

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1413 de 5 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

Señores
PHOSPLATIN THERAPEUTICS LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACIONES LÍQUIDAS DE FOSFAPLATINO”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/026139
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de abril de 2017.
PRIORIDAD: US, 62/319,047, 06 de abril de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 18 de noviembre de 2020, bajo el número NC2018/0011420, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 28 del radicado N° NC2018/0011420 del 18 de noviembre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones líquidas estables que comprendan fosfaplatino donde se evite la posible degradación de los complejos de fosfaplatino monomérico en solución acuosa (pág. 2, lín. 3-10).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden un compuesto de fosfaplatino y una solución amortiguadora acuosa que tiene un pH de 7 o superior, con un rango de pH preferido que va de 7 a 9 (pág. 2, lín. 12-14).

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.



Oficio N° 1413 de 5 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0011420 el 25 de octubre de 2018, tituló la invención como: “FORMULACIONES LÍQUIDAS DE FOSFAPLATINO”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “FORMULACIONES LÍQUIDAS DE FOSFAPLATINO QUE COMPREDEN PIROFOSFATO”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1, no es clara porque repite la expresión “en donde”. Se sugiere hacer la corrección pertinente.
- La reivindicación 13 refiere “*de acuerdo con la reivindicación 122*”, lo cual se considera un posible error de tipografía. Se sugiere realizar la aclaración pertinente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de abril de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011153365	“Phosphaplatins and their use for treatment of cancers”	8 de diciembre de 2011
D2	US20140288321	“Synthetic and purification methods for phosphaplatin compounds and uses thereof”	25 de septiembre de 2014

El documento D1¹ divulga compuestos de fosfaplatino monoméricos estables, donde se evalúa la eficacia y estabilidad estos en una variedad de cánceres. También se describen composiciones que comprenden complejos de platino y los métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas (resumen).

El documento D2² divulga métodos y procesos para la preparación y purificación de compuestos de fosfaplatino (resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica líquida caracterizada porque (...)” (Radicado N° NC2018/0011420 del 18 de noviembre de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

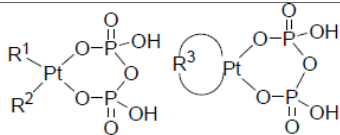
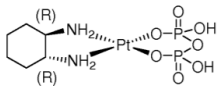
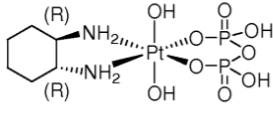
Características esenciales	D1
Una composición farmacéutica líquida caracterizada porque comprende un compuesto de fosfaplatino de fórmula (I) o (II):	Solución acuosa que comprende los complejos: (1R, 2R) -pyrodach-2 y (1R, 2R) -pyrodach-4 (pág. 31, párr. [0062]) de estructuras (I) y (IV) (pág. 14 y 15, párr. [0034]):

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044627266/publication/WO2011153365A1?q=WO2011153365>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049624225/publication/US2014288321A1?q=US20140288321>

Oficio N° 1413 de 5 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

 (I), una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, y una solución amortiguadora acuosa que tiene un pH en el rango de 7 a 9 en donde R1 y R2 se seleccionan, cada uno independientemente, de NH3, aminas alifáticas y aminas aromáticas; y en donde R3 se selecciona de 1,2-diaminas alifáticas o aromáticas, donde la solución amortiguadora comprende una sal pirofosfato para estabilizar el compuesto de fosfaplatino; y en donde la composición farmacéutica líquida es una formulación estéril adecuada para administración parenteral.	(i) enantiopure (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-pyrodach-  (I); (v) enantiopure (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-pyrodach-4  (IV); Y un buffer de fosfato (PBS) y bicarbonato a pH neutro (pág. 31, párr. [0062]). No menciona. estos complejos de formula (I) y (IV) son administradas parenteralmente y son formuladas en unidades de dosis inyectables (solución, suspensión o emulsión) (pág. 25, párr. [0051]).
---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque menciona una solución acuosa que comprende un complejos de platino-pirofosfato como los compuestos (1*R*, 2*R*) -pyrodach-2 y (1*R*, 2*R*) -pyrodach-4, los cuales presentan las estructuras (I) y (IV) (pág. 14 y 15, párr. [0034]) y un buffer de fosfato (PBS) y bicarbonato a un pH neutro, los complejos de platino muestran una notable estabilidad al pH neutro (pág. 31, párr. [0062]), estos complejos de formula (I) y (IV) son administrados parenteralmente y son formulados en unidades de dosis inyectables (solución, suspensión o emulsión) (pág. 25, párr. [0051]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada del documento D1 consiste en que la solicitud refiere que la solución amortiguadora comprende una sal de pirofosfato.

No hay efecto asociado al incluir una sal de pirofosfato en la solución amortiguadora, porque al comparar los ensayos de estabilidad a 25 °C/60 % de RH, en donde el ensayo de potencia para las composiciones que comprenden pirofosfato tienen un valor de 101,7% (9 meses) (tabla 11), mientras que la potencia en las composiciones donde el pirofosfato está ausente refiere un valor de 98,2 % (9 meses) (tabla 6), se evidencia que efectivamente son resultados diferentes pero, la solicitud no presenta un respaldo por ejemplo estadístico que demuestre que estos valores son significativamente diferentes para los propósitos de los ensayos de estabilidad; es decir, a pesar de que la composición sin pirofosfato refiere una potencia menor, esté es aceptable desde los criterios definidos por la ICH³, la cual manifiesta que para ensayos de estabilidad a largo plazo (25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH) un cambio significativo se define como un cambio del 5% respecto a su valor inicial en el ensayo; que cualquier producto de degradación exceda su criterio de aceptación ; y que no se cumpla con los criterios de aceptación de apariencia, atributos físicos y prueba de funcionalidad; por lo anterior, no es posible evidenciar un efecto asociado a la diferencia.

³ ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products. Recuperado de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf

Oficio N° 1413 de 5 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición de fosfaplatino conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, utilizar sales de pirofosfato como amortiguador para obtener composiciones farmacéuticas ya está divulgado en el arte previo, el cual refiere que el pirofosfato de sodio es un compuesto utilizado como un agente amortiguador y como un agente quelante, usándose en composiciones parenterales⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una solución amortiguadora que comprenda una sal de pirofosfato en la composición del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el compuesto de fosfaplatino (1,2-ciclohexanodiamina-(dihidrogenopirofosfato) platino (II) o pirodach-2) se encuentra en concentraciones de: 2.5 mM y 3.5 mM (pág. 32, párr. [0065]), lo que corresponde a 1.2 mg/ml y 1.7 g/mL respectivamente, tomando como masa molar de pirodach-2: 485,2256 g/mol. Este documento también relaciona los complejos de fosfaplatino coordinados al ligando pirofosfato y 1,2 ciclohexanodiamina, que pueden existir como cuatro estereoisómeros debido a la posible geometría cis y trans de los dos grupos amino de los carbonos quirales (1 y 2) del ligando diamina, los que pueden exhibir configuración (1R, 2R); (1S, 2S); (1R, 2S) y (1S, 2R) (pág.16, párr. [0036]), asimismo, el documento D1 también menciona que los complejos de fórmulas generales A y B, donde L¹ y L² pueden ser seleccionados de NH₃, aminas alifáticas o aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas (pág. 10 y 11, párr. [0027]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 24 *consiste en:* “Un proceso de preparación de una composición farmacéutica líquida (...)” (Radicado N° Radicado N° NC2018/0011420 del 18 de noviembre de 2020).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Un proceso de preparación de una composición farmacéutica líquida del compuesto de fosfaplatino, el proceso caracterizado porque comprende:	Proceso de purificación que comprende:
a) disolver un compuesto de fosfaplatino en un amortiguador acuoso que comprende una cantidad suficiente de base de hidróxido de manera tal que el pH permanece en el rango de 7 a 9;	En solución acuosa con bicarbonato de sodio a pH 8 se disolvieron 43 g (88.62 mmol) de un compuesto de fosfaplatino. La solución se agita por diez minutos y es filtrada (pág. 11, párr. [0113]).
b) filtrar la solución para obtener una formulación líquida;	
y c) agregar una sal de pirofosfato a la formulación líquida antes o después del paso	No menciona

⁴ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24403#section=Use-and-Manufacturing>

Oficio N° 1413 de 5 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

b) para estabilizar el compuesto de fosfaplatino en la formulación líquida.	
---	--

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 28 porque divulga un proceso de purificación que comprende las etapas: a) en solución acuosa con bicarbonato de sodio a pH 8 se disolvieron 43 g (88.62 mmol) de un compuesto de fosfaplatino b) El pH es ajustado a 8 por una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio y c) La solución se agita por diez minutos y es filtrada (pág. 11, párr. [0113]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 23 y el proceso divulgado del documento D2 consiste en la adición de una sal de pirofosfato a la formulación líquida antes o después del paso b).

No hay efecto asociado en adicionar una sal de pirofosfato a la formulación líquida antes o después del paso b), dado que no se evidencia en el capítulo descriptivo un efecto distinto al logrado con el proceso conocido que comprende otro amortiguador que regula el pH a 7.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en el documento D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?

Sin embargo, la adición de una sal de pirofosfato como una etapa adicional para obtener el del proceso de producción de una composición de fosfaplatino, está sugerida en el arte previo, el cual refiere que el pirofosfato de sodio es un compuesto utilizado como un agente amortiguador y como un agente quelante, usándose en composiciones parenterales⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una sal de pirofosfato en la solución amortiguadora en el proceso del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 24. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 24 a 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 23, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011153365	1 a 23	Nivel inventivo
D2	US20140288321	24 a 28	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D2

El solicitante afirma que *“El D2 es una solicitud de patente del presente Solicitante, que está dirigida a la preparación de (R,R)-pirodach-2 y la purificación por recristalización. El proceso descrito en D2 es muy diferente del proceso para preparar una formulación*

Oficio N° 1413 de 5 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

líquida de compuesto de fosfaplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer según la anterior reivindicación 28 (nueva reivindicación 24). El documento D2 se refiere a cómo eliminar las impurezas; mientras que la reivindicación 28 está dirigida a un proceso para preparar una formulación líquida inyectable a partir de un ingrediente farmacéutico activo puro (compuesto de fosfaplatino)”.

Se aclara que el solicitante tiene razón en la medida de que no son procesos destinados al mismo objetivo, pero a pesar de que D2 no refiera la preparación de una formulación líquida para el tratamiento de pacientes, sí sugiere en términos importantes una solución de fosfaplatino estable mediante un amortiguador a pH neutro, en cuanto a las demás características correspondientes a la preparación de una formulación farmacéutica estéril y a la inocuidad de una formulación parenteral, ya están ampliamente divulgadas en el arte previo, por lo que la persona versada en la materia las puede poner en práctica sin ninguna dificultad en la preparación de este tipo de formas farmacéuticas. Por lo tanto, no se considera que el proceso reclamado por el solicitante requiera de un salto inventivo sobre las anterioridades mencionadas.

Argumentos respecto al examen de novedad y nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“al menos en la forma en la que han sido enmendadas, la nueva reivindicación 1 y todas las reivindicaciones dependientes son novedosas frente a D1.”*

Se aclara que el solicitante tiene razón, porque teniendo en cuenta las modificaciones presentadas a las reivindicaciones en el presente estudio de patentabilidad se ha retirado la objeción por falta de novedad, sin embargo, persisten objeciones de nivel inventivo como se describe anteriormente en el numeral 5.1.

El solicitante asegura que *“la invención reivindicada se basa en un descubrimiento sorprendente de que la adición de una sal de pirofosfato a la formulación líquida estabilizó significativamente el compuesto de fosfaplatino, inhibiendo la formación del compuesto de platino dinuclear (la impureza “dímero”). La sal pirofosfato incluso revirtió la formación de la impureza “dímero”. (Ver los 2 párrafos posteriores a la Tabla 10 y las tablas 11 y 12)”.*

Se aclara que, a pesar de lo referido por el solicitante, también se puede observar que las composiciones sin incluir la sal de pirofosfato como amortiguador (las mismas que enseña el estado del arte previo), demuestran una estabilidad óptima según las definiciones en la guía ICH, dado que como se muestra en las tablas 4, 5, 6, y 7 de la solicitud, la potencia del activo no baja del 95% en ninguno de los casos tanto en estabilidad acelerada como natural, asimismo, la formación del dímero (PT-112), se mantiene constante hasta los 24 meses, en un valor de alrededor 0.3%. De manera que, en ausencia de un criterio de aceptabilidad para este agente, se considera que no existen argumentos contundentes para considerar que por el hecho de incluir la sal de pirofosfato le confiera a la composición de fosfaplatino para administración parenteral ya conocida en el arte previo, un efecto sorprendente o significativo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) 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.



Oficio N° **1413** de **5 de febrero de 2021**

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 1413 de 5 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0011420		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/026139		5 de abril de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06 de abril de 2016				X					
Solicitante									
PHOSPLATIN THERAPEUTICS LLC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 28
Palabras clave utilizadas	Platinum, phosphaplatin, pyrodach, pyrophosphate complex Pyrophosphate Buffer Treatment of cancer Liquid composition Aqueous solution
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/28, C07F 15/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	12219958	22/03/2013	-	-	A
ISA/ EPO	WO2011153365	08/12/2011	1 a 23	Pág. 10 y 11, párr. [0027]; pág. 14 y 15, párr. [0034]; pág.16, párr. [0036]; pág. 31, párr. [0062]; pág. 32, párr. [0065]; pág. 25, párr. [0051].	Y
	US20140288321	25/09/2014	24 a 28	pág. 11, párr. [0113]	Y
	US2013/015680	17/01/2013	-	-	A
ISA	CA2818933	19/07/2012	-	-	A
EPO	Moghaddas.S et al.	2012	-	-	A
	Corte-Rodriguez et al.	2015	-	-	A
USPTO	WO200500858	06/01/2005	-	-	A
Patbase	WO2013176764	28/11/2013	-	-	A
	US8846964	30/09/2014	-	-	A
	US8859796	25/09/2014	-	-	A
	US2014/024393	28/08/2014	-	-	A
	US2013/0165690	27/06/2013	-	-	A
Orbit	US2013/0236568	12/09/2013	-	-	A
	US2013/0064902	14/03/2013	-	-	A

Oficio N° 1413 de 5 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011420

	US20100233293	16/09/2010	-	-	A
	US20150231151	20/08/2015	-	-	A
Google patents	US4680308	14/07/1987	-	-	A
	WO2003095470	20/11/2003	-	-	A
	US4234500	18/11/1980	-	-	A
	US4115418	18/11/1980	-	-	A
	WO2007075877	05/07/2007	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Moghaddas S. et al. (2012). Phosphaplatins, next generation platinum antitumor agents: A paradigm shift in designing and defining molecular targets. <i>Inorganica Chimica Acta</i> 393. 173–181			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Corte-Rodriguez et al. (2015). Quantitative evaluation of cellular uptake, DNA incorporation and adduct formation in cisplatin sensitive and resistant cell lines: Comparison of different Pt-containing drugs. <i>Biochemical Pharmacology</i> . 69–77			
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 26/01/2021					
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos					