

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002781 - -00012-0000

Fecha: 2012-01-31 16:21:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 20

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 04-002.781

Solicitud de patente de invención titulada: "CRISTALES QUE INCLUYEN UNA SAL DE ÁCIDO MÁLICO DE N-[2(DIETILAMINO)ETIL]-5-[(5-FLUORO-2-OXO-3H-INDOL-3-ILIDENO)METIL]-2-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES DE ESTA"

Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

Nuestra Ref.: P2004/000183



RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 79420, notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 17 reivindicaciones que fue radicado el 15 de junio de 2011, en respuesta al segundo examen de fondo expedido por esa Superintendencia (SIC) el 18 de marzo de 202011. Según la Resolución No. 79420, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- La SIC insiste en que la patente WO01/37820 (D1) y el documento “Farmacia Remington”¹ (D3), destruyen el nivel inventivo de la presente invención.

La SIC argumenta una vez más que D1 divulga el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, particularmente en el Ejemplo 80, y la posibilidad de que dicho compuesto forme sales de adición de ácidos, dentro de las cuales se encuentran la sal de ácido málico.

De otra parte, el Despacho argumenta que D3 enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico, específicamente en la etapa de preformulación, del cual se conoce ampliamente que las formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades, tales como la solubilidad, estabilidad, entre otras.

La SIC presenta una tabla en la cual compara la materia divulgada en la presente invención con aquella divulgada en D1 y D3, y realiza el análisis de patentabilidad siguiendo la aproximación problema-solución en polimorfos² concluyendo lo siguiente:

- el arte previo más cercano es D1, que divulga la existencia de la sal del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;

¹ “Farmacia práctica Remington”. 19ª edición. Editorial Médica Panamericana. Capítulo 20 “Cinética de la formación de partículas”, Capítulo 83 “Preformulación-Polimorfismo” y Capítulo 91 “Polvos, Precipitación y Cristalización”. Tomo I, páginas 371 a 373, Tomo II, páginas 2226 a 2231 y 2446.

² Referencia al documento “Patenting Polymorphs at the European Patent Office”, realizado por la Dra. Sofia Papathoma (disponible en http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf)

- la única diferencia entre D1 y la presente invención es el patrón de difracción de rayos X de las Formas I y II aquí reivindicadas;
- el problema técnico a solucionar con la presente invención es proporcionar nuevas formas cristalinas del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- en el Capítulo Descriptivo se comparan las ventajas de cada una de las formas cristalinas reivindicadas (Forma I y II), sin embargo, dicha evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico planteado, porque la comparación se realiza con el compuesto base N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y no con respecto a la sal málica del mismo compuesto divulgada en D1;
- la comparación técnica realizada en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud permite concluir que la Forma I del cristal anhidro de la sal del ácido málico es más ventajosa que la Forma II, sin embargo, esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnica en tanto no existe comparación con el compuesto más cercano del arte previo (D1);
- la solución al problema técnico es obvia a partir de lo divulgado en D3, específicamente porque diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas;
- los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, lo cual es ampliamente conocido en el campo técnico;
- la persona medianamente versada en la materia con conocimiento de lo divulgado en D1, particularmente el Ejemplo 80 que divulga el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, se habría encontrado motivada a utilizar los métodos descritos en D3 para identificar otras formas polimórficas de dicha molécula;
- la identificación de las formas cristalinas de la presente invención, no implican actividad inventiva, ya que la molécula era conocida con anterioridad;
- la identificación de las nuevas formas cristalinas reclamadas y su caracterización mediante la técnica de difracción de rayos X, no representa un avance técnico real ni un salto cualitativo, ya que su efecto asociado no fue probado;
- cualquier persona medianamente versada en la materia encontraría motivación suficiente para aplicar los métodos y conocimientos revelados en D3 sobre la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida divulgada en D1, con el fin de determinar la existencia de las Formas I y II reivindicadas.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Despacho concluye que la persona medianamente versada en la materia, a la luz de las enseñanzas de D1 y D3, habría desarrollado los cristales de la sal del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida aquí reivindicadas, como parte de un proceso rutinario y obvio, por lo cual carece de nivel inventivo.

b- En respuesta a mis argumentos presentados en relación con el segundo examen de fondo, la SIC argumenta que:

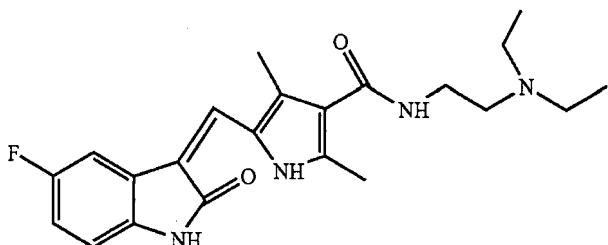
- la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se encuentra específicamente divulgada en D1, (página 39, Ejemplo 80, y página 87, líneas 9 a 11);
- D3 describe procedimientos mediante los cuales el preformulador o experto medio en la materia puede preparar los polimorfos de un mismo compuesto, para el presente caso, el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y luego caracterizarlos mediante diferentes técnicas, lo cual se considera un trabajo de rutina dentro del ámbito farmacéutico;
- dichas labores rutinarias se realizan con el fin de mejorar o variar las propiedades fisicoquímicas o el desempeño de los compuestos;
- D1 y D3 proporcionan toda la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda derivar la forma cristalina aquí reivindicada de manera obvia; el método para preparar los cristales de las Formas I y II que se reclaman en las Reivindicaciones 4 y 13 se encuentra conformado por pasos que son comúnmente utilizados en los procesos de cristalización;
- cualquier conocedor de la materia, a la luz de lo divulgado en D3 y en la Farmacotecnia de Helman, habría podido diseñar la secuencia de pasos del método reivindicado –secuencia de cristalización/recristalización, en diferentes solventes, con el ánimo de obtener las formas cristalinas de interés;
- D3 enseña los pasos básicos utilizados universalmente para la obtención de cristales;
- la relevancia de D3 radica en que contiene las enseñanzas básicas que cualquier persona normalmente versada en la materia conoce en relación con la preformulación, en donde se destaca la obligatoriedad de los estudios de polimorfismo para así determinar la forma cristalina más adecuada;

- es perfectamente posible obtener polimorfos de compuestos conocidos, ya que es un fenómeno común del estado sólido de las moléculas y se produce por la modificación del solvente u otros factores;
- el establecimiento de los factores a tener en cuenta para preparar un polimorfo requieren una rigurosa atención de los detalles relacionados con las condiciones de preparación, sin embargo, el control de dichos factores se considera una destreza básica de cualquier persona con formación en química;
- la presente invención se refiere a la obtención de polimorfos mediante un procedimiento básico del conocimiento común, por ejemplo, recristalización y su caracterización, por lo cual carece de nivel inventivo;
- el proceso de caracterización de las formas cristalinas desarrolladas consiste en un proceso de selección con el fin de encontrar la forma cristalina que sea más apropiada para las formulaciones;
- no existen reglas para predecir qué tipo o cuántos polimorfos producirá una molécula ya que es un fenómeno aleatorio que depende de las condiciones en su preparación;
- el hecho que los polimorfos reivindicados no fuesen posibles de predecir no los hace patentables;
- la obtención de polimorfos no es fruto de la actividad creativa del hombre, tampoco implican un salto creativo en relación con el estado del arte, así como la actividad inventiva no reside en el hecho de encontrar formas cristalinas que no se habían reportado antes;
- si bien la cantidad de experimentación para verificar y entender la formación de cristales puede ser sustancial y extensa, no implica nivel inventivo;
- las sales cristalinas reivindicada no resuelven ningún problema técnico diferente al ya planteado en el estado de la técnica.

3.2. a- En primer lugar, me permito a continuación explicar a profundidad la materia aquí reivindicada y sus diferencias con el arte previo citado por la SIC (D1 y D3).

i) La presente invención reclama específicamente sales de ácido málico cristalinas del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que tienen un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos característicos para la Forma I: 13,2, 19,4, 24, 2 y 25,5° en 2θ (Reivindicación 1), y los siguientes picos característicos para la Forma II: 3.0, 12.1, 14.5 y 27.7° en 2θ (Reivindicación 10).

6



- el cristal de Formula I presenta una pureza del 98% con menos de un 2% de impurezas y no muestra degradación significativa en estudios de estabilidad;
- la higroscopicidad de la Forma I es muy baja, absorbiendo menos del 0.5% de agua en un rango de 0-90% de humedad relativa;
- la Forma II es muy higroscópica, absorbiendo un 15% de humedad en el mismo rango de humedad relativa;
- la Forma I se funde a aproximadamente a 196°C, mientras que la Formula II se funde a 181°C;
- los datos TGA para la forma cristalina I no muestra una pérdida significativa de peso al alcanzar el punto de fusión, lo cual es indicativo de la ausencia de solvente residual y/o agua retenida en los cristales.

Las anteriores propiedades se evidencian de los ensayos realizados, analizados por el Despacho en la Resolución aquí recurrida. Como se establece en la Tabla 2 (Capítulo Descriptivo, páginas 26 y 27), la Forma I presenta una alta estabilidad termodinámica, incluso en las condiciones más extremas para cualquier fármaco (4 semanas a 80°C y temperatura ambiente), manteniendo la pureza y mostrando degradación no significativa.

desarrollar una forma cristalina ni es predecible ni es rutinario, puesto que desarrollar una forma cristalina no garantiza que los problemas asociados al fármaco puedan ser solucionados.

En conclusión, y contrario a los argumentos de la SIC respecto a que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con menor higroscopicidad, mayor estabilidad y biodisponibilidad de la forma cristalina reclamada frente a la forma cristalina de D1 (como se argumentó por primera vez en la Resolución No. 79420 aquí recurrida), el Capítulo Descriptivo sí contiene evidencia, desestimada por el Despacho, sobre las características superiores de las formas cristalinas reivindicadas.

iii) Todo lo anterior sólo demuestra que en los dos exámenes de fondo anteriores, la SIC desestimó los resultados presentados en las diferentes tablas del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, la SIC comete el mismo error en la Resolución aquí impugnada, al señalar:

“determinar las características de cada forma cristalina como por ejemplo la estabilidad térmica, la higroscopicidad y pureza entre otras, lo cual debe quedar claro no se considera un resultado patentable porque es el normal resultado obtenido de pruebas habituales por ensayo y error”³ (mi subrayado, mi resaltado)

Teniendo en cuenta la anterior argumentación de la SIC, vale la pena preguntarse ¿Qué consideran los Examinadores y el Despacho como ventajas sorprendentes?, pues los resultados evidenciados en el Capítulo Descriptivo sobre la estabilidad termodinámica, pureza y menor higroscopicidad de las formas cristalinas reivindicadas no fueron suficientes durante el trámite de la solicitud de patente.

b- Ahora bien, como bien lo reconoce la SIC, D1 no menciona, divulga o enseña que la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida puede presentar diferentes formas cristalinas. Mucho menos ilustra o siquiera divulga la existencia de alguna sal cristalina de algún compuesto. D1 a lo sumo divulga el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida en su base libre, particularmente en el Ejemplo 80, entre una lista de más de 250 ejemplos ilustrados; y la posibilidad que tiene dicho compuesto de formar sales de adición de diferentes ácidos, tales como el ácido clorhídrico,

³ Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 20, líneas 35 a 38.

sulfúrico, acético, láctico, málico, tartárico, y succínico. Adicionalmente, en D1 se señala que las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos que en otros solventes protónicos.

Sin embargo, en ningún aparte de D1 se menciona que el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida pueda formar cristales. A lo sumo, en la página 87, líneas 9 a 11, citadas por la SIC, se menciona que:

“Las sales farmacéuticamente compatibles pueden ser formadas con muchos ácidos, incluyendo pero no limitados a los ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico etc.” (mi traducción, mi subrayado, mi resaltado)

Es decir, la persona medianamente versada en la materia sólo encontraría en D1 información relativa a una serie de compuestos activos como inhibidores de proteinquinasas, dentro de los cuales se divulgan más de 250 ejemplos, con la posibilidad de que dichos compuestos puedan presentarse en forma de la sal de un ácido. Nada en D1 indica que dichos compuestos de Fórmula I puedan presentar formas cristalinas, y menos aún, la divulgación general de dicho documento **NO** motivaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar formas cristalinas específicamente de la sal del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Aparentemente, el Despacho en los anteriores exámenes de fondo y en la Resolución aquí recurrida, entiende que la escasa divulgación de D1 constituye información suficiente que motivaría a la persona medianamente versada en la materia, pues no se citan más elementos técnicos divulgados en D1 al respecto.

De nuevo, contrario a la apreciación de la SIC, la divulgación de D1 versa de forma general sobre derivados de indolinona inhibidores de proteínquinasas, y como es usual en diferentes patentes farmacéuticas, la posibilidad de dichos compuestos de formar sales farmacéuticamente aceptables.

En conclusión, D1 divulga de forma general compuestos derivados de indolinona, en donde a lo sumo divulga, dentro más de 250 Ejemplos ilustrados, el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida en su base libre, y la posibilidad de dichos compuestos de formar diferentes sales farmacéuticamente aceptables, sin embargo, nada en D1 habría permitido que la persona medianamente versada en la materia pudiera predecir que el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-

ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida presentaba formas polimórficas, y menos aún, que las formas polimórficas de la sal de ácido málico aquí reivindicadas presentaran efectos sorprendentes, referentes a la estabilidad termodinámica, por ejemplo, lo cual demuestra que la presente invención no solo es novedosa, sino que efectivamente se soluciona el objetivo técnico de la invención de forma sorprendente e inesperada.

c- Ahora bien, D3 es simplemente una referencia general y teórica, que si bien revela técnicas generales de cristalización, no se refiere, divulga o sugiere específicamente que el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y menos su sal de ácido málico podría presentar diferentes formas cristalinas, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio (caracterizadas por su patrones de difracción por rayos X en polvo).

De acuerdo con lo anterior, debo insistir en que la utilización de D3 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haría obvia toda invención. Por ejemplo, el capítulo 28 del mismo libro⁴, explica extensamente la teoría y los principios sobre “Relación Estructura-Actividad y Diseño de Fármacos”; especificando, entre otros, el acercamiento según análogos, homólogos, la fragmentación molecular, la adición de grupos funcionales, los reemplazos por bioisósteros, entre otros. Siguiendo la aproximación de la SIC, todos los fármacos que se desarrollen utilizando los principios descritos en ese capítulo no pueden ser patentables, pues todo químico farmacéutico conoce los fundamentos de relación estructura-actividad y la metodología general de diseño y desarrollo de moléculas biológicamente activas.

Para la SIC es fácil decir que el compuesto su forma de base libre se encontraba divulgado en D1, así como sus diferentes sales, y que al aplicar procedimientos rutinarios podrían ser fácilmente determinadas, olvidando sin embargo el proceso investigativo necesario para obtener los polimorfos reivindicados.

De hecho, el Despacho menciona en repetidas ocasiones en la resolución aquí recurrida, que el documento D3 se considera como arte previo válido porque enseña de forma general el fenómeno de formación de polimorfos y las condiciones y factores a tener en cuenta para desarrollar un polimorfo, tal y como se evidencia a continuación

⁴ “Remington: The Science and Practice of Pharmacy” 20th Edition. Page 458-468.

“el problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvio, porque la anterioridad D3 ya divulgaba que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas⁵”

“Determinar dichas propiedades fisicoquímicas es una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se introducen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos⁶” (mi subrayado)

“en el documento D3 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, ésta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión⁷”

“una persona del oficio medianamente versada en la materia encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en la anterioridad D3 a la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida divulgada en el documento D1, con el fin de determinar la existencia de las formas I y II cristalinas de la sal de ácido málico, tal como las reivindicadas⁸” (mi subrayado)

En vista de la fácil derivación de la presente invención realizada por la SIC a partir de D3 y D1, resulta importante preguntarse si en el criterio de la SIC ¿la formación de polimorfos es predecible?, ya que una referencia general como D3 enseñaría todos los procedimientos que un preformulador tiene que llevar a cabo para su producción. Continúa el Despacho con lo siguiente:

⁵ Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 10, párrafo 4, líneas 22 a 24.

⁶ Ibíd. Líneas 26 a 28.

⁷ Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 11, líneas 6 a 8.

⁸ Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 11, líneas 25 a 30.

“es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia⁹” (mi subrayado);

“no es posible concluir que la identificación de las formas I y II cristalinas anhidras reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que las molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica XRD no representa un avance técnico real¹⁰” (mi subrayado);

“las enseñanzas del documento D3, en donde es conocido que el desarrollo de polimorfos de un compuesto orgánico con utilidad terapéutica (aplicable a la sal del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida) mediante técnicas de preparación conocidas como la cristalización es una labor rutinaria en el ámbito farmacéutico¹¹” (mi subrayado, mi resaltado);

“la relevancia de este libro de texto (D3) reside en que contiene las enseñanzas básicas que cualquier persona normalmente versada en la materia conoce en relación con la preformulación, en donde se destaca la obligatoriedad de los estudios de polimorfismo para determinar la forma cristalina más adecuada para obtener materias primas aptas¹²” (mi subrayado);

“si bien es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades deseables, para el presente caso las formas cristalinas son el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador (en este caso preformulador, persona versada en la materia) es determinar si el compuesto de la solicitud puede existir en diferentes formas cristalinas, y para esto, ya existen procedimientos establecidos¹³” (mi subrayado, mi negrilla);

⁹ Ibíd. Líneas 1 a 3.

¹⁰ Ibíd. Líneas 10 a 14.

¹¹ Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 13, líneas 26 a 30.

¹² Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 14, líneas 2 a 6.

¹³ Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 17, líneas 10 a 15.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se puede concluir que para el Despacho, D3 enseña de forma clara procedimientos generales que se deben seguir para producir cualquier polimorfo. Es decir, para la SIC, ¿D3 enseña cómo preparar particularmente el polimorfo aquí reivindicado? Es más, cabe preguntarse entonces si ¿es posible obtener polimorfos de todos los compuestos conocidos? Y si ¿la formación de polimorfos es sólo la solución a un problema ajuste de condiciones para aumentar la escala y así su preparación en cantidades más grandes? En este punto, solicito respetuosamente que el Despacho responda específicamente las anteriores preguntas.

No bastando con lo anterior, el Despacho se contradice respecto a su posición frente a la patentabilidad de los polimorfos, puesto que argumenta que *“la obtención de un polimorfo mediante un procedimiento básico del conocimiento común (cristalización – recristalización) y su caracterización, que cualquier persona versada en la materia (farmacéutico preformulador) debe realizar como una tarea obligatoria dentro de las etapas de preformulación a pesar de que esta labor sea ardua y extensa; particularmente porque es necesaria en el campo farmacéutico, donde la seguridad y eficacia de los fármacos puede depender directamente del reconocimiento de las diferentes formas cristalinas que se puedan encontrar”¹⁴* (mi subrayado). Pero a su vez y contradictoriamente, la SIC utiliza la aproximación problema-solución en polimorfos para evaluar su nivel inventivo, en donde se establece que dicha materia puede ser eventualmente patentada si sus efectos sorprendentes son demostrados, lo que claramente se opone a la aproximación de la SIC plasmada en la resolución aquí recurrida, sobre que **todo** polimorfo es simplemente parte de un proceso arduo y extenso, pero al mismo tiempo obvio a la luz de anterioridades generales como D3.

d- También de forma contradictoria, el Despacho cita elementos de diferentes libros de 1965¹⁵, 1937¹⁶ y 1951¹⁷ (entre 64 y 36 de antigüedad), pero no se pronuncia respecto al Anexo 1 presentado en mi respuesta al segundo examen de fondo, que constituye información actual y relevante respecto a la predictibilidad y obviedad de las formas cristalinas, que me permito enfatizar una vez más a continuación:

i) No puede olvidarse que la búsqueda de polimorfos no es predecible, por lo que siempre los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y

¹⁴ Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 18, líneas 10 a 16.

¹⁵ McCrone WC, Fox Labes MM, Weissenberg A (eds) Polymorphism in physics and chemistry of the organic solid state, vol 2. Interscience, New York, pp 725 a 727.

¹⁶ Buerger MJ, Bloom MC (1937) Kristallogr 96: 182-200.

¹⁷ Findlay AF (1951) The phase rule and its applications, 9th edn. Dover; New York, pp 7-16.

creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas. De hecho, no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular; el diseño de sólidos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente continúa siendo un sueño.¹⁸

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que además de no ser posible garantizar *a priori* la obtención de formas cristalinas, tampoco es posible predecir cuántas formas son posibles y qué propiedades presentará cierta forma particular. Es decir, algunos compuestos son polimórficos y otros no los son, y no hay un método conocido que permita predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales.

Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación general del compuesto de D1, pues solamente con la invención de la presente solicitud se logró la obtención de la forma cristalina reivindicada, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo.

ii) Evidencia de lo anterior se puede encontrar en el artículo “An experiment in crystal structure prediction by popular vote” de Graeme et al, adjunto al presente memorial como “Anexo 1”, en donde se evidencia la no predictibilidad de una forma cristalina de un compuesto dado. En este estudio, se evalúa la habilidad de diferentes experimentadores cristalógrafos expertos para predecir estructuras cristalinas correctas a partir de una lista de estructuras cristalinas diferentes para un compuesto dado. La metodología del estudio involucra dos compuestos específicos (5-fluoro-2-oxindol y 3-quinoclidinol racémico) con estructuras rígidas, que no se encontraban publicadas en la base de datos de Cambridge (Cambridge Structural Database -CSD-), para las cuales se generaron diferentes estructuras cristalinas por métodos computacionales, en las que se buscaba el menor empaquetamiento energético posible, de las cuales se escogieron 5 estructuras para ser incluidas en el test. Posteriormente, se realizó una competencia de predicción de la estructura cristalina en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC por sus siglas en inglés), donde los participantes del concurso, con diferentes años de experiencia en cristalografía (ver Figura 5, página 1988, desde profesionales recién graduados y cristalógrafos con más de 30 años de experiencia) debían determinar cuál de las estructuras era más probable que fuera la real forma cristalina, a partir de cierta información para cada estructura (densidades calculadas, grupos espaciales y condiciones de crecimiento del cristal) y acceso a la visualización de las estructuras a través de un computador.

¹⁸ G.R. Desiraju, Nature Materials, 1, 77-79 (2002)

Los resultados demostraron que la estructura de la forma cristalina real del compuesto I (5-fluoro-2-oxindol) fue la menos popular entre dichos expertos por un margen significativo (página 1989, párrafo de conclusiones, línea 7-9). Para la segunda molécula, que resultaba ser más difícil de analizar (sólo se recibieron 38 análisis, mientras que para la molécula I, se recibieron 50), ya que las diferentes estructuras cristalinas se podían distinguir menos, no se pudo establecer una marcada diferencia entre la popularidad de las diferentes estructuras cristalinas, sin embargo, la estructura cristalina obtenida experimentalmente fue de nuevo la menos popular.”

iii) Nuevamente, de lo anterior se puede concluir que el estudio de las diferentes formas cristalinas de una molécula específica no es tarea fácil, requiere experiencia y experticia, así como no es posible predecir a partir de técnicas rutinarias y tampoco mediante técnicas computacionales a disposición de los expertos, lo cual contradice completamente las declaraciones del Despacho cuando menciona que es meramente “un trabajo rutinario”.

Como es sabido, dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. El Despacho no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica. En el mundo entero las formas cristalinas específicas son consideradas no-obvias y por ende, materia patentable.

iv) De hecho, si una persona medianamente versada en la materia intentara en un laboratorio, a partir de la Farmacia Remington o de la Farmacotecnia de Helman, o alguno de los libros citados por el Despacho, obtener un polimorfo específico de un compuesto activo conocido, no lo lograría, aún cuando la literatura indicara que dicho compuesto activo es capaz de formar diferentes polimorfos, tal como ocurre en el presente caso. A lo sumo, dicha persona podría intentar aplicar algunas de las miles de condiciones y solventes que se mencionan en la literatura (D3), pero no tendría nunca la certeza de que efectivamente va a poder obtener un polimorfo, ni mucho menos cuál, o prever sus propiedades y ventajas o desventajas.

En el presente caso, no solo el Despacho asume teóricamente que al aplicar las enseñanzas generales de D3, la persona medianamente versada en la materia, obtendría las sales cristalinas aquí reivindicadas. En ese caso la SIC comete un error, puesto que D1 a lo sumo enseña el compuesto en cuestión y la posibilidad de formar diferentes sales, dentro de ellas la del ácido málico, pueda presentar formas polimórficas, y aplicando en la realidad los conocimientos generales de D3 no se produciría de forma obvia y predecible las formas polimórficas de la sal del ácido málico que presenten las ventajas aquí reclamadas.

e- Lo anterior cobra importancia a la luz de lo manifestado por la Sección Primera del Consejo de Estado en su sentencia del 15 de septiembre de 2011¹⁹, en la que señala que “aun conociendo la forma de obtener un compuesto hidratado y cristalizado, lo impredecible era determinar qué cristales podrían obtenerse de la ziprasidona y cuáles serían sus propiedades; luego, una persona versada en la materia no podía derivar en forma obvia que tal compuesto solucionaría el problema técnico” (mi subrayado, mi resaltado).

Continúa el Alto Tribunal cuando manifiesta que “el nivel inventivo del [...] compuesto no comprendido en el estado de la técnica (novedoso), radica en las características de solubilidad, higroscopía y estabilidad termodinámica no esperadas ni predecibles del compuesto ziprasidona, las cuales permitieron su formulación inyectable (nivel inventivo)” (mi subrayado, mi resaltado).

Así las cosas, y aplicando el raciocinio del Honorable Consejo de Estado al presente caso, en primer lugar, la forma polimórfica de la presente invención, caracterizada por picos característicos del patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo, no se encontraba divulgada o siquiera enseñada en el arte previo (D1), ni tampoco la posibilidad de producir sales cristalinas del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se encontraba siquiera sugerida en el arte previo. Es más, no existe sugerencia alguna en D1 sobre que dichas formas cristalinas novedosas presentara impredeciblemente mejoras en la estabilidad térmica, pureza y estabilidad. Por lo tanto la materia aquí reivindicada es novedosa y reviste nivel inventivo.

También la argumentación de la SIC resulta contradictoria de pronunciamientos realizados en casos similares, donde el mismo Despacho reconoce el nivel inventivo involucrado en obtener resultados mejorados, por ejemplo argumentando que “no se encuentran indicaciones en los documentos D1 a D4²⁰ que permitan llevar al experto medio en la materia a considerar que al formar la sal de tartrato del compuesto [...] de D1 o D2, se logre disminuir significativamente la higroscopicidad en comparación con la sal de clorhidrato del estado de la técnica más cercano”²¹ (Resolución 75780 de 2012, en la que se concede la patente “Sales de tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y composiciones farmacéuticas de las mismas”).

¹⁹ CONSEJO DE ESTADO. Sección Primera. Expediente No. 110010324000200300003 01. Consejero Ponente: María Claudia Rojas Lasso.

²⁰ Cabe mencionar que los documentos D3 y D4 son los libros “Farmacia Remington,” y “Farmacotecnia teórica y práctica”, respectivamente.

²¹ Resolución No. 75780 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 2, último párrafo.

Es decir, en la Resolución 75780 de 2012 el mismo Despacho acepta que a pesar de que el arte previo enseñe el compuesto base, incluso la posibilidad de formar sales y los conocimientos teóricos sobre sales y polimorfismo, otras sales novedosas y los efectos obtenidos no pueden ser considerados obvios y predecibles. De la misma manera, en el presente caso, aun cuando el arte previo divulga la posibilidad de que diferentes compuestos de Fórmula I puedan formar sales farmacéuticamente aceptables de ácidos, como el málico, las sales cristalinas del ácido málico Forma I y II reivindicadas presentan ventajas en cuanto a la estabilidad termodinámica e higroscopicidad, lo cual a todas luces se constituye como un resultado mejorado, sorprendente e impredecible.

f- i) Como es sabido, es común que se aplique el acercamiento **problema-solución** en la determinación del nivel inventivo de diferentes compuestos, particularmente, de polimorfos, sin embargo, en dicho acercamiento realizado por el Despacho se cometen dos errores de apreciación:

En primer lugar, se determina que el arte previo más cercano es D1, particularmente la divulgación del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida en el Ejemplo 80, entre más de 250 Ejemplos ilustrados, y la formación de sales, asumiendo, por una simple mención a los ácidos aptos para formar dichas sales, que dicho documento divulga efectivamente la sal del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Por el contrario, D1 ni siquiera proporciona motivación alguna para tomar en cuenta específicamente el compuesto del Ejemplo 80 (N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida) y no ninguno de los otros 250 ejemplos, y menos aún, la sal del ácido málico, cuando la cantidad de sales derivadas de los ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, y succínico de cada uno de los 250 ejemplos es casi infinita. Nada en D1 motiva a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar formas cristalinas específicamente de la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y menos aún, las aquí reivindicadas.

Es impreciso asumir que por una simple mención a la posibilidad de los compuestos de formar sales, los mismos serán susceptibles de presentar formas cristalinas, y la persona medianamente versada en la materia, efectivamente las desarrollará, caracterizará y encontrará ventajosas.

De otra parte, en dicho análisis problema-solución, y como lo explique en los puntos 3.2.a.ii-3.2.a.iii anteriores, el Despacho desestimó los resultados experimentales presentados en el Capítulo Descriptivo, y concluyó apresuradamente (luego de dos exámenes de fondo en los que se insistió en dichos resultados) que “no existe efecto técnico probado”²².

Teniendo en cuenta esta valoración inadecuada, la SIC concluye que el problema técnico de la solicitud no fue solucionado, o por lo menos, que no existen pruebas para comprobar su solución, por lo que objeta el nivel inventivo. Sin embargo, aquí se explican nuevamente dichos resultados, y se insta al Despacho a aclarar, para los Examinadores y la SIC, **¿qué tipo de resultados son considerados sorprendentes y no parte de la caracterización fisicoquímica de la materia, específicamente en polimorfos?**

En conclusión, no solo dicho problema técnico se resolvió, sino que la solución, es decir, las sales cristalinas aquí reivindicadas, no resulta obvia para la persona medianamente versada en la materia de acuerdo con lo expuesto anteriormente sobre D1 y D3.

ii) Para la SIC la investigación en polimorfos no solo es trabajo rutinario, sino predecible, y falto de nivel inventivo, lo que desconoce abiertamente las consideraciones bien establecidas por el Tribunal Andino de Justicia sobre que “nada se inventa de la nada”.²³ En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental con el fin de determinar si hay otras formas físicas (sal y formas cristalinas), **no** hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. **El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención.** Como es sabido, y también lo ha establecido el Tribunal Andino de Justicia, el hecho de utilizar herramientas conocidas en el estado de la técnica **no** desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención, dado que es necesario valerse de las herramientas existentes en la técnica para así poder seguir avanzando en los desarrollos tecnológicos. El Despacho parece desatender la jurisprudencia establecida por el Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente “**...aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “**...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.**”²⁴

²² Resolución No. 79420 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2012. Página 10, segundo párrafo, línea 13.

²³ Proceso 21-IP-2000, página 8, línea 8.

²⁴ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Despacho debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas cómo logros apuntados por el estado de la técnica.

En conclusión, según todos los elementos anteriormente mencionados, se reconoce claramente que la presente invención reviste de nivel inventivo, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte aceptaría que el material reivindicado resulta ventajoso sobre lo revelado en el estado de la técnica, que por lo demás no brindó indicación alguna de la posibilidad de cómo preparar o cómo obtener las Formas I y II de sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilidieno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, caracterizadas por patrones específicos de difracción de rayos X (DRX), que además presentan ventajas en la estabilidad termodinámica, pureza e higroscopicidad.

Si la SIC insiste en su posición de mantener su afirmación en cuanto a que las anteriores características son una derivación del estado del arte, solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa los hechos incluidos en el arte previo que conducirían a una persona versada en el arte a obtener específicamente forma cristalina de la presente invención.

3.3 Adicionalmente, me permito señalar que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de 64 Oficinas de Patentes en el mundo, como se listan en la siguiente tabla:



OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Country	Application#	Patent Number	Grant Date
A.R.I.P.O.	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Australia	2002324684	2002324684	18-Jan-07
Canada	2455050	2455050	20-Feb-07
Chile	1846-2002	44.155	30-Sep-08
China P.R.	ZL02815892.X	ZL02815892.X	3-Dec-08
Eurasian Patent Convention	200400183/26	6445	29-Dec-05
Georgia	AP2002008053	P3777	27-Mar-06
Hong Kong	4109465.3	HK1066542	10-Jul-09
Indonesia	W-00 2004 00270	IDP0023710	30-Jun-09
Japan	2003-521228	4159988	25-Jul-08
Korea South	10-2004-7002173	639281	20-Oct-06
Malaysia	PI20023032	MY-139383-A	30-Sep-09
Mongolia	3310	2426	17-Nov-04
Morocco	27522	27058	20-Dec-04
New Zealand	531232	531232	10-Mar-05
Norway	20041054	326508	15-Dec-08
O.A.P.I.	1200400044	12650	24-Dec-04
South Africa	2004/00706	2004/0706	25-May-05
Singapore	200400122-8	102201	31-Oct-05
Taiwan	91118419	I269796	1-Jan-07
Ukraine	2004021084/M	76483	15-Aug-06
Uzbekistan	UZIAP20040043	IAP 03171	24-Aug-06
Central African Republic	1200400044	12650	24-Dec-04
Benin	1200400044	12650	24-Dec-04
Burkina Faso	1200400044	12650	24-Dec-04
Cameroon	1200400044	12650	24-Dec-04
Chad	1200400044	12650	24-Dec-04
Congo	1200400044	12650	24-Dec-04
Gabon	1200400044	12650	24-Dec-04
Equatorial Guinea	1200400044	12650	24-Dec-04
Guinea-Bissau	1200400044	12650	24-Dec-04
Guinea	1200400044	12650	24-Dec-04
Ivory Coast	1200400044	12650	24-Dec-04
Mali	1200400044	12650	24-Dec-04
Mauritania	1200400044	12650	24-Dec-04
Niger	1200400044	12650	24-Dec-04
Senegal	1200400044	12650	24-Dec-04
Togo	1200400044	12650	24-Dec-04
China P.R.	2.0051E+11	ZL200510128624	30-Jan-08
Armenia	200400183/26	6445	29-Dec-05
Azerbaijan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Belarus	200400183/26	6445	29-Dec-05
Kazakhstan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Kyrgyzstan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Moldova	200400183/26	6445	29-Dec-05
Russian Federation	200400183/26	6445	29-Dec-05
Tajikistan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Turkmenistan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Hong Kong	6108404.7	HK1088008	8-Aug-08
Jamaica	18/1/4519	3711	8-Nov-07
Botswana	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Gambia	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Ghana	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Kenya	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Lesotho	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Malawi	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Mozambique	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Sierra Leone	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Sudan	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Swaziland	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Tanzania	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Uganda	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Zambia	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Zimbabwe	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
United States	11/740644	7435832	14-Oct-08
Macao	J/000276(420)	J/000276	20-May-09



OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

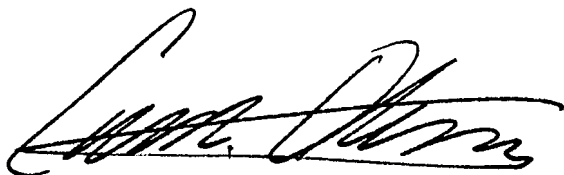
Aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

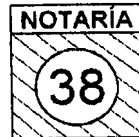
Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74295

**PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO,
FIRMA Y HUELLA**

El Notario Treinta y Ocho (38) del Circulo de Bogotá, D.C. da fe que el anterior escrito fué presentado personalmente por:



OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

quien exhibió la: C.C. 79782747
y Tarjeta Profesional No. 74295

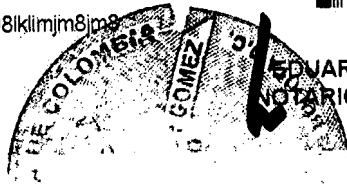
y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.

(Art. 68 Dec. 960/70 concordante con
Art 4 Dec. 1681/96)
Bogotá D.C. 31/01/2012



A2

lpl08lkimjm8jm8



EDUARDO DURÁN GÓMEZ
NOTARIO 38 DE BOGOTÁ, D.C.