



No. 05-112195-00007-0000

CLASIFICACIÓN: 11.14.58.86 - Dep. VIGILANCIA DE PATENTES
Código PATENTE: 05-112195-00007-0000
A 1.444.80.501514.001 - Folio 28

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2889/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 05-112.195
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 14557 notificado por fijación en lista el 14 de noviembre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3079, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 16 cláusulas y en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 3, 7, 8 y 12. Adicionalmente, se reenumeraron las restantes modificando su dependencia.

1.2 Se introdujo una nueva reivindicación 8 que hace referencia expresa al compuesto bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-isoxazol-3-ilcarbonilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano. (Ejemplo 242 de la descripción).

1.3 En el nuevo juego de reivindicaciones se cancelaron las definiciones para R⁷, R⁸ y R¹².

1.4 También, se canceló la alusión a grupos carboxílico de 3 a 15 átomos de carbono en las definiciones de R⁶ y R¹⁰.

En cuanto a estas modificaciones, me permito manifestar que las mismas se llevaron a cabo con el ánimo de especificar el alcance de la presente invención. Por lo tanto, no implican ampliación de la materia originalmente presentada.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 09-8,499 del 3 de febrero de 2009, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

2. Nivel inventivo

Sobre este particular, me permito citar el artículo 18 de la Decisión 486 donde se pone de manifiesto que: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* (El subrayado es nuestro).

La norma anteriormente citada, lo que quiere indicar es que el nivel inventivo radica en que no resulte obvia para una persona medianamente versada en la materia y que la invención no se derive de manera evidente del estado de la técnica. Así las cosas, lo que exige el legislador es la demostración de la obviedad de la invención o que se deriva de manera evidente del estado de la técnica, imponiéndose el deber en cabeza de la administración para que se evidencien estos dos hechos.

En ningún momento es acertado concluir que la presente invención no tiene un efecto técnico inesperado partiendo de una simple comparación entre el estado del arte citado y la invención en estudio, manifestando únicamente que la diferencia de la presente invención con D1, radica en que la solicitud en estudio menciona una sustitución en el nitrógeno de la quinuclidina, porque entonces estaríamos ante un escenario de un estudio de novedad, el cual sí está basado en semejanzas y diferencias.

Al respecto, me permito recordarle al señor examinador los presupuestos y reglas de valoración del nivel inventivo. El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una persona versada en la materia que se presume es *"una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención"*¹.

¹ "GUIA PARA LOS PAISES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES". Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará *"cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc); debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones."*²

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en las anterioridades D1 y D2. De esta forma, *"es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la necesaria originalidad"*.³

En este sentido, es menester del señor examinador establecer la existencia del nivel inventivo, es decir, si hay o no este requisito en la invención, pues resulta improcedente señalar vagamente que *"La única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona una sustitución en el Nitrógeno de la quinuclidina, mientras que D1 presenta una diferente. Sin embargo, esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuesto siguen siendo antagonistas M3."*

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor examinador a las páginas 42 a 44 de la memoria descriptiva, donde se pone de manifiesto que los compuestos de los ejemplos que se encuentran en la invención, tienen en general valores de K_i **por debajo de $1\mu M$** en el ensayo utilizado para medir y comprobar la actividad biológica de los mismos. Es así que, los compuestos de los ejemplos 17, 34, 52, 54, 71, 76, 96, 114, 138, 159, 170, 190, 209, 221, 242 y 244 presentan valores de la constante K_i de M3 de 0.0144, 0.0023, 0.0019, 0.0001, 0.0005, 0.0011, 0.0046, 0.0002, 0.0022, 0.0007, 0.0007, 0.0007, 0.0010, 0.0013, 0.0003 y 0.0003 μM , respectivamente, lo que hace que los compuestos de la invención sean capaces de inhibir el enlace de la acetilcolina con los receptores muscarínicos M3. Aún más, la invención revela que de manera sorprendente los compuestos de la solicitud en estudio también presentan actividad antimuscarínica, con lo cual los compuestos reclamados resultan ser interesantes y benéficos para la relajación del músculo liso bronquial y en el alivio de la bronco-constricción.

² Ob cit, pág 40.

³ Ibídem.

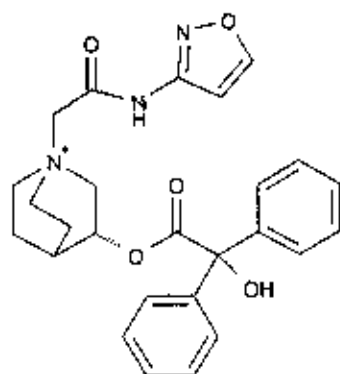
En ese orden de ideas, me permito decir que considerando el problema solucionado por la solicitud en estudio, que es el suministro de novedosos derivados de quinuclidina que sean potentes antagonistas del receptor muscarínico M3 y que por lo tanto, sean útiles para tratar condiciones que sean mediadas por dicho receptor, una persona normalmente versada en la técnica no habría podido encontrar motivación a partir de los documentos D1 y D2, toda vez que en D1 no se hace sugerencia o mención alguna que haga posible realizar compuestos de fórmula I donde el sustituyente R⁴ sea un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo -NR⁵-CO-R⁶ ó -CO-NR⁹R¹⁰.

Por su parte, el documento D2 (US 3714357) revela derivados de quinuclidina con actividad anticolinérgica central y periférica. Sin embargo, D2 no revela ni sugiere que cualquiera de los compuestos reclamados en la solicitud en estudio. De hecho, ninguno de los compuestos revelados específicamente o de manera general en D2 se encuentra sustituido sobre el átomo de nitrógeno del grupo de quinuclidina.

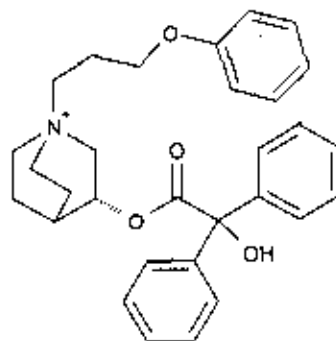
Por consiguiente, si una persona medianamente versada en la materia que tuviera conocimiento de estos dos documentos, no encontraría evidente la combinación de los mismos. Es más, no encontraría motivación a partir de ellos para realizar dicha sustitución, pues D1 no llevaría de manera evidente a dicha persona, que estuviera enfrentada al problema técnico propuesto, a seleccionar y modificar compuestos específicos de la anterioridad D1 de manera que lo llevaran indiscutiblemente a los compuestos de la solicitud en estudio. De hecho, la persona medianamente versada en la materia no habría podido predecir en algún grado que los compuestos con la estructura reclamada en la invención podrían ser potentes antagonistas del receptor muscarínico M3.

En ese orden de ideas, me permito decir que aunque los dos documentos fueran leídos de manera simultánea, no habría ninguna razón para concluir que la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente, prepararía los compuestos de la solicitud en estudio, particularmente un derivado de quinuclidina que estuviese sustituido en el átomo de nitrógeno por un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que a su vez soportara un grupo -NR⁵-CO-R⁶ ó -CO-NR⁹R¹⁰. Tampoco habría razón alguna para que se tuviera la expectativa de que los mismos fueran antagonistas potentes del receptor muscarínico M3.

En este sentido, se hace necesario señalar que los compuestos de la invención en estudio, representados por el compuesto del ejemplo 242, son dos veces más potentes sobre el receptor M3 mediante el uso del mismo ensayo, en comparación con el ejemplo 2 de la técnica anterior, que es el compuesto estructuralmente más cercano, como a continuación se ilustra:



M3 Ki = 0.14 nM, Example 242



M3 Ki = 0.37nM, Example 2 of D1

En la figura se puede apreciar que la constante para el compuesto del ejemplo 242 es mucho menor en comparación con la del compuesto del ejemplo 2 de D1, lo cual demuestra que tiene mucha más afinidad de unión por el receptor muscarínico M3. Como ya se mencionó anteriormente, otros compuestos de la solicitud, principalmente los ejemplos 9, 40, 59, 61, 80, 96, 101, 103, 121, 138, 140, 143, 150, 153, 159, 160, 185, 189, 190, 201, 203, 205, 209, 214, 217, 229, 237, 240, 244 y 245 tienen actividades (M3 Ki) de 10.4, 13.9, 1.7, 2.1, 3.7, 4.6, 6.8, 8.2, 7.5, 2.2, 5.2, 1.2, 1.1, 0.8, 0.7, 1.7, 4.3, 3.8, 0.7, 1.6, 0.6, 1.2, 1.0, 3.6, 4.2, 5.6, 2.5, 2.2, 0.5 y 1.4 nM.

Ahora bien, el análisis de nivel inventivo realizado por el señor examinador es claramente el resultado de un análisis del tipo "hindsight". De hecho, este tipo de análisis no es permitido para desvirtuar el concepto de altura inventiva.

En este tipo de análisis, el examinador no enfoca su estudio en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales de un campo técnico específico, sino que se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos relacionados en la tecnología. A este respecto dirijo la atención del examinador al "*Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina*, publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo "...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención".(El subrayado es nuestro)

En el presente caso, para el examinador puede resultar "*obvio*" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados como referencia D1 y D2, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema

planteado. Es decir, que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.

En consecuencia, para una persona versada en la materia no habría sido compuestos de la fórmula (I) donde el sustituyente R4 es un alquilo de hasta 8 átomos de carbono sustituido por -NR⁵-CO-R⁶ ó -CO-NR⁹R¹⁰, como lo quiere hacer parecer el señor examinador.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

COPIA DE LA SENTENCIA DEL TRIBUNAL DE CONDUCTA

No. 05-112195-00007-0000

FECHA: 2009-02-04 14:58:59 - DOR 2009-02-04 14:58:59
LUGAR: BOGOTÁ - LUGAR: BOGOTÁ
ACT 404 - SUPLENTE DE LA CLASE - Folios 28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 8,499 ✓
FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MGBET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTÁ	062754387	108004750	02/02/2009	31,370,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SOL: CIENTO ONCE MIL PESOS

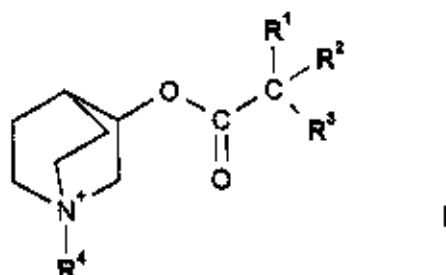
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7 2009
(CP-1906)

REIVINDICACIONES

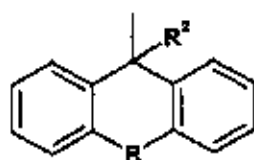
1. Un compuesto de la fórmula I:



en forma de sal o zwitteriónica, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o $-CR^1R^2R^3$ forman juntos un grupo de la fórmula:



en donde R es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, ó $-N(CH_3)-$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NR^5-CO-R^6$ ó $-CO-NR^9R^{10}$,

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo

de 2 a 8 átomos de carbono, alquililo de 2 a 10 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

o R^8 es grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano, amino, nitro, carboxilo, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o R^{10} es un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^2 es halógeno o hidroxilo;

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NR^5-CO-R^6$ ó $-CO-NR^9R^{10}$,

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

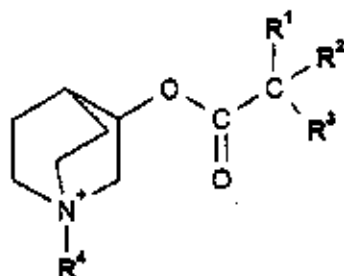
R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquililo de 2 a 10 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o R^6 es un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o R^{10} es un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

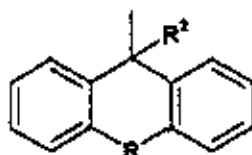
3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1:



en forma de sal o zwitteriónica, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 16 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o $-CR^1R^2R^3$ forman juntos un grupo de la fórmula:



en donde R es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, ó $-N(CH_3)-$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NR^5-CO-R^6$, ó $-CO-NR^9R^{10}$

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, , o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

o R^6 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano, amino, nitro, carboxilo, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, o por un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o R^{10} es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^2 es halógeno o hidroxilo;

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NR^5-CO-R^6-CO-NR^9R^{10}$,

R^6 es hidrógeno

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o R^6 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, o por un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o R^{10} es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo aromático carbocíclico de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^2 es halógeno o hidroxilo;

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NR^5-CO-R^6$, ó $-CO-NR^9R^{10}$,

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo heterocíclico de 5 a

12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

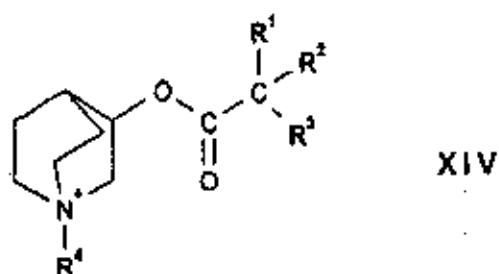
o R^8 es un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

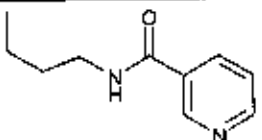
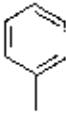
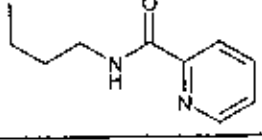
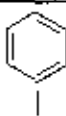
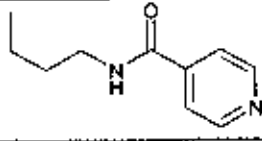
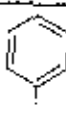
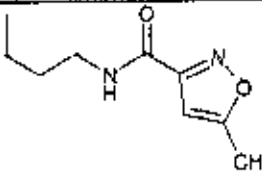
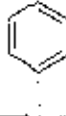
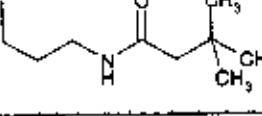
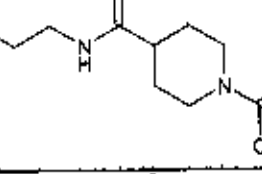
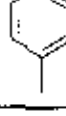
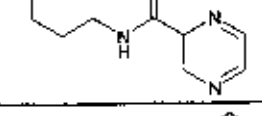
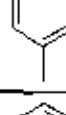
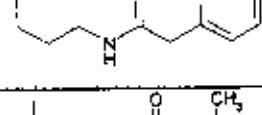
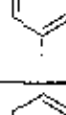
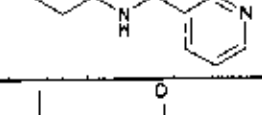
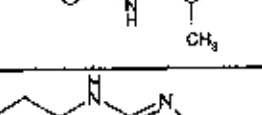
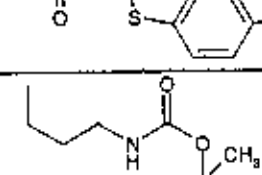
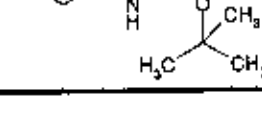
R^{10} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o por un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

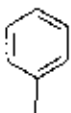
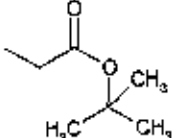
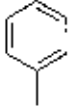
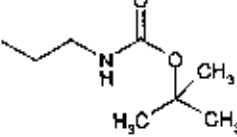
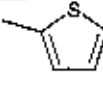
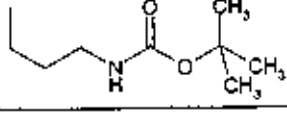
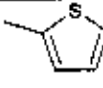
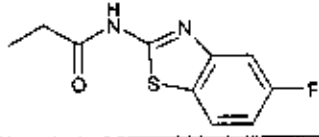
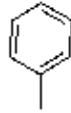
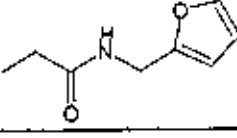
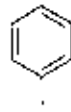
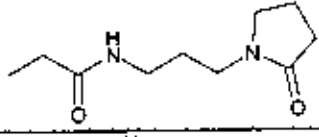
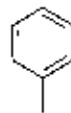
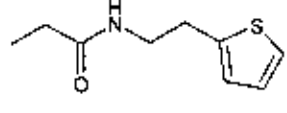
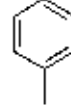
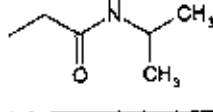
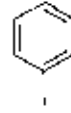
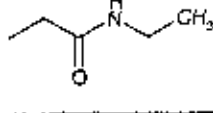
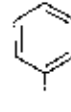
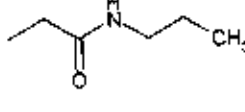
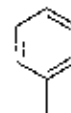
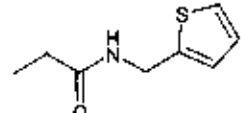
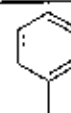
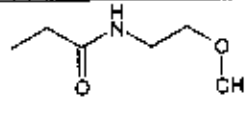
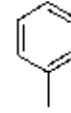
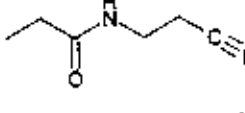
o R^{10} es un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

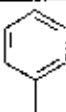
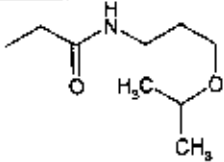
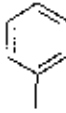
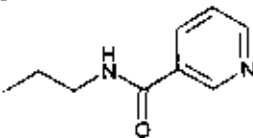
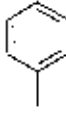
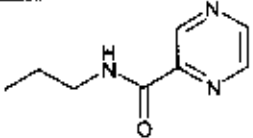
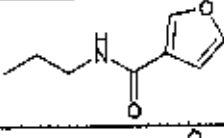
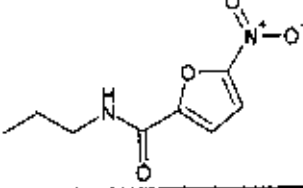
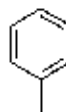
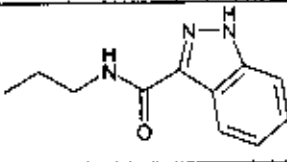
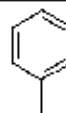
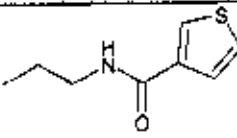
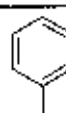
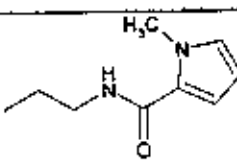
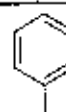
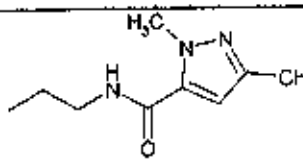
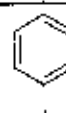
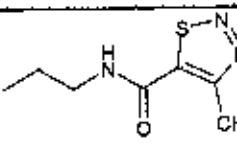
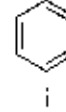
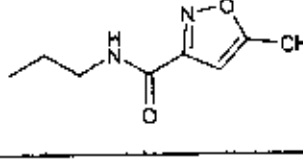
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual también es un compuesto de la fórmula XIV:

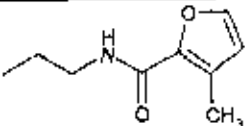
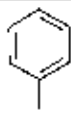
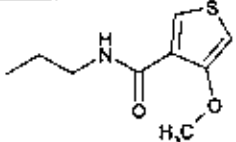
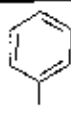
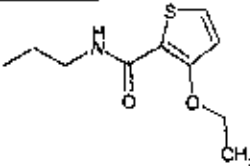
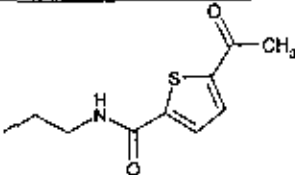
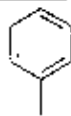
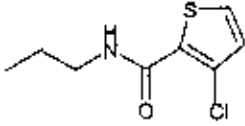
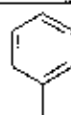
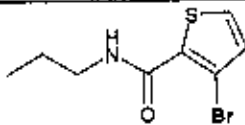
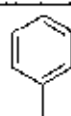
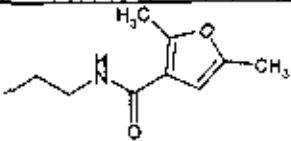
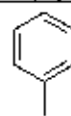
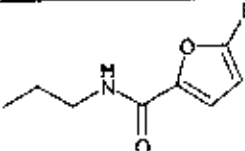
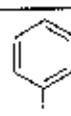
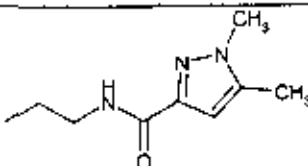


en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se muestran en la siguiente tabla:

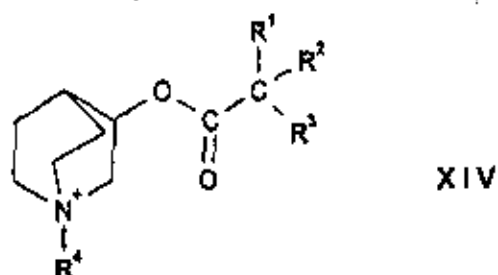
R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

R^1 y R^3	R^2	R^4
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

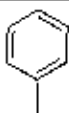
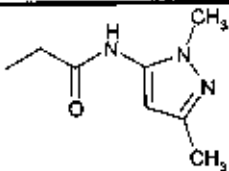
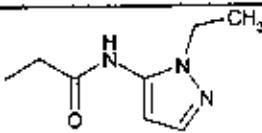
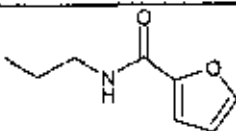
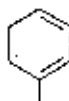
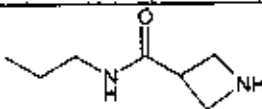
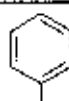
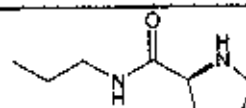
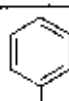
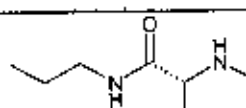
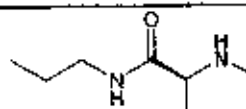
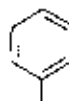
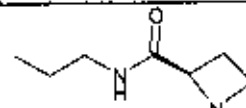
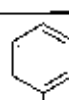
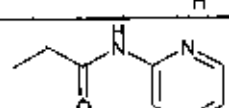
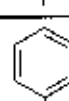
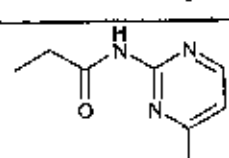
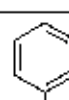
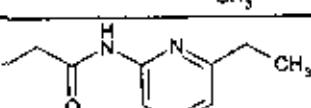
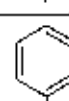
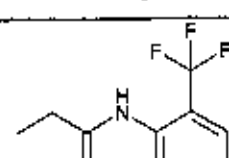
R ¹ y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

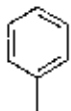
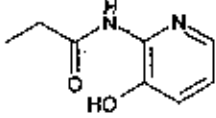
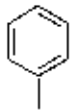
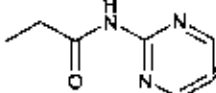
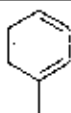
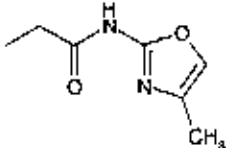
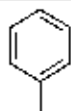
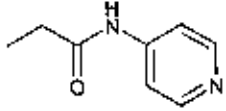
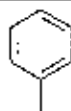
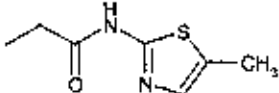
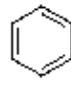
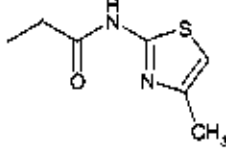
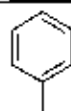
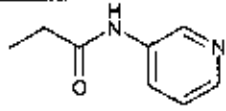
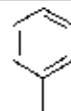
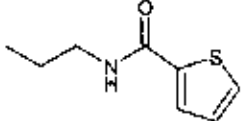
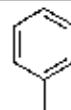
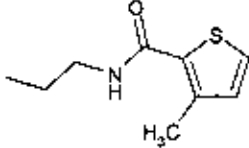
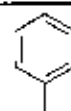
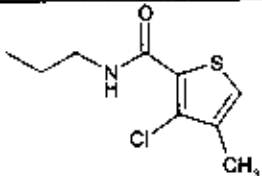
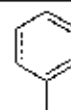
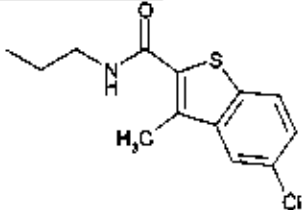
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual también es un compuesto de la fórmula XIV:

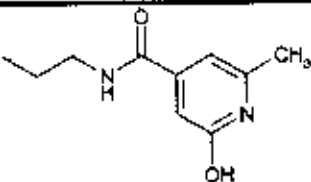
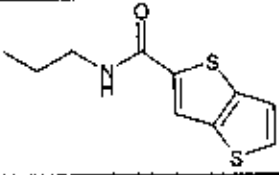
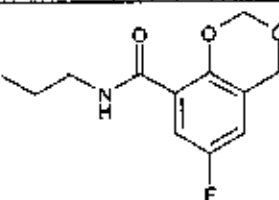
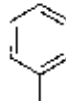
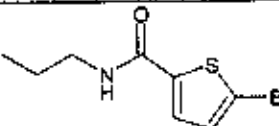
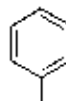
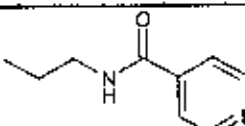
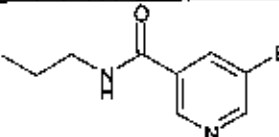
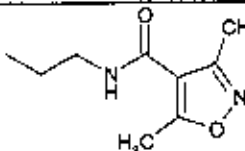
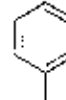
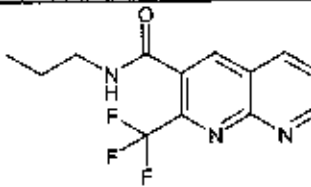
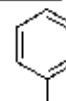
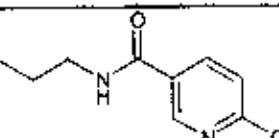
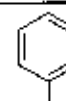
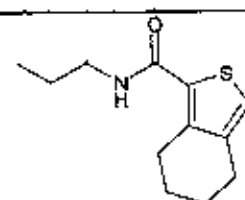


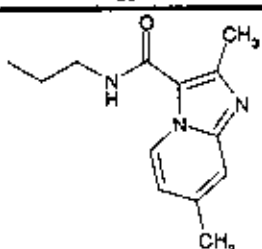
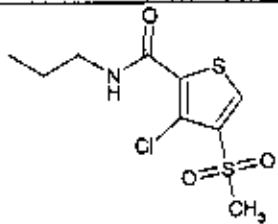
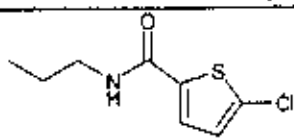
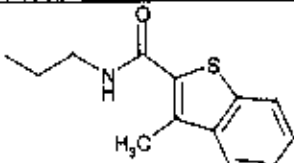
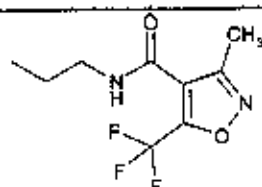
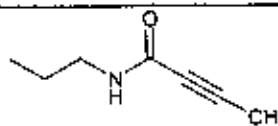
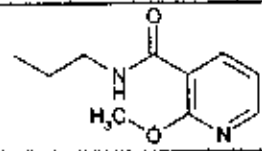
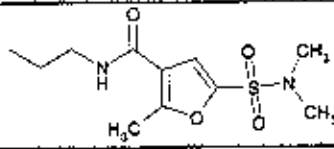
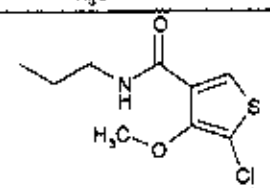
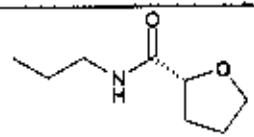
en donde R¹, R², R³, y R⁴ son como se muestran en la siguiente tabla:

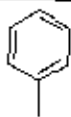
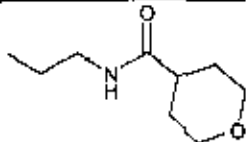
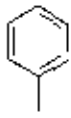
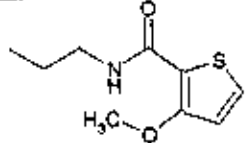
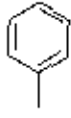
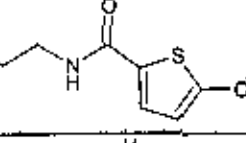
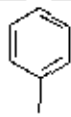
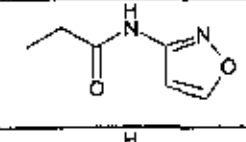
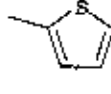
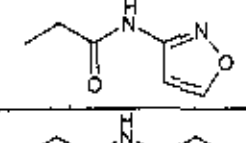
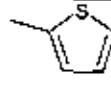
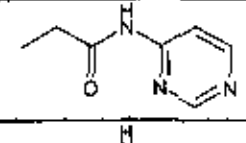
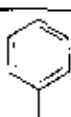
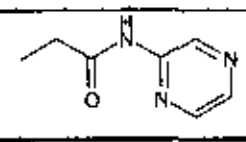
R ¹ y R ³	R ²	R ⁴
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	
	OH	

R ¹ y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

R ¹ y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

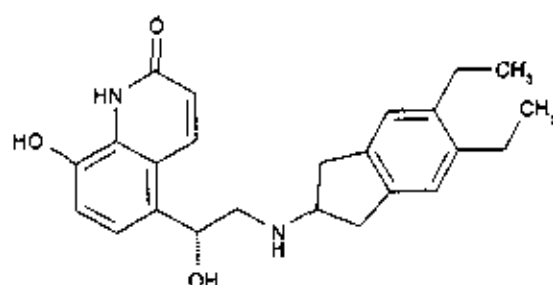
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-isoxazol-3-ilcarbonilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en combinación con otra sustancia de fármaco, la cual es una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, anti-histamínica, descongestionante, o anti-tusiva.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un agonista del adrenoreceptor beta-2 y/o un corticosteroide.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde el agonista del adrenoreceptor beta -2 es el compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 ú 11 en donde el corticosteroide es seleccionado de budesonida, beclametasona, fluticasona, ciclesonida y mometasona.

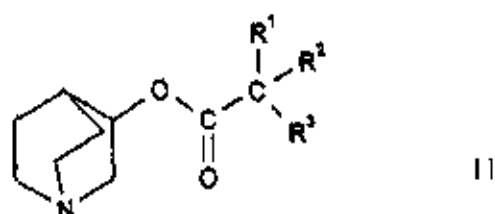
13. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por el receptor muscarínico M3.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula 1, como se reclama en la reivindicación 1, el cual comprende:

(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II:

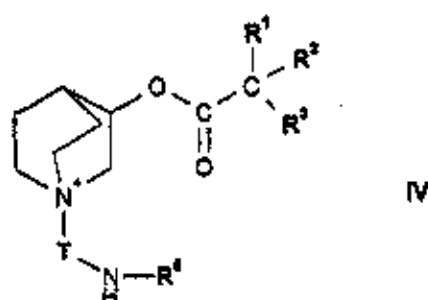


o una forma protegida del mismo, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula III:

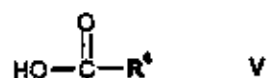


en donde R^4 es como se define anteriormente en la presente, y X es cloro, bromo, o yodo; o

(B) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NR^5CO-R^6$, en donde R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV:

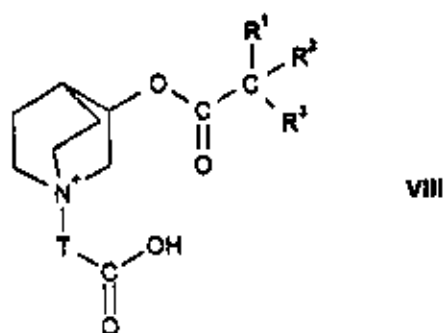


o una forma protegida del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en la reivindicación 1, opcionalmente en la presencia de un agente de acoplamiento, y T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula V:



en donde R^6 es como se define en la reivindicación 1, o un derivado formador de amida del mismo, tal como un haluro de ácido;

(E) para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, en donde R^9 y R^{10} son como se definen en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII:



o una forma protegida del mismo, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente

COMPOUNDS No	BINDING TO RECEPTOR M ₂ (IC ₅₀ nM)
ATROPINE	3.2
IPRATROPIUM	3.0
1	31
2	15
7	22
8	4.8
17	14
18	6.6
20	6.8
35	13
36	2.7
39	3.8
44	4.4
53	5.6
71	8.2
74	16
77	3.1
78	5
84	9.9
89	5.4
99	31
100	14

101	7.6
109	31
114	14
116	23
126	13
127	16
128	8.8
129	6.3
136	11
137	6.9
138	19
146	13

(1) M. Waelbroek, M. Tastenoy, J. Camus, J Christophe. Binding of selective antagonists to four muscarinic receptors (M1 to M4) in rat forebrain. Mol. Pharmacol. (1990) 38: 267-273.

Our results show that the compounds of the present invention have affinities for the M₃ receptors which are very similar to the reference compounds.

The compounds of the invention preferably have high affinities for muscarinic M₃ receptors (EM3), preferably human muscarinic receptors. Affinity levels can typically be measured by *in vitro* assays, for example, as described above.

Preferred compounds of the invention have an IC₅₀ (nM) value for M₃ receptors of less than 35, preferably less than 25, 20 or 15, more preferably less than 10, 8 or 5.

Test on bronchospasm in guinea pig

The studies were performed according to Konzett and Rössler (2). Aqueous solutions of the agents to be tested were nebulized and inhaled

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	05-112195
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	0 5 0 8 2
	Folios	7

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional	PCT/EP2004/004605
Fecha de Presentación Internal.	30-04-2004

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

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 6 a 150	(como se radicó inicialmente)
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios 151 a 200 Folios 253 a 273	(como se radicó inicialmente) (modificación.)
<u>Prioridad:</u>	Fecha: 02-05-2003; país y número: GB0310232.4. Fecha: 24-10-2003; país y número: GB0324887.9.	
Respuesta del solicitante	Folios: 246 a 251	

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "DERIVADOS DE QUINUCLIDINA QUE SE ENLAZAN CON LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3"

Problema Técnico Planteado: La necesidad de compuestos útiles en el tratamiento de condiciones medadas por el receptor muscarínico M3, en particular aquellas relacionadas con mayor tono para-simpático (folio 48).

Solución: derivados de quinuclidina que se enlazan con los receptores muscarínicos M3.

IPC: A61P11/06; C07D453/02; C07D519/00.

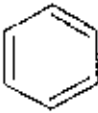
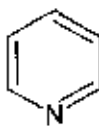
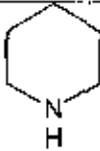
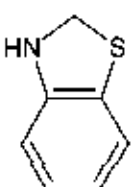
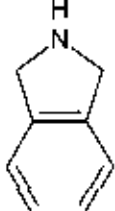
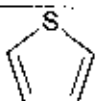
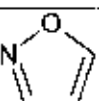
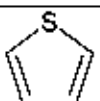
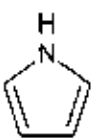
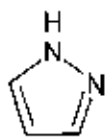
3. De la solicitud de Patente

a. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 (folio 253), no indica el significado de R^3 , el mismo también se omite en la descripción (folio 6). Esto se debe a un error en la traducción de la presente solicitud donde al definir los radicales se habla de R^1 y R^3 y no de R^1 y R^2 , como lo hace la presente solicitud. Se le recomienda al solicitante revisar la traducción de las reivindicaciones.

La reivindicación 1 carece de concisión debido a que hay un número demasiado alto de alternativas posibles dentro de la misma. El solicitante presenta un elevado número de sustituyentes con marcadas diferencias estructurales al utilizar expresiones tales como "heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre". Es bien sabido además que pequeñas modificaciones alrededor de un grupo farmacológico puede modificar o incluso anular la actividad de un compuesto.

El solicitante indica que los compuestos que se encuentran en los ejemplos presentan valores de K_i debajo de $1 \mu M$. Dichos ejemplos presentan esencialmente como sustituyentes:

R^1 y R^3	R^6 o R^{10}	R^2
	 ,  ,  , 	OH
	 ,  ,  ,  , 	
	Alquilo C_{1-3} sustituido por uno de los anteriores heterociclos	

Se recomienda al solicitante presentar una solicitud concisa cuyos compuestos posean soporte técnico en la descripción que sustente la actividad de los mismos sobre los receptores M3.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 02-05-2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

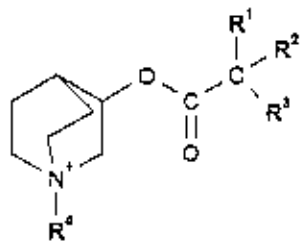
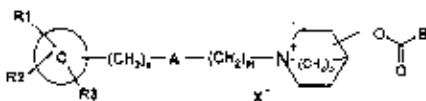
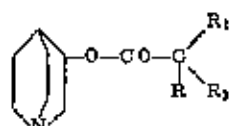
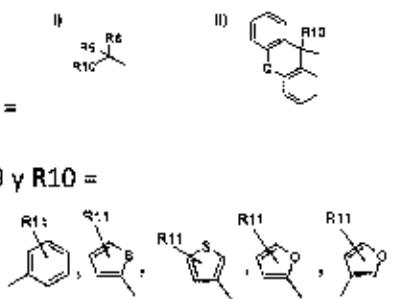
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO0104118	NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITONS CONTAINING THE SAME	2001-01-18
D2	US3714357	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING QUINUCLIDINOL DERIVATIVES	1973-01-30

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 reclama un compuesto de fórmula (I)

Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica

Características esenciales de la Solicitud	D1	D2
	WO0104118	US3714357
		
R1 y R3 son independientemente un grupo heterocíclico con por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre o CR1R2R3 forman en conjunto:	B = R9 y R10 = 	R1 y R2 = tienil



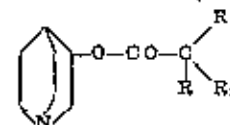
Estado de la Técnica más cercano es D1 que enseña derivados de quinuclidina afines por el receptor muscarínico M3 (abstract).

La solicitud se diferencia de D1 en que en la presente R4 representa un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por grupos amido.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es esencialmente el mismo que logra D1 ya que dicho documento enseña en las páginas 25 y 26 los resultados del estudio sobre el receptor muscarínico humano con valores de IC_{50} que se encuentran entre 2.7 y 31 μM . Adicionalmente, dichos resultados fueron comparados frente a atropina e ipratropio, los cuales son medicamentos ampliamente reconocidos en el tratamiento de patologías relacionadas con el receptor muscarínico, encontrándose superioridad en los compuestos divulgados por D1 frente a los reconocidos en el estado de la técnica.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles en el tratamiento de condiciones medadas por el receptor muscarínico M3, en particular aquellas relacionadas con mayor tono para-simpático. Este problema ya se había resuelto de manera ventajosa con los compuestos divulgados por D1. En consecuencia los compuestos reclamados en la presente solicitud y las composiciones que los contienen son tan solo una alternativa derivada del estudio de posibles sustituyentes adicionales en el anillo de quinuclidina divulgado por D1.

D2 describe derivados de quinuclidina que poseen actividad muscarínica en donde dicha quinuclidina no posee ningún sustituyente en N, lo cual indica que la



actividad de este tipos de compuestos se focaliza en el grupo ... y parece ser independiente de cualquier grupo que sustituya el N del anillo, como lo demuestra D1. Por lo tanto las modificaciones presentadas por el solicitante no aportan ningún efecto técnico sorprendente o inesperado y son tan solo modificaciones adicionales a las que ya se habían reportado en D1 que no aportan ningún avance tecnológico y son obvias para una persona medianamente versada en la materia.

En conclusión, la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 16 carece de nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0104118	1-16	Nivel Inventivo
D2	US3714357	1-16	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio comprendido en los folios 253 a 273. Luego del estudio de dicho documento, este despacho establece que el mismo no amplía la materia comprendida en la solicitud original y por lo tanto es aceptado para el estudio de Patentabilidad.

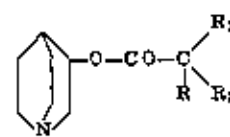
1. En cuanto al nivel inventivo el solicitante afirma que "el nivel inventivo radica que no resulte obvia para una persona medianamente versada en la materia y que la invención no se derive de manera evidente del estado de la técnica... Es menester del señor examinador establecer la existencia del nivel inventivo, es decir, si hay o no este requisito en la invención.... las páginas 42 a 44 de la memoria descriptiva, donde se pone de manifiesto que los compuesto de los ejemplos que se encuentran en la invención, tienen en general valores de K_i por debajo de $1 \mu M$... la invención también revela que de manera sorprendente los compuestos de la solicitud en estudio también presentan actividad antimuscarínica, con lo cual los compuestos reclamados resultan ser interesantes y benéficos para la relajación del músculo liso bronquial en el alivio de la bronco-constricción" (folios 247 a 248)

Con respecto los anteriores argumentos este despacho se permite aclarar que a la luz de la información contenida en D1 y D2 la presente solicitud resulta ser obvia para una persona medianamente versada en la materia ya que esta se deriva de forma evidente de las enseñanzas de las anterioridades que indican que la quinuclidina puede tener o no un sustituyente en N y que sin importar el tipo de sustituyente que contenga este compuesto en N, la actividad sobre los receptores muscarínicos se conserva según se explicó anteriormente en el numeral 5 del presente documento.

En cuanto a los resultados presentados en la solicitud en las páginas 42 a 44 este despacho en cuenta que los mismos no representan un efecto sorprendente ya que D1 ya había divulgado que la quinuclidina sustituida en N daba lugar a compuestos con actividad M3 en los ensayos de receptor humano y que estos compuestos tenían un IC_{50} entre 2.7 y $31 \mu M$, que resultan ser superiores a los de compuestos reconocidos en el estado de la técnica como la atropina o el ipratropio. En consecuencia el encontrar que se conserva la actividad sobre M3 al modificar el tipo de sustituyente en el anillo de quinuclidina no es sorprendente y la actividad presentada tan solo indica que los compuestos aquí reclamado son tan solo alternativas a aquellos que ya se habían divulgado en el estado de la técnica.

2. Indica el solicitante que "en D1 no se hace sugerencia o mención alguna que haga posible realizar compuestos de fórmula I donde el sustituyente R^4 sea un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo $-NR^5-CO-R^6$ ó $-CO-NR^9R^{10}$... ninguno de los compuestos revelados específicamente o de manera general en D2 se encuentra sustituido sobre el átomo de nitrógeno del grupos de quinuclidina... la persona versada en la materia no habría podido predecir en algún grado que los compuestos con la estructura reclamada en la invención podrían ser potentes antagonistas del receptor muscarínico M3". (folio 249)

Este despacho difiere de los argumentos del solicitante ya que considera que para una persona medianamente versada en la materia es evidente a partir de la información divulgada en D1 y D2 que la actividad sobre los receptores



muscarínicos M3 se centra en la estructura , tal y como se indicó en la evaluación del nivel inventivo. Adicionalmente, se evidenció que independiente de que el N en el anillo de quinucridina este sustituido o no, se conserva la actividad, y D1 indica que a pesar de las complejas y variadas modificaciones realizadas sobre el N de la quinucridina la actividad del grupo farmacofórico se mantiene. Por lo cual es evidente para el técnico medio conservar dicho grupo farmacofórico y seleccionar sustituyentes no reportados en D2 sobre el nitrógeno de la quinucridina en el afán de lograr compuestos alternativos probablemente conserven la actividad que inicialmente se había reportado, ya que dichas variaciones parecen no afectarla.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 16 ABR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.927	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
---	--