación polimórfica. El preformulador siempre debe estar atento ante estos problemas potenciales y siempre que decide reducir el tamaño de las partículas debe controlar las condiciones y evaluar el perfil de estabilidad. Si se presenta un problema, el preformulador tiene la responsabilidad de detectarlo y de resolverlo antes de pasar la sustancia al farmacéutico formulador.

La absorción gastrointestinal de una droga poco soluble puede ser influida por la distribución del tamaño de las partículas. Si la velocidad de disolución de la droga es menor que la velocidad de difusión hasta el sitio de absorción y que la misma velocidad de absorción, el tamaño de las partículas de la droga es muy importante. Las partículas más pequeñas deben acelerar la disolución y producir así una absorción gastrointestinal más rápida. Una de las primeras observaciones de este fenómeno se hizo con la sulfadiazina. Al determinar los niveles sanguíneos se comprobó que la droga en suspensión que contenía partículas de 1 a 3 μ se absorbía más pronto y con mayor eficiencia que la suspensión que contenía partículas 7 veces más grandes. Los niveles sanguíneos máximos fueron un 40% más altos y ocurrieron 2 horas antes. También se observó una mayor biodisponibilidad con partículas más pequeñas en la griseofulvina. El grado de absorción de una dosis oral aumentó 2,5 veces al aumentar el área superficial unas 6 veces. La griseofulvina micronizada permite reducir la dosis en un 50% para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

En cambio, se comprobó que con la nitrofurantoína existe un tamaño de partículas óptimo medio que reduce los efectos colaterales sin influir sobre la respuesta terapéutica. En efecto, existe un producto que contiene partículas grandes. En el cloranfenicol el tamaño de las partículas prácticamente no influye sobre la absorción total pero sí afecta mucho el tiempo de aparición de concentraciones sanguíneas máximas de

la droga. Tras la administración de partículas de 50 μ así como de partículas de 200 μ , ocurrieron niveles máximos en una hora, con partículas de 400 μ en 2 horas y con partículas de 800 μ en 3 horas. Los cuatro preparados tuvieron la misma disponibilidad fisiológica, lo cual significa que la absorción del cloranfenicol es uniforme en una gran porción del tracto intestinal.

La reducción del tamaño de las partículas también puede originar respuestas adversas. Por ejemplo, las partículas finas de la prodroga carbonato de tricloroetilato fueron más tóxicas en ratones que las partículas regulares y gruesas.¹ El aumento de la superficie total para las drogas hidrosolubles y quizá para las drogas básicas débiles sería de escasa utilidad. La absorción de las bases débiles suele ser limitada por el tiempo de vaciamiento gástrico y no por su disolución. Como mencionamos antes, el tamaño de las partículas sólo es importante cuando la velocidad de absorción es limitada por la velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales.

Nos hemos ocupado del efecto del tamaño de las partículas de la droga y su relación con la formulación. El tamaño de las partículas de los componentes inertes merece cierta atención. En los casos en que importa el tamaño de las partículas es necesario evaluar todos los componentes que se utilizan para preparar la forma posológica y formular alguna recomendación sobre su control antes de emprender el desarrollo en gran escala de una forma posológica. Es muy recomendable determinar, optimizar, monitorear y controlar el tamaño de las partículas y su distribución, siempre que sea posible, en particular durante los primeros estudios de preformulación al decidir la forma posológica apropiada. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos que se emplean en la industria farmacéutica comprenden tamizado, microscopia, sedimentación y rastreo de corriente.

Tamizado. El tamizado sería uno de los métodos más antiguos para medir partículas y todavía se emplea comúnmente para determinar la distribución de tamaño de los polvos del tamaño de la malla 325 (44 μ) y más. Estos datos suelen ser una guía aproximada para evaluar materiales nuevos en lo tocante a la necesidad de molerlos. Las desventajas básicas del análisis del tamizado son el gran tamaño que debe tener la muestra y la tendencia a que los tamices se bloqueen por cargas estáticas u oclusión mecánica. Las ventajas, en cambio, son simplicidad, bajo costo y poca pericia necesaria para hacerlo.

Microscopia. La microscopia es el método más aceptado y directo para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los polvos de tamaño subtamizable. El método es tedioso e insume mucho tiempo. Es importante la preparación del portaobjeto para contar las partículas porque la muestra debe representar la distribución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Óbrese con extrema precaución para conseguir una muestra representativa auténtica de la sustancia a granel. Con la técnica del cono y el fraccionamiento en cuartos se suele conseguir una muestra aceptable. La muestra debe suspenderse, dispersarse y mezclarse muy bien en un líquido que tenga

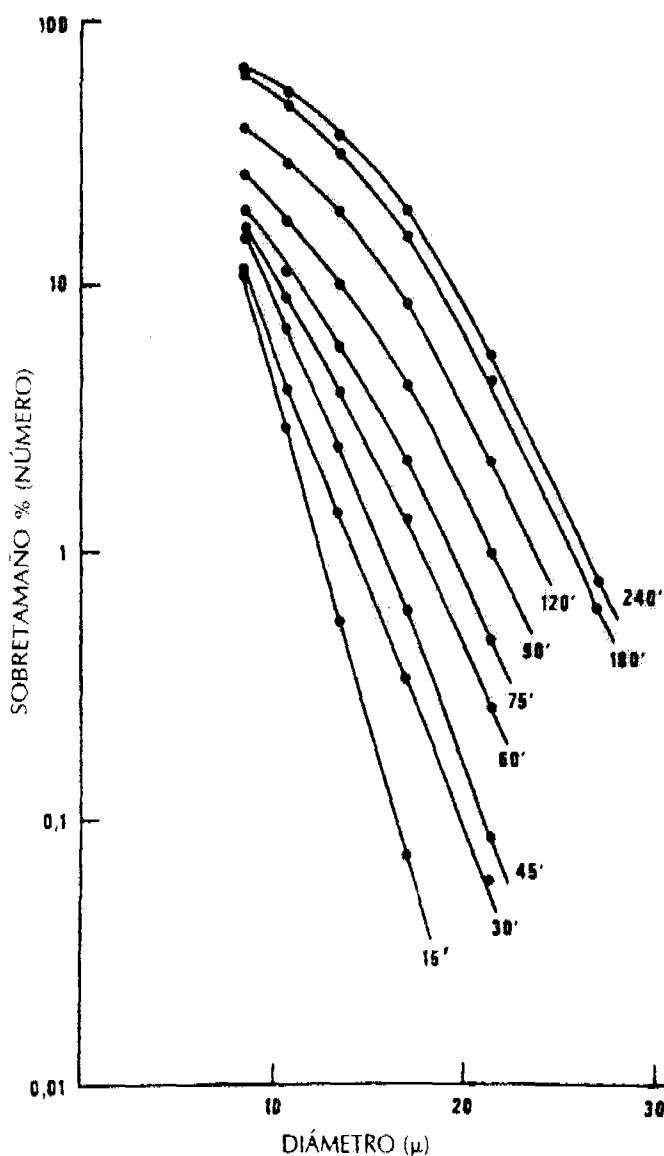


Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

(Véase cap. 37 sobre *Absorción, acción y destino de las drogas*).

Conociendo el efecto de partición 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 absorberán más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán más pronto en el tracto intestinal, pero existen excepciones porque algunas drogas tienen bajos coeficientes de partición y/o se ionizan mucho en toda la gama de pH fisiológicos, aunque siempre despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de esto.

Polimorfismo

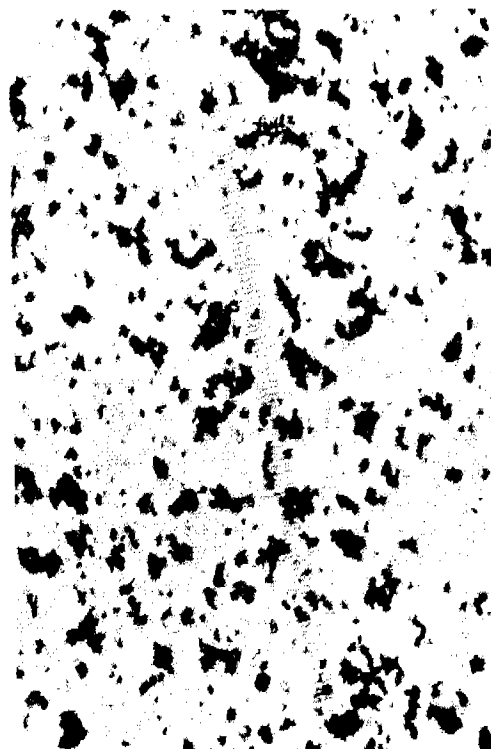
El polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma

puede ser de distinta forma en los polimorfos pero esto no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera confusamente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polimorfos serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros dinámicos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polimorfos, pero los productos fundidos son de composición distinta. Con el tiempo cada uno de estos productos fundidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son termodependientes. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isomerismos dinámicos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

arti-
en-
eri-



FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL



FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS

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

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los polimorfos. Se han publicado muchas reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert-Brandstatter y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representarían el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimenta-

ción. Entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de formas metaestables, 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.

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metaestable se siguen los siguientes procedimientos:³

a) Fúndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el trozo fundido unos 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas físicas antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.

b) Calientese una muestra del compuesto sobre una placa

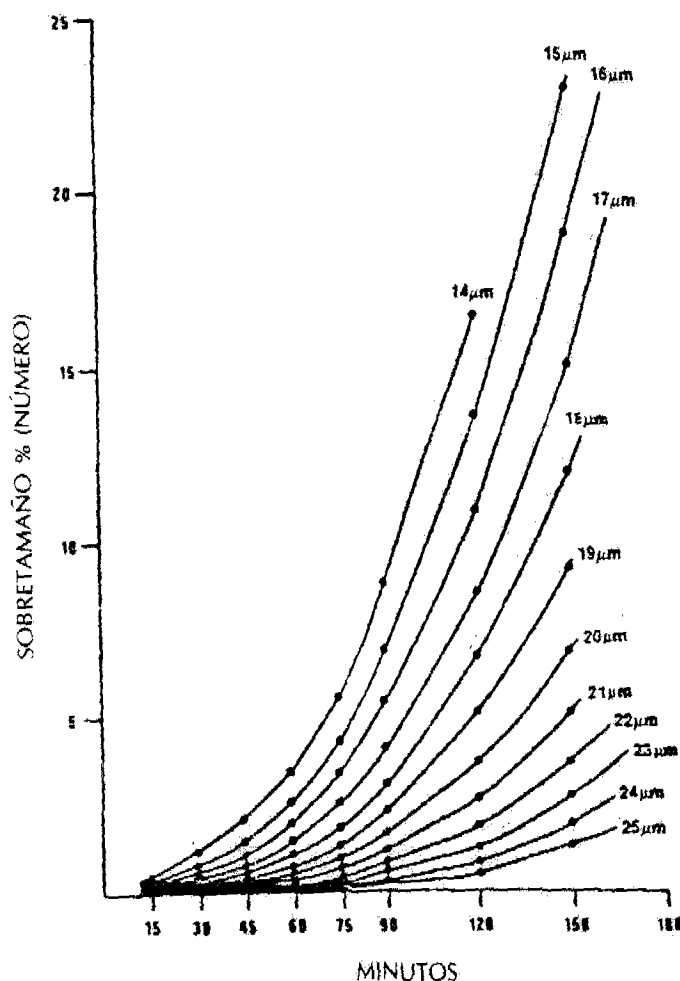


Fig. 76-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

caliente y obsérvese si ocurre una transformación sólido-sólido durante el calentamiento.

c) Sublímbese una pequeña cantidad del compuesto y procurese inducir una transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la

forma metaestable más soluble. Este proceso proseguirá hasta que la forma metaestable se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una puede disolverse pero la otra no crecerá. Si ambas son formas idénticas, no pasa nada.

d) Manténgase un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente mantenido cerca del punto de fisión

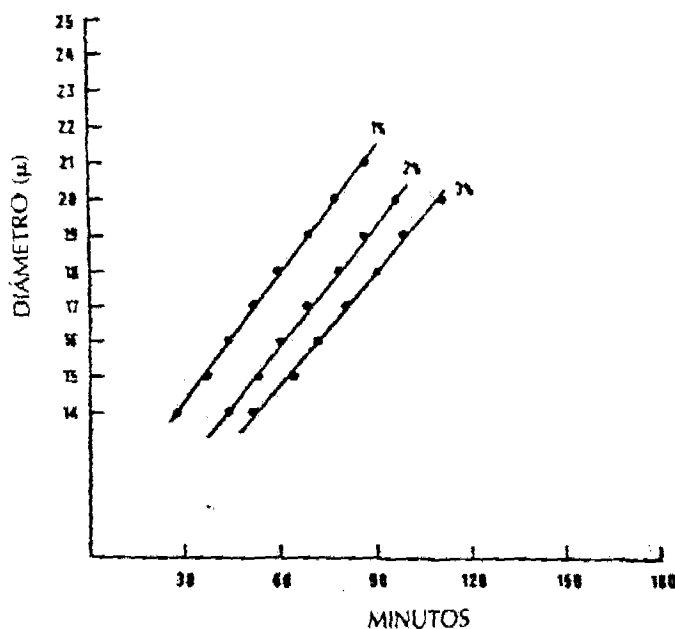


Fig. 76-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

del compuesto. Aíslese el sólido suspendido. Tómese la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensáyese el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento que se delinea en c).

e) Recrístalícese el compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y obsérvese una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

Una vez que se ha establecido que ocurre 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 formas posológicas.

Habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina. A los efectos de confirmar la presencia de más de una

forma cristalina de un compuesto, conviene identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se usa un solo método para confirmar los polimorfismos pueden ocurrir equívocos.

Microscopia. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su reseña sobre cristalografía, Biles comenta esta aplicación. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo avezado.

Métodos de etapa caliente. El microscopio polarizante dotado de una platina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopista experimentado sabe en seguida si existen polimorfos, el grado de estabilidad de las formas metaestables, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas y si se debe aprovechar el polimorfismo como recurso para mejorar una forma posológica. Kodlers y MCrone hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristali-

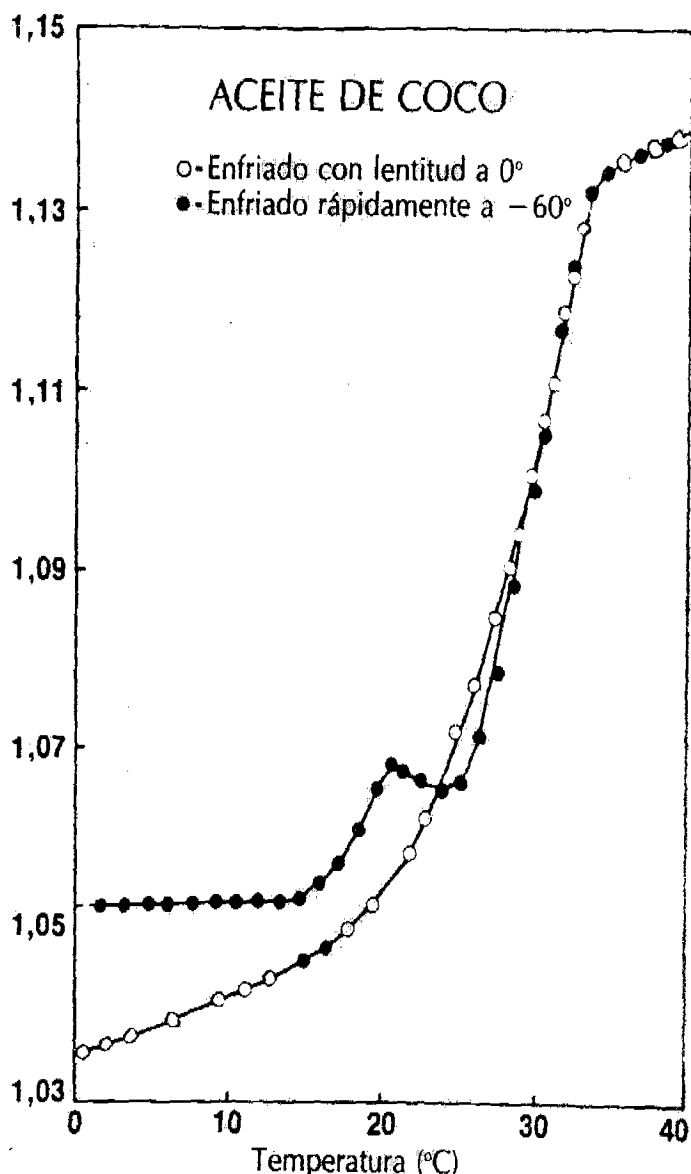


Fig. 76-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (teobroma) enfriado con lentitud y con rapidez.

nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del retículo cristalino es característica de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otras técnicas de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poner cierto cuidado para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para identificar polimorfos. Deben usarse muestras sólidas porque los polimorfos de un compuesto tienen espectros idénticos cuando están en solución. La técnica se puede emplear para hacer identificaciones cualitativas y cuantitativas.

Métodos térmicos. La calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a un ritmo uniforme. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, sublimación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua suelen producir efectos endotérmicos, en tanto que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfatiazol y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de rastreo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfatiazol.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi* emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metaestable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopia electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantiotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópica, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los estearatos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de retículo estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se notó con la novobiocina. La droga amorfa se absorbía bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lote en lote para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predomine una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones hay que monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacéutico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de

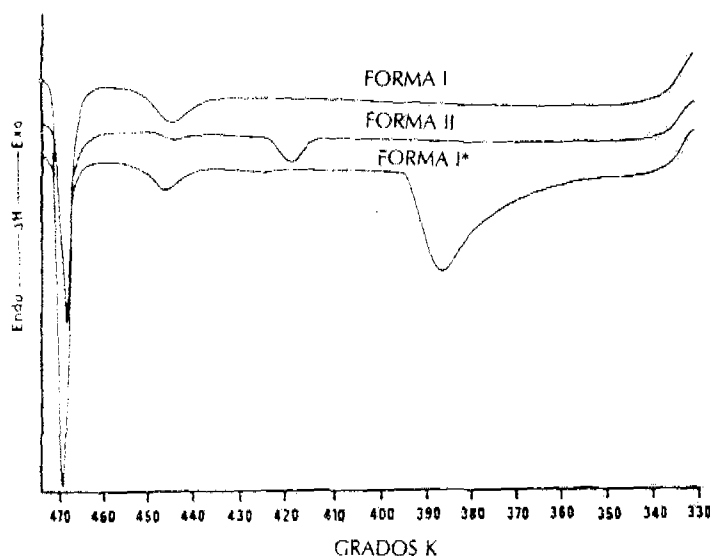


Fig. 76-8. Ternogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.

$$\Delta G_t = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_s de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_t . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. 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 metaestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polimorfos se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_t}{T}$$

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

Las relaciones termodinámicas que acabamos de comentar 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 polimórfica 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 inadecuada las formas polimórficas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en las suspensiones, 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, respuesta farmacológica inadecuada 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, porque deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitar 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 mejorar 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 indicaría que se suele alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (unas 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 amplias 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 suele depender de la índole química 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 empleando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles.

<i>Ácido débil</i>	<i>Base débil</i>
$S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$	$S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right)$

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-

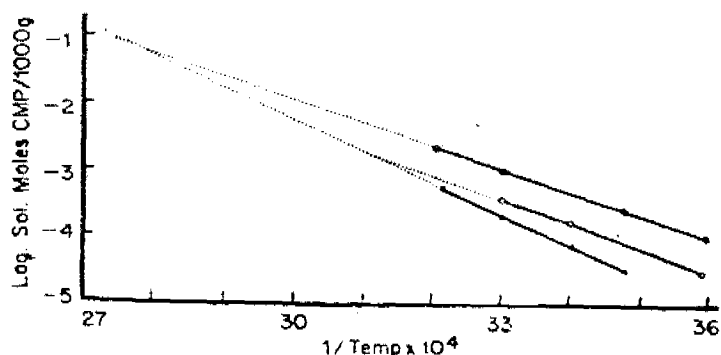


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polimorfos A → ; B → y C →.

98

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
JULIO CESAR RAMIREZ PIÑA

ASUNTO	Radicación	06-074815
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	411
	Oficio	512
	Folios	016

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☒		

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:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios <u>26-30 y 33</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>31-32</u> como se radicó inicialmente
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>1</u> FR, 75 INPI PARIS 26 bis SP-0508278, 03-08-2005

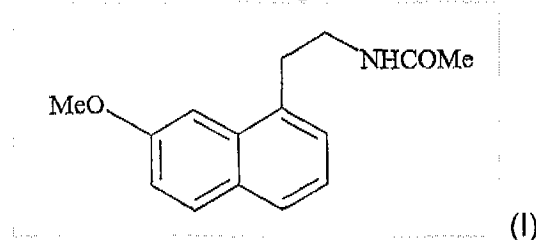
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: NUEVA FORMA CRISTALINA Y DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otra forma cristalina de agomelatina (antagonista del receptor 5-HT_{2C}), que sea útil en la preparación de formulaciones para el tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otras condiciones (folio 26-28; pág. 1-3).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicación 1: forma cristalina V de la agomelatina (formula I).



27/30
10

99

Reivindicación 2: un procedimiento para preparar la forma cristalina V de agomelatina (formula I).

Reivindicaciones 3-5: composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina V de agomelatina en combinación con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/165, C07C233/18, A61P25/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

No es adecuada la caracterización de una composición farmacéutica por ser útil en la fabricación de medicamentos para diversos trastornos; ya que una composición debe caracterizarse por los elementos técnicos que la comprenden como son activo y excipientes.

4. 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 03-08-2005, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0447285	Naphthalene derivatives, procedure for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.	18-09-1991
D2	Bibliografía 1	Preformulación, Propiedades físicas, Polimorfismo.	1985

Anterioridad D1 en folios 87-89 y D2 en folios 90-97.

Bibliografía 1: Farmacia Remington 2, Preformulación, Propiedades físicas, Polimorfismo; 17ª Edición; 1985; Pág. 1910, 1913, 1915-1916 y 1920.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Se solicita en la reivindicación 1 la forma cristalina V de la agomelatina (caracterizada por diagrama de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de d -distancia interreticular-, ángulo 2-theta y % de la intensidad relativa) y en las 3-5 composiciones farmacéuticas que la contienen en combinación con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que divulga una forma cristalina de agomelatina (folio 88; pág. 7, ej. 1) y composiciones farmacéuticas que la contienen junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, las cuales son

útiles en el tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otras condiciones (folio 89; pág. 23).

Así, la diferencia de la solicitud con D1 es que específicamente señala la forma polimórfica V (con valores característicos de d -distancia interreticular-, ángulo 2θ y % de la intensidad relativa, acorde con el diagrama de difracción de rayos X en polvo).

El efecto técnico que proporciona tal diferencia es obtener otra forma cristalina específica de agomelatina, que es adecuada en la preparación de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otras condiciones (folio 26-28; pág. 1-3).

De modo que, el problema técnico objetivo de la solicitud es obtener otra forma cristalina de agomelatina, que sea adecuada en la preparación de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otras condiciones.

No obstante, para un experto en la materia el hallazgo y existencia de otra forma cristalina de agomelatina útil en composiciones farmacéuticas y diferente a la divulgada por D1, no se considera inesperado; puesto que D1 ya indica que la agomelatina se presenta en forma cristalina y el experto sabe de acuerdo a D2 que es de rutina común en la investigación preliminar de un compuesto la detección de polimorfismo, la cantidad de polimorfos, el grado relativo de estabilidad de los mismos, sus solubilidades, puntos de fusión, efectos e interacciones en composiciones farmacéuticas, entre otros); asimismo, es de rutina preliminar establecer las condiciones apropiadas de preparación (por micronización o molienda, recristalización desde un solvente, cambios de temperatura y agitación, etc.) de cada una de las formas cristalinas encontradas y monitorearlas mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc. que aseguren uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado (folios 90-97; pág. 1910, 1913, 1915-1916 y 1920); razón por la que la forma cristalina solicitada y sus composiciones farmacéuticas no tienen nivel inventivo.

- Se solicita en la reivindicación 2, un procedimiento para preparar la forma cristalina V de agomelatina (formula I), caracterizado por: someter la agomelatina a un triturado mecánico denominado de alta energía.

El estado de la técnica más cercano es D1 que divulga un proceso de una forma cristalina de agomelatina por recristalización desde éter isopropílico, forma cristalina que es útil en la preparación de composiciones farmacéuticas (folio 88; pág. 7).

La diferencia de la solicitud con D1 es que divulga un proceso de triturado mecánico de alta energía para obtener una forma cristalina.

El efecto técnico que proporciona tal diferencia es lograr obtener la forma cristalina V de agomelatina, útil en la preparación de composiciones farmacéuticas.

Así, el problema técnico objetivo es cómo lograr obtener otra forma cristalina de agomelatina, que sea útil en la preparación de composiciones farmacéuticas.

No obstante, se aclara que para un experto en la materia es de rutina preliminar

determinar los diferentes polimorfos de un compuesto dado, pues de antemano sabe que pueden presentarse formas cristalinas de agomelatina (como lo señala D1) y que dependiendo del proceso de cristalización u obtención se podrán obtener diferentes formas cristalinas, es decir que es de rutina establecer las condiciones apropiadas de preparación (por micronización o molienda, recristalización desde un solvente, cambios de temperatura y agitación, etc.) de cada una de las formas cristalinas encontradas y su monitoreo mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc. que asegure uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado como lo señala D2 (folios 90-97; pág. 1910, 1913, 1915-1916 y 1920); por lo que el procedimiento solicitado no tiene nivel inventivo.

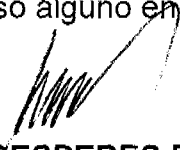
6. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP0447285	1-5	Nivel inventivo
D2	Bibliografía 1	1-5	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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
21 ENE. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 072	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------------	--