

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM.
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-105792- -00008-0000

Fecha: 2012-09-11 16:24:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR rón
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12 tellín

Maria Clara Múncera

Re: Expediente No. 08-105.792

Solicitud de patente de invención titulada: “FORMULACIONES FARMACÉUTICAS: SALES DE 8-[1-(3,5-BIS-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-ETOXIMETIL]-8-FENIL-1,7-DIAZA-ESPIRO[4.5]DECAN-2-ONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO UTILIZANDO LAS MISMAS”

Solicitante: OPKO HEALTH, INC.

Nuestra Ref.: P2008/000177

RESPUESTA AL OFICIO No. 06803, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 212

DE FECHA 27 DE ABRIL DE 2012

(PRIMER 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, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio modificado presentado el 12 de noviembre de 2010.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 3, 7, 8, 15 y 12 a 26;
- en la nueva Reivindicación 1 se limitó la definición de la sal de monohidrato hidrócloruro mediante la inclusión de las características del cristal de la sal

- monohidrato, tal como se definían en la antigua Reivindicación 3, que corresponden al patrón de difracción de Rayos X de muestras en polvo;
- en la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 11) se modificó el preámbulo de manera que ahora señala “Un proceso para preparar la formulación farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2” y se eliminó el espectro de difracción de rayos X de la sal cristalina, que figuraba en la parte característica;
- la Reivindicación 10 se hace dependiente de la Reivindicación 1;
- se reenumeraron las Reivindicaciones y sus dependencias de acuerdo con las modificaciones señaladas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 7, 8, 15 y 19 a 24 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, dado que las Reivindicaciones 7, 8, 15 y 19 a 24 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es clara porque no define las cantidades de los componentes en las composiciones reclamadas.

b- En relación con la anterior objeción, me permito señalar que las reivindicaciones no deben incluir elementos no esenciales de la invención; proporcionar estos detalles adicionales sólo limitaría el alcance de la protección a la cual el inventor tiene legítimo derecho.

En el presente caso, cualquier persona del oficio medianamente versada en la materia comprendería el alcance de la materia reivindicada, puesto que la característica novedosa e inventiva del producto reclamado se encuentran inequívocamente definida en la Reivindicación 1, esto es, los componentes esenciales de la composición farmacéutica reclamada. De hecho, para mejorar la definición de la naturaleza química de la formulación farmacéutica, aspecto esencial en la presente invención, subrayo que se ha modificado la nueva Reivindicación 1 de manera que ahora se define la forma de la sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro de la

(5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, mediante el patrón de difracción de Rayos X de muestras en polvo.

En resumen, cualquier persona versada en la materia podría comprender claramente el alcance de la invención y por lo tanto, considero superadas las objeciones de claridad elevadas por el Examiador.

4. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 2, 4 a 6, 10 y 16 no son claras porque definen la composición en términos de resultados a alcanzar.

b- En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención de la Examinadora al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se ha eliminado la Reivindicación 16.

Ahora bien, el Manual Andino de Patentes (MAP) indica que los resultados a alcanzar pueden aparecer en la reivindicación, siempre acompañando las características técnicas que definen la invención.¹ Lo anterior es confirmado por la SIC en su “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”.²

En el presente caso, las nuevas Reivindicaciones 2 a 5 y 7 (antiguas Reivindicaciones 2, 4 a 6 y 10) son dependientes de la Reivindicación 1, de manera que por definición incluyen clara e inequívocamente las características estructurales esenciales de la presente invención. Así, los resultados a alcanzar son aceptables en las reivindicaciones, tal como se encuentran reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto.

En conclusión, considero que las Reivindicaciones señaladas no afectan la claridad del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 11 no es clara porque caracteriza una composición mediante su proceso de producción. Adicionalmente, la Reivindicación 26 se refiere a la misma materia de la Reivindicación 11.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.66 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. Página 41, 2.6.5.8.

b- Considero superadas las anteriores objeciones en tanto que se ha corregido el preámbulo de la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 11) de manera que ahora se reclama “un proceso para la formulación farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2”. Adicionalmente, se ha eliminado el espectro de difracción de rayos X de la sal cristalina que figuraba en la parte característica de la Reivindicación 11. Finalmente, también se eliminó la antigua Reivindicación 25 de proceso del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

6. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 12 a 14 repiten innecesariamente la materia de las Reivindicaciones 4 a 6, que las Reivindicaciones 17 y 18 no especifican los componentes y las cantidades presentes en las composiciones reclamadas. Por último la Examinadora argumenta que la combinación de ingredientes activos no está debidamente sustentada en el Capítulo Descriptivo.

b- Considero superadas las objeciones anteriores en tanto que las Reivindicaciones 12 a 14, 17 y 18 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

7. a- i) La Examinadora señala que las patentes US2003/0158173 (D1), US2005/0131011 (D2) y el libro “Remington: The Science and Practice of Pharmacy –wet granulation methods” (D3), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1, el estado de la técnica más cercano, divulga el compuesto de Fórmula I, hidratadas y en forma de una sal de adición (HCl), el cual puede estar formulado en diversas formas farmacéuticas (por ejemplo, cápsulas), usando excipientes tales como lactosa y estearato de magnesio. La Examinadora argumenta que la presente invención se diferencia de D1 en los excipientes particulares utilizados.

La Examinadora señala que el uso de los excipientes incluidos en la presente invención es una práctica común en la industria farmacéutica, como se ilustra en D2, que divulga el monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y almidón pregelatinizado.

La Examinadora concluye que una persona del oficio medianamente versada en la materia podría haber utilizado los excipientes ilustrados en D2 para incluirlos en las composiciones de D1, alcanzando fácilmente las composiciones de la presente invención.

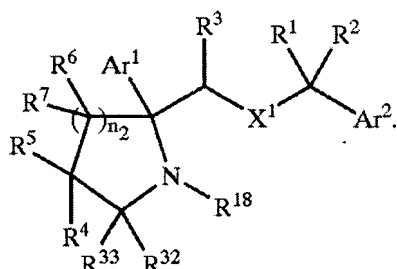
En cuanto al proceso de la Reivindicación 11, la Examinadora indica que D3 ilustra procesos de granulación húmeda, los cuales son de utilización convencional en la industria farmacéutica.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Además, argumenta que incluir etapas adicionales obvias (por ejemplo, pesado y molienda) no hacen inventivo el proceso reclamado.

b- i) En cuanto a D1, me permito resaltar que este documento revela el género de compuestos de la Fórmula I:



Esta fórmula Markush general comprende miles, si no millones, de compuestos, dentro lo que se incluye el compuesto utilizado en las formulaciones de la presente invención. Además, D1 incluye más de 100 ejemplos de algunos compuestos dentro del alcance de la Fórmula I; donde estos más de 100 ejemplos describen la síntesis de al menos 135 compuestos. Uno de tantos compuestos es el compuesto incluido en las formulaciones reivindicadas.

Considerando lo anterior, es claro que D1 no proporciona motivación o sugerencia alguna para seleccionar específicamente el compuesto incluido en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, de entre los 135 compuestos específicamente descritos y los miles contemplados por el género de la Fórmula I. En este aspecto, la Examinadora no ha proporcionado ningún razonamiento que indique porqué una persona medianamente versada en la materia seleccionaría particularmente el compuesto incluido en la formulación de la presente invención para realizar investigación adicional.

Además, D1 tampoco proporciona motivación alguna para utilizar en particular el compuesto de interés en esta invención como su sal monohidrato hidrocloreto. D1 simplemente indica que "los compuestos inventivos pueden existir en formas no solvatadas así como en solvatadas, incluyendo formas de hidrato" y que las formas solvatadas incluyen "solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares" (Párrafo 136).

Así las cosas, D1 sólo proporciona una guía general y una generalidad de compuestos que podrían existir (i) no solvatados, (ii) hidratado, o (iii) solvatados (por ejemplo como solvato etanólico). D1 no sugiere específicamente una forma de monohidrato y ciertamente no

proporciona ninguna de las sales específicas, tales como una forma monohidrato de la sal de hidrocloreuro del compuesto particular incluido en la formulación reivindicada.

D1 establece que "los compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácidos como el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maléico, y metano sulfónico" (Párrafo 137). Por lo tanto, de nuevo, D1 sólo proporciona una enseñanzas generales sobre que (i) cualquiera de al menos 135 compuestos allí revelados específicamente (ii) puede formar cualquiera de al menos trece (13) sales, las cuales (iii) pueden existir en cualquier presentación molecular (no solvatados, hidratados o solvatados); en este sentido, la materia descrita en D1 comprende al menos 5265 modalidades de formas moleculares de los compuestos allí revelados (135 compuestos x 13 sales x 3 formas sólidas).

La Examinadora no ha proporcionado ninguna referencia publicada antes de la fecha de prioridad del presente caso que enseñe o sugiera (i) la forma de monohidrato de (ii) la sal de clorhidrato de (iii) el compuesto incluido en la formulación de la presente invención.

Además, me permito señalar que D1 no enseña ni sugiere forma polimórfica alguna de ningún compuesto allí revelado , y ciertamente no describe la forma cristalina particular de la sal de monohidrato de hidrocloreuro del compuesto señalado en la Reivindicación 1.

Aún más, D1 no establece ni sugiere cuáles excipientes farmacéuticos deben ser seleccionados en la preparación de las formulaciones farmacéuticas de cualquiera de los al menos 135 compuestos específicamente descritos. De hecho, D1 no describe ni sugiere ninguna formulación que comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio, con cualquier compuesto particular, y menos con la sal cristalina monohidrato hidrocloreuro del compuesto incluido en la formulación de la presente invención.

Dado que D1 carece de suficiente descripción del polimorfo particular de la sal de hidrocloreuro monohidrato cristalino del compuesto, me permito resaltar que la Examinadora no ha demostrado cómo una persona medianamente versada en la materia podría:

- (i) **seleccionar** la base libre del compuesto utilizado en esta invención a partir de miles de compuestos;
- (ii) **cristalizar** el compuesto como una sal de monohidrato hidrocloreuro, y

- (iii) **formular** la composición farmacéutica particular caracterizada en la Reivindicación 1.

Considerando lo anterior, ni el ingrediente farmacéutico activo (la sal cristalina particular clorhidrato monohidrato del compuesto), ni la formulación farmacéutica particular definida en las reivindicaciones dependientes, se dan a conocer o se sugieren antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

Así las cosas, contrario a las afirmaciones de la Examinadora, una persona del oficio medianamente versada en la materia no podría haber preparado fácilmente las composiciones farmacéuticas de la presente invención porque, como mínimo, el polimorfo particular de las reivindicaciones de la presente invención no era conocido en la técnica anterior a la fecha de prioridad más antigua de la presente solicitud.

De otra parte, D2 describe compuestos que no están estructuralmente relacionados con la forma de la sal cristalina monohidrato formulada en la presente invención. Además, D2 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que conduzca a la persona medianamente versada en la materia a determinar cuáles excipientes farmacéuticos debe escoger en la preparación de formulaciones que comprenden el polimorfo particular de las formulaciones reivindicadas, con expectativa alguna sobre las propiedades farmacocinéticas que se logran en la presente invención.

En conclusión, no hay ninguna enseñanza en particular en D1 y/o D2 que conduzca a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar particularmente la combinación de los ingredientes citados en la presente invención y esperar que tal formulación proporcionara el perfil farmacocinético reivindicado. Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

ii) Respecto a lo divulgado en D3, me permito señalar que este documento corresponde a una referencia general y teórica sobre la granulación húmeda, comprendiendo las etapas de pesado, mezclado, granulación, tamizado de la masa húmeda, secado, tamizado en seco, lubricación y compresión (Página 2481, Columna 2).

D3 no enseña o sugiere la secuencia de etapas del proceso de la Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 11) de la presente invención o por lo menos una secuencia equivalente, a saber, mezclado en seco del ingrediente activo con monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica y almidón pregelatinizado; granulado con agua; molienda; secado del granulado húmedo; y



mezclado del granulado con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

D3 tampoco enseña o sugiere las condiciones de operación particulares del proceso de la presente invención, a saber, que la mezcla en seco se realice con componentes específicos como son la sal monohidrato hidrocloreto cristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica y almidón pregelatinizado; la granulación con agua purificada hasta lograr un granulado con menos de aprox. 32% de peso en agua; la molienda en húmedo mediante un tamiz de mallas No. 8 a No. 10; y finalmente, el mezclado en seco del granulado logrado, junto con celulosa microcristalina, sodio croscarmeloso y estearato de magnesio.

De la comparación del proceso de D3 con el proceso de la presente invención, es notable el sinnúmero de particularidades técnicas que la anterioridad no revela ni mucho menos sugiere.

Dadas las circunstancias anteriores, me permito afirmar que si bien D3 se dirige a procesos de granulación, dicha anterioridad es demasiado general como para que una persona del oficio medianamente versada en la materia pueda encontrar condiciones de proceso tan específicas como para lograr un proceso equivalente al de la presente invención, con el cual se logre una formulación farmacéutica con un perfil farmacocinético como el señalado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En este aspecto, respetuosamente me permito afirmar que la Examinadora únicamente se limitó a suponer que el estado de la técnica sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia el método de preparación, resolviendo el problema en esta reivindicación, por lo cual se considera obvia. No obstante, no se aprecia argumento técnico alguno que demuestre dicha afirmación, como se esperaría de un análisis de nivel inventivo sistemático y objetivo.

En conclusión, D3 no podría considerarse el estado de la técnica más cercano al proceso de la presente invención y mucho menos una persona del oficio medianamente versada en la materia con acceso a dicha anterioridad podría lograr un proceso equivalente al reclamado. Por lo tanto, el nivel inventivo del proceso de la presente solicitud debe ser reconocido.

iii) Vale la pena resaltar que la evaluación del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era o no posible alcanzar, ya que claramente era posible, pues la formulación reivindicada de hecho existe. Aplicar un estándar de "posibilidad" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de

patentes. Asimismo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias (como las enseñanzas generales de D3), sino más bien si la formulación específica reclamada podría haber sido evidentemente derivada del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna).

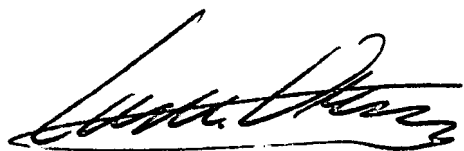
En otras palabras, en la fecha de prioridad, una persona medianamente versada en la materia lo que encontraría sería una invitación para intentar y usar herramientas conocidas para investigar la existencia de la formulación farmacéutica con las características reivindicadas.

8. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Perú (PE6169).

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 concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

9. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



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

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una formulación farmacéutica compuesta de una sal cristalina de monohidrato de hidrocloruro de la (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, lactosa, celulosa microcristalina, sodio croscarmeloso, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio, donde la sal de monohidrato de hidrocloruro posee un patrón de difracción de Rayos X de muestras en polvo conteniendo los siguientes picos característicos expresados en términos de ángulo de difracción (en 2θ, todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2), espaciamiento “d” reticular (en Angstroms) e intensidades pico relativas (“RI”):

Angulo de Difracción (2θ ± 0,2)	RI	Espaciamiento Reticular (Å ± 0,04)
16,1	Medias	5,49
18,4	Medias	4,83
21,6	Fuertes	4,11
23,5	Débiles	3,78

2. La formulación de la Reivindicación 1, con el siguiente perfil farmacocinético:

Dosis (mg)	Cmáx* (ng/mL)	Tmáx**	AUC***	T1/2 (horas)
5	27,3	2	931	no calc.
10	52,7	2,5	1820	no calc.
25	119	2,5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Máxima concentración promedio en plasma posterior a la administración de dosis sencilla.
**Tiempo promedio de concentración máxima en plasma a partir de la administración.
*** Concentración integrada durante un período de 0 a 72 horas posteriores a la administración.

3. Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, proporcionando una dosis de 2,5 mg del monohidrato de hidrocloruro la cual proporciona el siguiente perfil de disolución en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de lauril sulfato de sodio amortiguada con 0,05

M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM:

Tiempo (min)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

4. Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, proporcionando una dosis de 10,0 mg del monohidrato de hidrocloreuro la cual proporciona el siguiente perfil de disolución en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de lauril sulfato de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM:

Tiempo (min)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

5. Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, proporcionando una dosis de 50,0 mg del monohidrato de hidrocloreuro la cual proporciona el siguiente perfil de disolución en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de lauril sulfato de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM:

12

Tiempo (min)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

6. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en la que dicha lactosa es monohidrato de lactosa.
7. Una cápsula llenada con un granulado de la composición de la Reivindicación 1, la cual se caracteriza por poseer un Q-45 no inferior a 75% cuando se prueba como un promedio de seis tabletas bajo condiciones S-1.
8. Un proceso para preparar la formulación farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, que incluye:
- (a) preparar un granulado mediante el proceso que incluye:
 - (i) mezclar en seco la sal de monohidrato de hidrocloreuro cristalina de la Fórmula I, monohidrato de lactosa, sodio croscarmeloso y almidón pregelatinizado para proporcionar una mezcla de polvo homogénea;
 - (ii) granular la mezcla de polvo homogénea indicada en el Paso “a” con agua purificada hasta obtener un granulado con un porcentaje menor a aproximadamente 32% de peso en agua;
 - (iii) moler en húmedo el granulado provisto en el Paso “(ii)” por un tamiz de malla N° 8 a N° 10; y
 - (iv) secar el granulado húmedo, molido producido en el Paso “(iii)” en una secadora de cama de fluido, y
 - (b) mezclar en seco el granulado preparado en el Paso “(a)” con celulosa microcristalina, sodio croscarmeloso, y estearato de magnesio para formar una formulación en polvo homogénea.
