

BOGOTÁ - COLOMBIA  
OFICINA FUNDADA EN 1941  
APARTADO AEREO 12304  
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700  
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701  
CABLES: LLOREDA  
CALLE 72 No. 5-83 5º, PISO  
www.lloredacamacho.com  
llocco@lloredacamacho.com

Señor  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 04-088823-00008-0000  
Fecha: 2008-10-03 16:05:50 Dep. 2020 NUECREACION  
Tr. 11 PATENTE I II Eje. 378 FASE NACIONAL II  
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 19

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional PCT  
para "DERIVADOS DE 4-AZASTEROIDES FLUORADOS COMO  
MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDROGENOS".-Clase A61K 31/473.-  
Expediente número 04-088.823.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Julio de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 1260 relacionadas con la Claridad de la Solicitud, la Unidad de Invención y en contra del requisito de Nivel Inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales no solo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD:**

De conformidad con el Concepto Técnico No. 1260, el señor Examinador ha objetado la claridad de la descripción con base en las siguientes afirmaciones:

- (i) "Dentro del aparte descriptivo se encuentra que se habla que los compuestos de fórmula I pueden ser administrados con otros agentes en composiciones farmacéuticas o pueden administrarse por separado, pero estas composiciones o combinaciones no muestran ninguna ventaja técnica inesperada ya que no se encuentran datos que las respalden";
- (ii) "En cuanto a los resultados obtenidos, son datos muy generales, y no son representativos para todas las variables en R3 con los sustituyentes respectivos con reivindicadas en 1"; y

- (iii) "Se requiere al solicitante ajustar su capítulo descriptivo y reivindicatorio de acuerdo a aquellas modalidades que son objeto de la invención y a las observaciones realizadas teniendo cuidado de no ampliar la materia más allá de como se estableció originalmente" (resaltado fuera de texto).

Por otra parte, el señor Examinador ha manifestado que las reivindicaciones actualmente presentadas tampoco cumplen con el requisito de claridad, toda vez que:

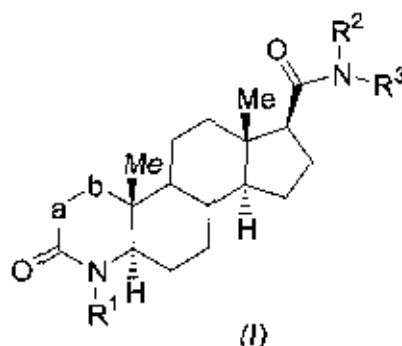
- (i) "Las reivindicaciones 1, 13, 15 no son claras ni concisas ya que resultan amplias y especulativas en el sentido que existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel del compuesto de fórmula I para el sustituyente R<sup>3</sup>, cuando se habla de "...de cicloheteroalquilo..." del cual no se especifica el número de átomos de carbono que lo conforma, no se define su tamaño, el número y clase de heteroátomos que lo conforman... Se le requiere al Interesado definir o especificar los grupos cicloheteroalquilo en lo posible (por ejemplo si es pliperidina, pliperazina, ...) y que son relevantes para la invención";
- (ii) "Para la reivindicación 3, se habla de "...donde el grupo alquilo o el **grupo cicloheteroalquilo**...", pero este grupo ya no se encuentra dentro del alcance de esta reivindicación";
- (iii) "La reivindicación 22 y en consecuencia sus dependientes no son claras ni concisas ya que resultan amplias y especulativas en el sentido que existen múltiples posibilidades de composiciones farmacéuticas... Se le requiere al interesado definir o especificar las composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula I con otros ingredientes activos y que son relevantes para la invención"; y
- (iv) "La reivindicación 28 no es clara y resulta amplia y especulativa, ya que se reclama nuevamente la composición reivindicada en 22, sin aportar ninguna característica técnica adicional".

Con el fin de superar adecuadamente las anteriores objeciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que es deseo del solicitante **presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al actualmente presentado y estudiado**, sobre el cual se han realizado limitaciones significativas respecto de la materia originalmente presentada y posteriormente modificada, con el fin de dar respuesta definitiva a las observaciones relacionadas con el requisito de claridad de la solicitud arriba mencionadas. En este sentido, los cambios realizados son los siguientes:

- (i) En la nueva reivindicación 1 se ha proporcionado una definición más restringida para los valores de n, el grupo a-b y los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, siendo de especial importancia señalar que se ha eliminado la opción "(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloheteroalquilo" objetada por el señor Examinador para el grupo R<sup>3</sup>, así

como también se ha restringido considerablemente el número de variables y la definición del grupo arilo que representan a dicho grupo, de tal forma que la nueva reivindicación 1 se lee ahora como sigue:

"1. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la que n es 1;

a-b representa CF=CH;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, donde arilo se selecciona entre

- (1) fenilo,
- (3) bencimidazolilo,
- (7) benzotiazolilo,
- (14) furanilo,
- (15) tienilo,
- (16) imidazolilo,
- (17) oxazolilo,
- (18) tiazolilo,
- (21) pirazolilo, y
- (31) azabencimidazolilo;

donde el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a (30) no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, y perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>"

- (ii) Se ha incluido una nueva reivindicación 2, en la que se han definido los valores de a-b y R<sup>1</sup> para la estructura mostrada y se exponen gráficamente y en forma explícita las variables que corresponden al grupo NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. El sustento para esta modificación se puede encontrar en las páginas 52 a 56 de la memoria descriptiva de la presente solicitud;

(iii) Las nuevas reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 7, y 8 corresponden a las reivindicaciones 33, 34, 35, 36, 28 y 29 actualmente presentadas; y

(iv) Se han cancelado las reivindicaciones 2 a 27 y 30 a 32 actualmente presentadas.

De conformidad con las modificaciones anteriormente señaladas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha ajustado y definido el alcance del capítulo reivindicatorio de acuerdo con las modalidades preferidas y específicas que son objeto de la invención y que se encuentran plenamente sustentadas en la memoria descriptiva, tal como fue solicitado mediante las observaciones realizadas en su Concepto Técnico, dando así cumplimiento a las observaciones que sobre el particular realizó en su Concepto Técnico No. 1260.

Finalmente, vale la pena señalar que las modificaciones arriba mencionadas **no amplían de ninguna forma** el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a limitaciones y aclaraciones realizadas con fundamento en la descripción y con el propósito de superar las objeciones de claridad presentadas por el señor Examinador, dando así cumplimiento a los requisitos exigidos en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

#### 4. UNIDAD DE INVENCION:

Ahora bien, de acuerdo con las afirmaciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 1260, las reivindicaciones 1 a 36 de la presente solicitud no cumplen con el requisito de unidad de invención porque se pueden distinguir dos grupos de invenciones, tales como:

- (i) "Grupo I: reivindicaciones 1-21, 28-36. Compuestos de fórmula I, sus composiciones farmacéuticas y procedimiento para preparar dicha composición", y
- (ii) "Grupo II: Reivindicaciones 22-27. Composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I con ingredientes activos adicionales"; por lo que
- (iii) "Cada una de estas invenciones, es una invención distinta caracterizada por su propia característica técnica y no se encuentran tan unidas como para formar un concepto general inventivo único".

Con el fin de dar respuesta a las objeciones presentadas por el señor Examinador en contra del requisito de Unidad de Invención señaladas anteriormente, me permito dirigir nuevamente su atención al hecho de que tal como se señaló en el punto anterior, **se han eliminado las reivindicaciones 22 a 27 actualmente presentadas**, correspondientes al segundo grupo de invenciones señalado, superando así en forma definitiva cualquier requerimiento en este sentido.

5. **NIVEL INVENTIVO:**

Por último, el señor Examinador ha objetado el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento "Azasteroids: Structure-Activity Relationships for Inhibition of 5 $\alpha$ -reductase and Androgen Receptor Binding" (D1) de Rasmussen, G. et al, citado como la referencia más cercana del estado de la técnica y el cual revela compuestos que tienen actividad como inhibidores de 5-alfa-reductasa, señalando en su Concepto Técnico que:

- (i) "La diferencia con D1 son las sustituciones sobre el nitrógeno de la carboxamida del grupo farmacofórico y el doble enlace sobre el carbono que contiene el F (a-b)";
- (ii) "Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuesto reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano; porque estos compuestos **no presentan un mayor efecto modulador del receptor de andrógenos**";
- (iii) "El problema técnico planteado en esta solicitud que consiste en la necesidad de derivados de azasteroides que sean moduladores del receptor de andrógenos..., se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares derivados de azasteroides... De manera que los nuevos compuestos **son una alternativa a los compuestos conocidos porque no presentan un mayor efecto modulador del receptor de andrógenos**".

En relación con las anteriores afirmaciones, de la manera más atenta me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, fundamentados tanto en las diferencias estructurales como en los datos experimentales proporcionados por el solicitante, por medio de los cuales se demuestra plenamente la altura inventiva de la presente solicitud frente a las enseñanzas del documento citado.

Sobre este particular, en primer lugar me permito resaltar que, tal como se ha mencionado anteriormente, el documento de Rasmussen (D1) revela compuestos que tienen actividad como inhibidores de 5-alfa-reductasa. En este sentido, resulta de la mayor importancia señalar que la 5-alfa-reductasa es una enzima que convierte la testosterona en el andrógeno más potente DHT (ver Rasmussen, col 1, página 2298), y que el receptor de andrógenos (AR) pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares hormonales esteroides/tiroides.

Teniendo lo anterior en mente, es necesario dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la actividad de cualquier grupo de compuestos como inhibidores de la enzima 5-alfa-reductasa y como ligandos del receptor de andrógeno (AR) **es diferente** y, por lo tanto, dicha actividad, bien sea la primera o la segunda, presenta propiedades independientes la una de la otra, lo que en otras palabras significa que **un compuesto que**

exhibe buenas propiedades inhibidoras de la enzima 5-alfa-reductasa, puede exhibir propiedades no satisfactorias para la modulación del receptor de andrógenos.

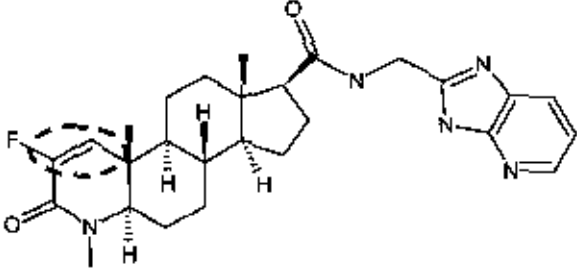
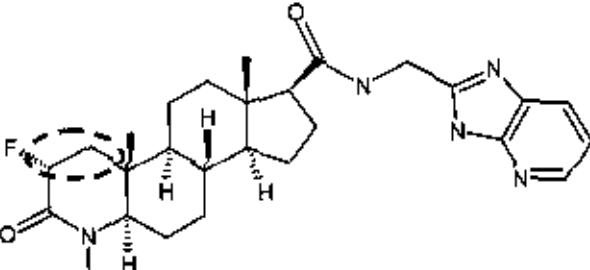
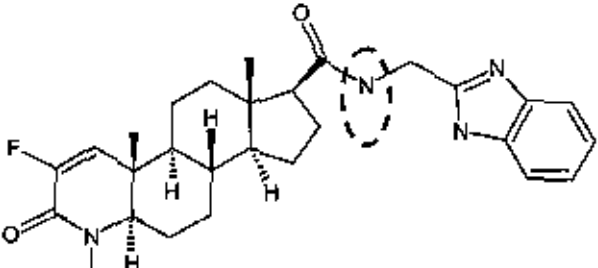
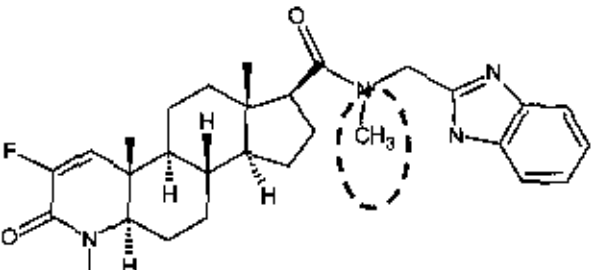
Un ejemplo de esta distinción se encuentra en la descripción de la actividad alteradora de hormona in vivo de los compuestos fluorados descritos en D1. Efectivamente, el compuesto 29 de Rasmussen, el cual ha sido específicamente señalado por el señor Examinador y en el que no hay presencia de un grupo CF=CH en el anillo azasteroide y el átomo de nitrógeno del grupo amido se encuentra sustituido por dos grupos etilo, presenta una buena capacidad para inhibir la acción de la 5-alfa-reductasa a pesar de su falta de potencia como un ligando modulador del receptor de andrógenos, tal como se puede ver en la misma referencia de Rasmussen, (página 2301, Tabla III), en la cual se identifica al compuesto señalado como el número 29, y en donde se señala que tiene una baja afinidad por el receptor AR de rata - 1800 nM o 1.8 micromolar.

En este sentido, es claro que la falta de actividad de afinidad por el AR del compuesto 29 (valor de IC<sub>50</sub> de 1.8 micromolar) revelada en D1, **lo deja por fuera del rango de potencia descrito para los compuestos de la presente invención**, que tiene un valor de IC<sub>50</sub> de afinidad enlazante a andrógeno de 1 micromolar o menos, tal como se señala en el ensayo 1 que se encuentra en la página 64 de la descripción en donde se indica que **"los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de la presente invención mostraron valores de IC<sub>50</sub> de 1 micromolar o menos"**.

Ahora bien, y con el fin de demostrar que las diferencias en la actividad de los compuestos de la presente invención como **moduladores más potentes de la acción del receptor de andrógenos** frente los enseñados por la referencia D1 **sí se deben a las características estructurales resaltadas**, características que de ninguna forma son sugeridas o mencionadas por D1, me permito dirigir la atención del señor Examinador al siguiente análisis comparativo, realizado entre compuestos de la presente invención y compuestos que cumplen con las características estructurales reveladas por D1, mediante el cual se ha logrado determinar **experimentalmente el profundo efecto que sobre la actividad moduladora AR tiene la presencia combinada y simultánea de un grupo CF=CH en el anillo azasteroide, junto con la mono-sustitución del átomo de nitrógeno del grupo amida (esto es, R<sup>2</sup> igual a hidrógeno), propia de los compuestos de la presente solicitud tal como han sido ahora definidos y reivindicados**.

De conformidad con lo anterior, me permito presentar la siguiente Tabla Comparativa de Actividades Biológicas realizada para compuestos con estructuras representativas tanto del objeto ahora reclamado en la solicitud bajo estudio, como de las enseñanzas de la referencia citada y como estado de la técnica más cercano, particularmente respecto a las características estructurales del compuesto 29 del documento de Rasmussen.

Tabla Comparativa de Actividades Biológicas para compuestos de acuerdo con la Solicitud de Patente Colombiana No. 04-088.823 vs. compuestos de acuerdo con el documento D1.

|   |                                                                                     | Enlace AR,<br>IC50 | E <sub>max</sub> TAMAR,<br>respecto a R1881 |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|
| 1 |    | 7.2 nM             | <b>77%</b>                                  |
| 2 |   | 5.4 nM             | <b>16%</b>                                  |
| 4 |  | 6.5 nM             | <b>116%</b>                                 |
| 5 |  | 48 nM              | <b>&lt;12%</b>                              |

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:**

De conformidad con los resultados experimentales anteriormente presentados, es claro que los compuestos de la invención son dramáticamente superiores en sus propiedades biológicas a las que presentan los compuestos enseñados en el estado de la técnica, tal como lo demuestran los resultados de las pruebas biológicas realizadas para cuatro compuestos representativos, tanto de la presente solicitud como de las enseñanzas del estado del arte. Cada uno de los compuestos fue evaluado en el Ensayo 1 descrito en la solicitud, es decir el ensayo que comienza en la página 62 de la descripción ("Ensayo con Desplazamiento de Radioligando Basado en Hidroxilapatita de la Afinidad del Compuesto por Materiales AR Expresados Endógenamente") y en el Ensayo 5, el cual comienza en la página 67 de la descripción ("Modulación de Trans-Activación del Receptor de andrógenos (TAMAR)").

El Ensayo 1 mide la cantidad de compuesto de prueba requerida para enlazar el 50 por ciento del material de Receptor de Andrógeno utilizado en el ensayo. El resultado, IC50, se calcula utilizando un compuesto bien conocido (R1881) como estándar.

El Ensayo 5 mide la efectividad con la que el compuesto de prueba se enlaza al Receptor de Andrógeno. En el ensayo, si un compuesto de prueba se enlaza al Receptor de Andrógeno, el Receptor de Andrógeno enlazado activará un promotor. El promotor activado inducirá posteriormente la transcripción del gen reportero y la luminiscencia "reportada" se observa y se mide. El resultado "luminiscencia relativa máxima (Emax)" es la cantidad de luminiscencia medida comparada con la medida utilizando 100nM de R1881.

El artículo de Rasmussen describe un análogo fluorado, **un compuesto 2-fluoro-1-ano**, ejemplo 29, el cual es biológicamente diferente de los compuestos reivindicados en la presente invención. La solicitud bajo estudio describe compuestos que son enlazantes potentes del Receptor de Andrógenos, tal como se midió mediante el ensayo de Trans-activación TAMAR. **El fluor-ano de Rasmussen pertenece al tipo de compuestos que no ofrece una actividad TAMAR deseable por dos razones, que a continuación se señalan.**

Primero, los fluor-anos, en contraste con los fluor-enos, tienen una actividad TAMAR reducida, tal como se puede evidenciar a partir de la comparación del compuesto 1 con el compuesto 2, en donde en el caso del compuesto 1 reivindicado, **la reducción del agonismo después de su conversión al compuesto 2 resulta en una Emax para TAMAR indeseablemente baja (16%), comparada con el valor de 77% alcanzado por el compuesto de tipo fluoro-eno.**

En segundo lugar, el compuesto 29 de Rasmussen es una **dialquil carboximida amida en la posición 17**. Las dialquil amidas demostraron una Emax para TAMAR baja, tal como se evidenció con el compuesto 5; **el efecto negativo del alquilo en la posición correspondiente a R<sup>2</sup> en los compuestos de la presente invención puede verse**

claramente cuando se compara el comportamiento del compuesto 5 con el de la mono-alquil amida 4 reivindicada.

Finalmente, incluso la presencia de solamente una de las dos características estructurales que representan a los compuestos de la invención es insuficiente, tal como se puede apreciar en el compuesto 5, **en donde se cuenta con la presencia del grupo CF=CH en el anillo azasterolde pero también se cuenta con la presencia de una dialquil amida en la posición 17 (es decir, R<sup>2</sup> es diferente de hidrógeno tal como se requiere en la presente invención)**, hace que la actividad de los compuestos así obtenidos sea claramente desfavorable frente a los de la solicitud en estudio, toda vez que tanto la cantidad de compuesto determinada mediante el Ensayo con Desplazamiento de Radioligando como la actividad del compuesto determinada mediante el ensayo de Modulación de Trans-Activación del Receptor de andrógenos, se ven negativamente afectados frente a los valores determinados para un compuesto que sí cumple con la condición de contar con **la presencia combinada y simultánea de un grupo CF=CH en el anillo azasterolde, junto con la mono-sustitución del átomo de nitrógeno del grupo amida (esto es, R<sup>2</sup> igual a hidrógeno), propia de los compuestos de la presente solicitud.**

En consecuencia, en el estudio adjuntado a la presente respuesta, se han proporcionado datos que demuestran la superioridad de los compuestos que tienen un "...doble enlace sobre el carbono que contiene el F (a-b)" sobre los compuestos comparables más cercanos que no cuentan con la presencia de dicho doble enlace. Tal como se puede apreciar, el compuesto evaluado que representa al objeto de la invención tiene una dramática ventaja en el ensayo TAMAR sobre el compuesto comparable que no tiene el doble enlace, tal como lo enseñan los compuestos 1 y 2 de la Tabla anexa.

De la misma forma, los compuestos de las presentes reivindicaciones (en donde R<sup>2</sup> solamente puede ser hidrógeno) también son dramáticamente superiores a aquellos que tienen un grupo alquilo en la misma posición, tal como se puede apreciar de la comparación del compuesto 4 con el compuesto 5 en la Tabla anteriormente señalada. Aquí el solicitante ilustra una dramática superioridad tanto en el valor de IC50 como en el Emax para el ensayo TAMAR.

Por todo lo anterior, es completamente claro que las sorprendentes ventajas técnicas que presentan los compuestos revelados por el solicitante como moduladores de la acción del receptor de andrógenos **se deben exclusivamente a las características estructurales que los diferencian de los compuestos enseñados en el estado de la técnica, diferencias que de ninguna forma son enseñadas o al menos sugeridas por D1, a las cuales no podría llegar una persona versada en la materia, y mucho menos en la forma obvia o evidente exigida por la Decisión Andina 486 para poder afirmar una falta al requisito de Nivel Inventivo.**

Por otro lado, y en forma realmente sorprendente, el señor Examinador afirma que la persona versada en la materia "en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1, **hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los sustituyentes sobre el nitrógeno de la carboxamida del grupo farmacofórico**, (por ejemplo por hidrógeno y un grupo aralquilo), lo cual es una práctica común en el campo técnico **y así lograr los derivados de azasteroides fluorados reivindicados** que no parecen presentar un mayor efecto modulador del receptor de *andrógenos*" (resaltado fuera de texto).

En este sentido, dado que los compuestos reivindicados en la presente invención presentan diversas variaciones estructurales frente a sustancias ya conocidas, resulta de primordial importancia dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que **en las ciencias farmacéuticas las variaciones estructurales sobre compuestos químicos pueden conducir a una actividad farmacológica sustancialmente diferente** para los productos de dichas sustituciones, toda vez que la actividad de un compuesto obedece a la interacción entre todos los elementos y grupos constituyentes de una molécula (relación estructura-actividad), por lo que la más mínima variación puede conducir a una actividad mejorada, diferente a la deseada, reducida frente a la original o simplemente a la completa inactividad del compuesto resultante.

Por lo tanto, cualquier estudio dirigido a la obtención de derivados de sustancias de alguna forma relacionadas con compuestos conocidos sigue todo un procedimiento que involucra no solo un trabajo experimental, sino también la capacidad que tiene el experimentador para determinar, con base en su conocimiento, cuáles sustituciones o modificaciones, en qué posiciones y con qué tipo de sustituyentes **podrían** resultar interesantes, tanto desde el punto de vista sintético como biológico, toda vez que en el desarrollo de un derivado se busca que presente al menos la misma actividad, idealmente una actividad mejorada y que además su procedimiento de síntesis no resulte demasiado complicado, o no por lo menos frente al proceso de síntesis del producto conocido.

La tendencia de la ciencia farmacéutica, a la par con la investigación básica en la búsqueda de nuevos productos, es el desarrollo de derivados de sustancias conocidas que presenten propiedades iguales o mejoradas respecto de sus predecesores, y el alto grado de avance tecnológico y científico alcanzado en la actualidad se debe a este desarrollo, que *indudablemente* es impulsado por la protección que proporciona el privilegio de patente para la explotación comercial exclusiva de estos derivados que representan alternativas terapéuticas con características iguales o mejoradas.

Es por esta razón que se debe ser bastante cuidadoso y objetivo a la hora de realizar un examen de patentabilidad sobre sustancias que representan derivados farmacológicamente interesantes, pero más aún, **se debe ser consciente de que los procesos de variación estructural y obtención de derivados, lejos de ser actos**

**rutinarios y de resultados predecibles, constituyen el motor que impulsa la investigación.**

El mejoramiento de una especie con una actividad biológica definida no es una tarea fácil, requiere de un alto grado de investigación, pero sobre todo, requiere de la capacidad creadora e inventiva del químico sintético, quien debe recurrir a sus conocimientos y experiencia, y a la base que le proporciona el estado de la técnica, para poder obtener un compuesto alternativo con propiedades iguales o mejoradas, propiedades que de ninguna manera se pueden anticipar o pueden resultar evidentes a priori, como al parecer considera el señor Examinador.

Ahora bien, si las variaciones estructurales se redujeran a la combinación de características individuales aisladas de una amplia gama de compuestos, cualquier persona de nivel medio en cualquier lugar del mundo podría desarrollar continuamente productos mejorados, pero la realidad es que la modificación o variación de una estructura base no es simplemente el reemplazo de un sustituyente por otro y "esperar" que dicha sustitución "proporcione" algún resultado positivo.

Por el contrario, se deben tener en cuenta aspectos de diseño experimental y variables de síntesis, que la naturaleza del sustituyente no interfiera con la actividad, que la posición en la que se realiza la modificación no genere cambios sobre el perfil farmacocinético, que la presencia de múltiples sustituyentes al tiempo no genere reacciones competitivas o que sus efectos se inhiban o anulen, y tal vez lo más complicado, que el cumplimiento de estas condiciones no puede ser predicho de ninguna manera, o resultar obvio o evidente a partir del diseño de un compuesto novedoso, sino que únicamente pueden ser comprobadas mediante el trabajo de laboratorio y los ensayos clínicos.

Por lo tanto, es claro que en campo de las ciencias químicas y farmacéuticas la modificación o variación estructural de compuestos con actividad farmacológica no conduce invariablemente al mantenimiento de dicha actividad, mucho menos a su mejoramiento, toda vez que el efecto de una variación, por más pequeña que ésta sea, no puede ser determinado *a priori*. Por el contrario, las modificaciones estructurales obedecen generalmente a un plan de diseño y síntesis basado en el criterio del investigador, quien recurre no solo a su experiencia y a las herramientas que le proporciona la literatura, sino que además debe acudir a su capacidad de análisis y discernimiento con el fin de definir los mejores caminos para lograr su objetivo entre la multiplicidad de opciones y posibilidades que se le pueden presentar.

Adicionalmente, y tal como lo sabe cualquier persona versada en este campo técnico, la decisión que se tome para proseguir con una línea investigativa y una ruta de modificación y/o síntesis específicas debe contar con un análisis profundo y cuidadoso del objetivo a lograr, no solo con el fin de alcanzar dicho objetivo en forma científica y metodológica, sino además porque en la investigación moderna el ahorro y la correcta

administración de recursos humanos y de materiales constituyen un factor de primordial importancia a la hora de encausar una investigación.

Sobre este particular, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que **ninguna invención surge de la nada**, y en este sentido, toda investigación cuenta con una base y un soporte teórico y experimental que precisamente impulsa a los investigadores a realizar esfuerzos adicionales por mejorar lo ya conocido, considerando precisamente lo que ya se conoce con el fin de llegar al objetivo propuesto, que en el presente caso corresponde a la posibilidad de proporcionar nuevos compuestos que actúen como moduladores más potentes del receptor de andrógenos y así brindar al estado de la técnica una novedosa y eficiente alternativa terapéutica para el tratamiento de afecciones causadas por deficiencia de andrógenos o que pueden mejorarse por la administración de los mismos.

En síntesis, el señor Examinador sostiene que una persona versada en la materia podría haber esperado razonablemente que la variación de compuestos tipo 2-fluoro-1-ano conocidos (como los enseñados en D1), hacia derivados como los revelados en la presente solicitud, mediante ensayos sistemáticos podría conducir en forma obvia o evidente a compuestos en donde las propiedades moduladoras del receptor de andrógenos no solamente hubieran podido mantenerse, si no que además se hubieran mejorado.

Frente a esta posición, el solicitante nuevamente manifiesta su inconformidad al respecto, toda vez que no existe enseñanza alguna en el documento citado que pudiera sugerir a la persona versada en la materia que los derivados de tipo fluor-eno monoalquil amido sustituidos de la solicitud bajo estudio pudieran ser moduladores **potentes y selectivos** del receptor de andrógenos.

Sobre este particular, me permito llamar nuevamente la atención del señor Examinador al hecho de que si bien la modificación molecular es un concepto conocido, no existe ninguna sugerencia en la referencia citada que motivara a la persona versada en la materia a sintetizar los compuestos de la presente invención, y mucho menos, **a considerar obvios o evidentes los cambios estructurales realizados**, con los sustituyentes y modificaciones específicas empleadas, en la posición correcta que permite llegar a los compuestos de la presente invención y a sus sorprendentes propiedades como moduladores mejorados de la acción del receptor de andrógenos, todos hechos que no obedecen a una simple modificación de carácter rutinario.

En otras palabras, lo que resulta fundamental al desarrollar el análisis del nivel inventivo no es si la persona versada en la materia **podría** haber modificado los compuestos del documento citado para llegar a los derivados de la presente solicitud. Por el contrario, el hecho relevante es si esa persona efectivamente lo **habría** hecho con base en las enseñanzas de esa referencia, o inclusive, con su conocimiento medio en el campo de la síntesis de esta clase de compuestos. Como **no existen reglas de oro en química medicinal para predecir la relación entre estructura y actividad**, la persona versada

en la materia siempre necesita realizar los experimentos farmacológicos apropiados para determinar si un compuesto con ciertas modificaciones en su estructura puede llegar a tener la actividad deseada.

En consecuencia, la presente invención efectivamente posee el nivel inventivo requerido sobre las enseñanzas de la referencia citada por el señor Examinador, toda vez que **dicho documento no enseña o sugiere a la persona versada en la materia los sustituyentes y las modificaciones específicas de las estructuras reivindicadas en la presente invención y, mucho menos, que dichos sustituyentes y modificaciones producen un efecto notable en la actividad de las estructuras finales en cuanto a potencia y selectividad como moduladores del receptor de andrógenos.**

En consecuencia, se ha demostrado en forma contundente que **existen claras diferencias técnicas entre el objeto de la presente invención y las enseñanzas del documento D1 que no resultan evidentes para una persona versada en la materia,** dado que dicha referencia no sugiere las modificaciones o variaciones estructurales que caracterizan a los compuestos de la solicitud en estudio y mucho menos, que los compuestos obtenidos, a pesar de las significativas modificaciones realizadas, no solo mantengan una notable actividad como moduladores potentes y selectivos de la acción del receptor de andrógenos, si no que además la mejoren, tal como fue revelado en la presente solicitud y comprobado mediante los datos experimentales anexados a esta respuesta.

Por lo tanto, se ha demostrado en forma clara y contundente que las enseñanzas del documento D1 no pueden ser consideradas relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud bajo estudio, dado que no existe en dicha referencia sugerencia alguna que pudiera orientar a una persona versada en la materia a alcanzar el resultado logrado en la presente invención, y mucho menos, que lo hiciera en la forma obvia o evidente exigida por el artículo 18 de la Decisión 486 para poder establecer una falta de altura inventiva frente al estado de la técnica.

6. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-74,293, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (ii) Copia del texto completo del capítulo reivindicatorio ahora modificado, que reemplaza al texto actualmente estudiado, en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentados y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

*[Signature]*  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

NOTARIA PUBLICA DE BOGOTA  
RECONOCIMIENTO DE FIRMA PERSONAL  
18 SEP 2008  
DIRECCION DE REGISTRO Y CONTROL DE DOCUMENTOS  
ALICIA LLOREDA RICAURTE (E) C.C. 39.690.713  
DE BOGOTA

*Alicia Lloreda Ricaurte*

CC 39.690.713  
T.P. 53.215

Yo, el Notario, he verificado que el/los que aparece(n)  
en esta escritura es/son el/los que la(s) suya(n) y  
que el contenido del mismo es cierto. En constan-  
cia de lo que consta en esta escritura.

*[Signature]*  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

NOTARIA PUBLICA  
PASLO MENDOZA  
BOGOTA  
Notario de la Enciclopedia

239

236

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 74,293  
FECHA : SEPTIEMBRE 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-088823- -00008-0000

Fecha: 2008-10-03 16:05:50 Dep. 2020 NUECREACION  
Fra. 11 PATENTECIVII Eje: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 921690   | 17/09/2008 | 10,405,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES  | 103,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 103,000.00  |

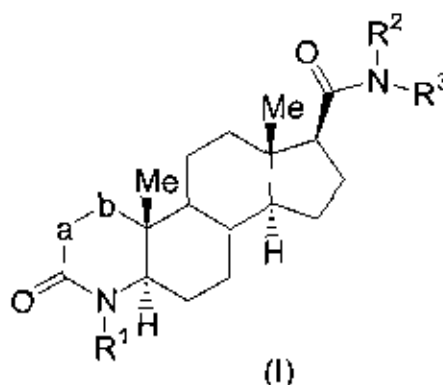
SOM: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

# REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la que  
n es 1;

a-b representa CF=CH;

R<sup>1</sup> metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>3</sup> es

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, donde arilo se selecciona entre

(1) fenilo,

(3) bencimidazolilo,

(7) benzotiazolilo,

15 (14) furanilo,

(15) tienilo,

(16) imidazolilo,

(17) oxazolilo,

(18) tiazolilo,

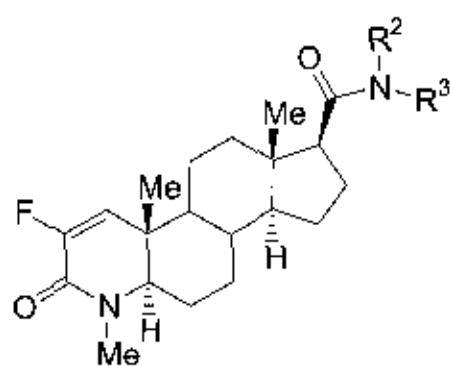
20 (21) pirazolilo, y

(31) azabencimidazolilo;

donde el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a (30) no está sustituido o  
está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre  
halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, y perfluoro-alquilo C<sub>1-4</sub>.

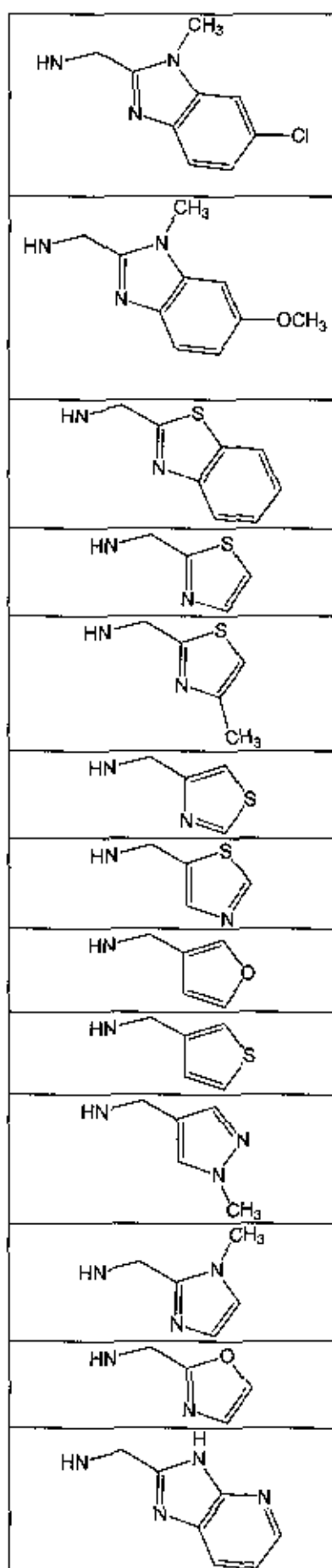
25

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula  
estructural:



En donde

| $NR^2R^3$ es |
|--------------|
|              |
|              |
|              |
|              |
|              |
|              |
|              |
|              |



3. Un compuesto que comprende *N*-(bencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 4. *N*-(bencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -carboxamida.
5. Un compuesto que comprende *N*-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 6. *N*-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -carboxamida.
- 15 7. Una composición farmacéutica fabricada combinando un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

sube y baja en el líquido con un ritmo específico. El volumen del líquido es tal, que en la carrera ascendente la malla de alambre queda por lo menos 2,5 cm debajo de la superficie del líquido y desciende hasta no menos de 2,5 cm del fondo en la carrera descendente. Las tabletas se colocan en cada uno de los seis cilindros junto con un disco de plástico sobre la tableta, a menos que la monografía indique otro modo. El punto final de la prueba ocurre cuando todo residuo remanente es una masa blanda sin un centro blando palpable. Los discos de plástico contribuyen a la tarea de hacer pasar por el tamiz toda la masa blanda que se forma.

Para las tabletas comprimidas no revestidas, el líquido de prueba suele ser agua a 37°, pero en algunos casos las monografías especifican que se debe usar *líquido gástrico simulado TS*. Si una o dos tabletas no se desintegran, se repite la prueba con 12 tabletas. De las 18 tabletas ensayadas entonces, 16 tienen que haberse desintegrado en un lapso dado. Las condiciones de la prueba se modifican un poco para tabletas revestidas, tabletas bucales y tabletas sublinguales. En la monografía se indican los tiempos de desintegración para la tableta individual. Para la mayor parte de las tabletas no revestidas, el período es de 30 minutos, aunque en algunas de ellas la duración es muy diferente. Para las tabletas revestidas pueden requerirse hasta 2 horas, en tanto que para las sublinguales, como las de clorhidrato de isoproterenol CT, el tiempo de desintegración es 3 minutos. Para más detalles acerca de las condiciones exactas de la prueba consúltese la USP.

#### Prueba de disolución

Para ciertas tabletas, las monografías disponen el cumplimiento de límites de disolución y no de desintegración. Como la absorción y la disponibilidad fisiológica de la droga dependen de que la sustancia esté disuelta, las características de disolución apropiadas son una propiedad importante de una tableta satisfactoria. Lo mismo que la prueba de desintegración, la prueba de la disolución para medir el tiempo que un porcentaje dado de la droga de una tableta tarda en entrar en solución, es una prueba *in vitro*. Se hace con miras a evaluar la disponibilidad fisiológica de la sustancia, pero la manera en que se la describe en la actualidad no es para medir la inocuidad o eficacia de la tableta ensayada. La inocuidad y la eficacia de una forma farmacéutica en particular debe demostrarse de entrada realizando estudios *in vivo* apropiados y evaluaciones clínicas. Lo mismo que la prueba de desintegración, la prueba de disolución ofrece un medio de control para tener la seguridad de que una determinada formulación de tabletas es la misma en lo tocante a la disolución, que la de la tanda de tabletas que había resultado ser eficaz al principio. Además provee un procedimiento de control *in vitro* para eliminar variaciones entre las tandas de producción. Véase el capítulo 35 para un comentario completo sobre pruebas de disolución.

#### Validación

En esta era de creciente control gubernamental sobre la industria farmacéutica, no se pueden comentar los procedimientos de elaboración sin mencionar alguna actividad para validar el proceso. Con fines de documentación, ensayo del producto y quizás ensayos durante el proceso, el fabricante puede demostrar que su fórmula y su proceso se desempeñan de la manera prevista y que esto sucede en forma reproducible.

Aunque el justificativo para requerir la validación aparece en las disposiciones relacionadas con las "Buenas prácticas actuales de elaboración para productos farmacéuticos terminados" así como en otras publicaciones, todavía hay mucho margen para interpretaciones y el proceso varía de una compañía a otra. Las áreas generales de acuerdo serían: 1) que la actividad de validación debe empezar en investigación y desarrollo y continuar durante la introducción del producto, 2) que la clave es la documentación y 3) que, en general, tres tandas representan una muestra adecuada para la validación. Mientras la práctica de la validación para productos nuevos no se llegue a adoptar con firmeza y universalidad, un enfoque satisfactorio (empleando datos históricos) es hacer la validación retrospectiva de los productos más antiguos.

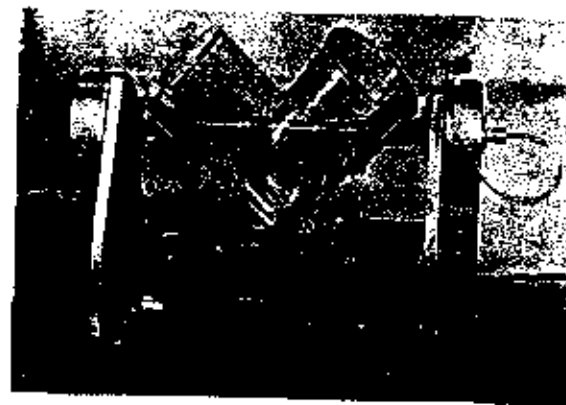
#### Métodos de preparación

##### Granulación húmeda

El método más usado y más general para preparar tabletas es el de la granulación húmeda. Su popularidad se debe a que es más probable que la granulación satisfaga todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesarios para realizar el procedimiento, en particular en gran escala. Los pasos del método húmedo son: 1) pesada, 2) mezclado, 3) granulación, 4) tamizado de la masa húmeda, 5) secado, 6) tamizado a seco, 7) lubricación y 8) compresión. Los aparatos que se requieren dependen de la cantidad o tamaño de la tanda. Se mezclan bien el componente activo, el diluyente y el desintegrante. Para tandas pequeñas los constituyentes pueden mezclarse en cuencos o morteros de acero inoxidable. También se puede hacer el mezclado en pequeña escala sobre un gran trozo de papel tomando los bordes opuestos y voleando el material hacia adelante y atrás. La mezcla de polvos puede tamizarse a través de un tamiz de finura apropiada para eliminar los grumos o deshacerlos. Este tamizado también produce un mezclado adicional. El tamiz que se elija siempre debe ser del mismo tipo de alambre o tela que no afecte la potencia de los componentes mediante interacción. Por ejemplo, la estabilidad del ácido ascórbico se resiente con el cobre, aunque la cantidad de éste sea pequeña, de modo que se debe tomar la precaución de evitar su contacto con el cobre o con aleaciones que lo contengan.

Para cantidades de polvo más grandes, la mezcladora

Fig. 90-6. Mezcladora de recipientes gemelos para sólidos o semisólidos (gentileza de Patterson-Kelley).



ra gemelar Patterson-Kelley y la mezcladora de doble cono permiten hacer un mezclado de precisión en poco tiempo (fig. 90-6). Las mezcladoras gemelares vienen en muchos tamaños, desde modelos de laboratorio hasta grandes modelos de producción. Las mezcladoras planetarias, como la Glen y la Hobart, han cumplido esta función en la industria farmacéutica por muchos años (fig. 90-7). En gran escala, a menudo se emplean mezcladoras de cinta que pueden adaptarse para producción continua. Las mezcladoras masivas del tipo de hoja sigma se han usado mucho en la industria farmacéutica.

En la actualidad están adquiriendo rápida popularidad las mezcladoras de alta velocidad y alto corte como la Lodge/Littleford, la Diosna, la Fielder y la Baker-Perkins. Existe toda una gama de tamaños de estas mezcladoras. La granulación de lecho fluido (que se comenta luego) también está hallando amplia aceptación en la industria. Para estos dos tipos de procesamiento se requieren ligeras modificaciones en los siguientes procedimientos.

Las soluciones del agente cohesivo se agregan a los polvos mezclados bajo agitación. La masa de polvo se humedece con la solución cohesiva hasta que adquiere

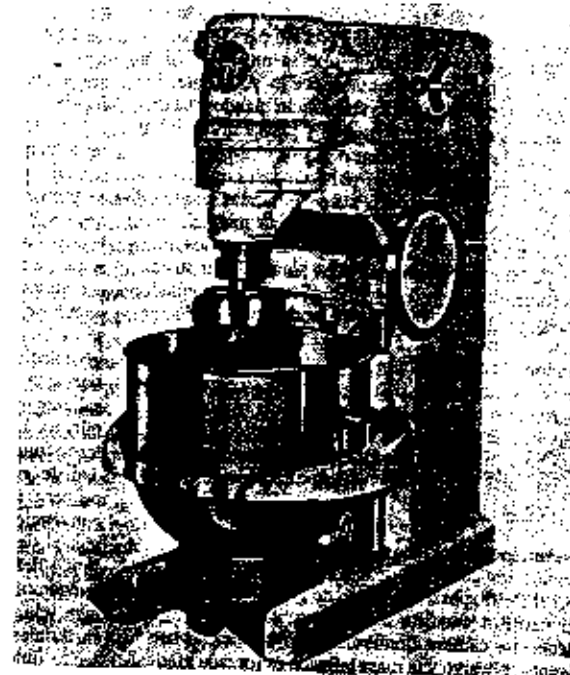


Fig. 90-7. Mezcladora de polvos Glen (gentileza de Am. Machine)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075  
Bogotá, D.C.

Abogado  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 04088823 |
|        | Trámite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     | 2674     |
|        | Folios     | 004      |

|                         |                                     |                               |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (fase nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
|                         |                                     | Cap. II                       | <input checked="" type="checkbox"/> |

|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| No. Sol. Internacional          | PCT/US03/08277      |
| Fecha de Presentación Internal. | 07 de Marzo de 2003 |

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**

- 1.1. Descripción: Folios: 59 a 128 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 18 a 31 (como se radicó inicialmente)  
Folios: 129 a 140 primera modificación.  
Folios: 163 a 175 segunda modificación.  
Folios: 237 a 240 tercera modificación.
- 1.3. Respuesta del solicitante Folios: 222 a 235.
- 1.4. Prioridad: Folio 1 ( US60/363,822 , 13 de Marzo de 2002. )

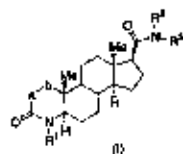
**Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 237 a 240.**

## 2. Objeto de la invención

Título de la solicitud . Derivados de 4-azasteroides fluorados como moduladores del receptor de andrógenos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:  
Derivados de 4-azasteroides fluorados

Reivindicaciones 1-6 : Compuesto de la fórmula I :



Reivindicación 7 : Composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.

Reivindicación 8 : Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de derivados de azasteroides que sean moduladores del receptor de andrógenos de una forma selectiva de tejido y son útiles como agonistas del receptor de andrógenos en el tejido óseo y / o muscular que a la vez antagonizan el AR en la próstata de un paciente varón o en el útero de una paciente mujer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de azasteroides fluorados , procedimientos para su preparación y formulaciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : C07D221/18; A61K31/473 ;

## 3. 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 13 de Marzo del 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

| Nº | Documento                                                                                       | Título                                                                                         | Fecha de Publicación* |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D2 | REMINGTON FARMACIA<br>17ª EDICION . EDITORIAL<br>MEDICA PANAMERICANA<br>Tomo 2<br>Página 2188 . | CAPITULO 90 . FORMAS<br>FARMACEUTICAS SÓLIDAS<br>ORALES . TABLETAS.<br>Métodos de preparación. | 1987                  |

## 5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

### 5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para la reivindicación 8:

En donde se reclama un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica, en el cual comprende combinar un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable; a la luz de D2 (Folio 241, página 2188, en donde por ejemplo para la preparación de tabletas se mezcla (combina) el compuesto activo con el diluyente y el desintegrante (estos últimos vehículos farmacéuticamente aceptables)), no está conformado por pasos sorprendentes para el experto en la materia, tal y como el mismo solicitante lo enuncia (Ver folio 85, líneas 3-6) son conocidos en el estado del arte. De manera que carece de nivel inventivo.

#### 6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Los argumentos expuestos por el solicitante en los folios 222 a 235 son aceptados como respuesta al artículo 45 de los folios 215 a 221 en donde se demuestra el nivel inventivo de la solicitud.

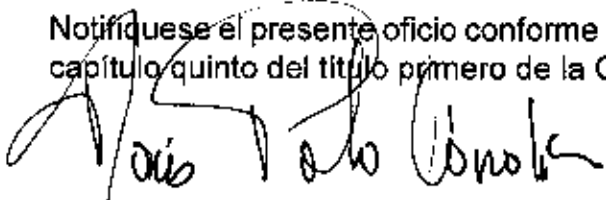
#### 7. Conclusión:

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

| Nº | Documento Nº                                                                       | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D2 | REMINGTON FARMACIA 17ª EDICION. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Tomo 2. Página 2188. | 8                          | Nivel inventivo.     |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

  
**DORIS ELENA POLO CORDOBA**  
 Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
06 MAR. 2009

|                                   |                                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO No.</b><br>07 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202075 |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|