

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 2757 del 30 de Enero de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada: “COMPUESTOS 3-FENILSULFANILMETIL-BICICLO[3.1.0]HEXANO-4-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS mGluR2/3”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia no cumple con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 17 de Marzo de 2015, con el No. 13-133036-00013-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad ELI LILLY AND COMPANY interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente solicita que se revoque la Resolución recurrida y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el capítulo reivindicatorio anexo al recurso, teniendo en cuenta que canceló la tasa correspondiente a la modificación. Por otra parte, la recurrente señala que la modificación no amplía la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Asimismo, la recurrente sostiene que durante el examen de nivel inventivo se debe hacer un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciadas por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (hindsight o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el método problema solución. Y señala además cada uno de los pasos del método problema solución aplicado al caso en concreto, indicando que en efecto el documento D1 es el más cercano a la invención reclamada, porque está dirigido a obtener compuestos inhibidores de mGlu2 y mGlu3 que también comprende un grupo bicclohexano y un grupo fenilo, sin embargo no está de acuerdo con la conclusión sobre la falta de nivel inventivo. Además, la recurrente señala que la diferencia estriba en que los compuestos de la invención presentan un puente $-CH_2-S-$ que no es banal frente a las enseñanzas del documento D1 que presenta un puente $-S-CH_2-$, dado que implica una distribución electrónica diferente que aumenta la electronegatividad sobre el anillo de fenilo, con lo cual se incrementa la reactividad del grupo y por lo tanto, sus propiedades biológicas. Y por otra parte, en el documento D1 no se divulga un sustituyente en la posición 4 a diferencia de los compuestos de la invención. En particular, menciona que el radical R4 no se prevé en el documento D1, específicamente se refiere al impedimento estérico generado por la presencia de grupos metilaminocarbonilo o 1,2,4-triazol-litio.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036

En cuanto al efecto técnico, la recurrente sostiene que al revisar la Tabla 1 del capítulo descriptivo se evidencia que los compuestos reclamados presentan actividad inhibidora mGlu2/3. Especialmente, los compuestos 1 y 2 (más cercanos) proporcionan valores de IC50 de 15,4nM y 12,7nM respectivamente y agrega que la afinidad es una característica de vital importancia en el campo biomédico ya que a menor valor de IC50 mayor afinidad del compuesto por el receptor y por tanto mayor actividad terapéutica.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la recurrente sostiene que el problema que resuelve la solicitud en estudio consiste en la necesidad de desarrollar compuestos alternativos a los de D1 como "antagonistas potentes" de los receptores mGlu2/3, para el tratamiento de trastornos depresivos y trastornos de somnolencia excesiva. Y frente a la obviedad de la invención, la recurrente indica que el examen efectuado por el Despacho no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la invención sin ambigüedad alguna, puesto que D1 no contiene ningún tipo de sugerencia o indicio que conduzca a obtener compuestos antagonistas potentes de mGlu2/3.

Asimismo, la recurrente sostiene que el documento D2 no enseña ni sugiere ninguna de las características estructurales de los compuestos de la invención, y se refiere a que en D2 los compuestos presentan grupos -XC(Y)AR con estereoquímica invertida a la de los compuestos de la invención. Específicamente, indica que el documento D2 menciona en su página 4 que los compuestos son agonistas, mientras que los compuestos de la solicitud son antagonistas y basa su argumento en las diferencias en los centros esterogénicos (carbonos asimétricos) y en el orden de los grupos, dado que en D2 está presente un grupo tiometileno-fenilo, mientras que en la invención es metileno-tio-fenilo. Adicionalmente, sostiene que el documento D2 es propiedad del solicitante de la patente en estudio y que los compuestos biciclohexano con sustituyentes en la posición 4 fueron desarrollados primero con actividad agonista, seguido por el desarrollo de compuestos sustituidos en posición 3 que sorprendentemente son antagonistas del receptor. En el caso de los compuestos de la solicitud, indica que se trata de compuestos sustituidos en posición 4 por un grupo feniltiometilo que son antagonistas de mGlu2/3, por lo que dichos compuestos son contrarios a lo esperado en vista del documento D2.

En cuanto al artículo citado (Moreira et al) frente al concepto de bioisosterismo no clásico, la recurrente sostiene que los grupos sulfuro en forma R-S-R son biosiósteros de un grupo tioamida (-NH-C(S)-NH₂). Sin embargo, un grupo tiocarbonilo y un grupo tiourea son completamente diferentes, tanto en términos geométricos como electrónicos y de reactividad, por lo que no se puede concluir bajo ninguna circunstancia que son bioisósteros. Y agrega que, es importante resaltar que las diferentes publicaciones relacionadas con el bioisosterismo se refieren a posibles reemplazos bioisostéricos e intentos para determinar qué efectos tienen dichos cambios sobre el compuesto. Esto viene ligado al hecho de que si y sólo si la sustitución es realizada sobre el compuesto y éste retiene dicha propiedad deseada, entonces se puede hacer la afirmación de que para un núcleo específico, dicha sustitución es bioisostérica frente al fragmento original, todo en torno a una única propiedad. Y concluye la recurrente indicando que el examen es errado

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036

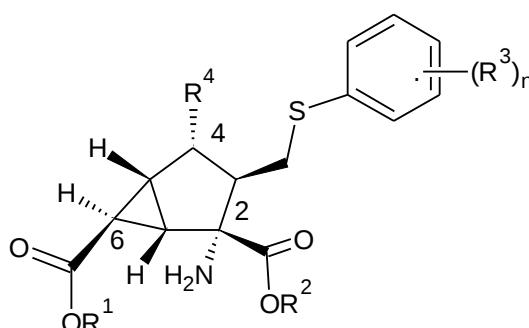
en la medida que no considera el avance tecnológico y porque desde la perspectiva funcional (acción agonista vs antagonista) y estructural/espacial no es posible anticipar los compuestos a partir del estado de la técnica citado en los documentos D1 y D2.

Finalmente, la recurrente indica que el concepto inventivo comprendido en la solicitud ha sido protegido por las patentes otorgadas en los Estados Unidos de América US 8,629,169 y en China ZL 201180055263, con decisión de concesión para Euroasia 201390498 del 10 de julio de 2014.

TERCERO: Que requerido a la sociedad opositora LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S., para que se pronunciara respecto a las pruebas allegadas con el recurso, esta no hizo manifestación alguna.

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente en los siguientes términos:

En vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio con motivo de la presentación del recurso, este Despacho se permite señalar que las acepta, en la medida que no amplían el objeto inicialmente divulgado y limitan la invención a compuestos que presentan el núcleo de:



Caracterizados porque R^1 y R^2 son $-H$, alcóxicarboniloximetilo de C_{1-3} , alquilcarboniloximetilo de C_{1-5} o cicloalquilcarboniloximetilo de C_{3-6} ,

R^3 es metilo, fluoro o cloro

R^4 es $-OH$, amino, metilcarbonilamino o 1,2,4-triazoliltilio y n es 1 ó 2. (Reivindicaciones 1 a 11)

De forma particular, la recurrente solicita protección para los siguiente compuestos, los cuales se encuentran debidamente sustentados en la memoria descriptiva de la solicitud. Asimismo, la recurrente ha presentado el recibo de pago de la tasa correspondiente a la modificación aportada.

Ahora bien, revisadas la selección de los documentos D1 (US2006142388) y D2 (WO02068380), catalogados dentro del estado de la técnica cercano a la invención, y la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036

evaluación de nivel inventivo este Despacho encuentra que el examen no se puede tachar por retrospectividad, debido a que los documentos citados son publicaciones anteriores a la fecha de prioridad invocada y reconocida por el Despacho. Por otra parte, se conocen reportes de la actividad asociada a los compuestos divulgados en estos documentos sobre el receptor mGlu2/3. Asimismo, la búsqueda y el examen de patentabilidad se realizó considerando la situación que enfrentó el técnico con conocimientos medios en la materia en el momento en el que la invención no era conocida, y como se demostró en la Resolución impugnada, en el estado de la técnica ya se había trazado el camino en cuanto a la estructura de los antagonistas propuestos en la solicitud y los mecanismos de acción relacionados con su actividad farmacológica, así como de los datos de IC₅₀ (afinidad por el receptor).

Con respecto al tema de la aplicación del método problema solución y en particular, en cuanto a la manera de seleccionar los documentos, es del caso señalar que los documentos más cercanos a la invención reivindicada no deben necesariamente resolver el mismo problema técnico planteado en la solicitud, basta con el hecho de que pertenezcan al mismo campo técnico de la invención para que se puedan catalogar como estado de la técnica cercano a la invención reivindicada. En este orden de ideas, los documentos citados: D1 y D2, forman parte del estado de la técnica cercano a la invención, por cuanto el documento D1 divulga compuestos que inhiben el receptor metabotrópico de glutamato del grupo II (mGluR2/3), por lo que se destina al tratamiento de desórdenes neurológicos y psiquiátricos (Párrs. [0003 y 0004], Resumen y Reivindicación 1); por su parte, el documento D2 divulga compuestos capaces de enlazarse al receptor mGluR2/3 para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos (Pág. 3 y Reivindicación 1).

Frente a la disposición del puente $-\text{CH}_2-\text{S}-$ en los compuestos reivindicados, respecto del puente $-\text{S}-\text{CH}_2$ presente en los compuestos divulgados por el documento D1, este Despacho se permite manifestar su desacuerdo con la recurrente debido a que no consideró que el documento D1 también divulga compuestos en los que el átomo de $-\text{S}-$ está adyacente al anillo de fenilo, tal es el caso del Compuesto 33 (Tabla 1, Pág. 24, Párr. [0201], Pág. 27 documento D1), cuya denominación IUPAC es dietil éster del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico y que presenta actividad antagonista sobre el receptor metabotrópico de glutamato ([Párr. 0217], Pág. 28, documento D1).

En consecuencia, el argumento de la recurrente en cuanto a que la posición del átomo $-\text{S}-$ implica una distribución electrónica diferente que aumenta la electronegatividad sobre el anillo de fenilo, también fue prevista por el documento citado, al punto que se contempla la misma actividad biológica que la de los compuestos reivindicados. Con respecto a la ausencia del radical R⁴ en el caso de los compuestos divulgados por el documento D1, este Despacho considera necesario reiterar que el examen de nivel inventivo se realiza teniendo en cuenta las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 y D2, lo anterior por cuanto la recurrente pierde de vista que el documento D2 divulga ejemplos específicos en los que dicha posición se encuentra sustituida por grupos metil-carbonil-amino-(3-metoxifenil), tal es el caso del ejemplo 79 (Pág. 151 del documento D1) cuya denominación IUPAC

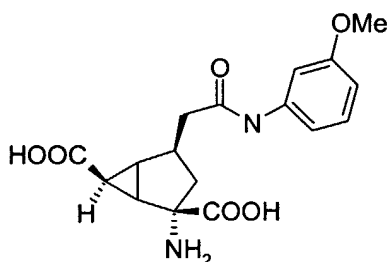
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036

es ácido (1S*,2S*,4R*,5R*,6S*)-2-amino-4-(m-metoxi)fenilcarbamoilmetil-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, que se presenta a continuación:



Así las cosas, el grupo R⁴ de la posición 4 que en el caso de la solicitud es -OH, amino, metilcarbonilamino o 1,2,4-triazolilto, fue previsto en parte por el documento D2 que contempla la posibilidad de que dicha posición se sustituya por un grupo -(m-metoxi)fenilcarbamoilmetil como en el caso del ejemplo 79 precitado.

En cuanto al efecto técnico indicado por la recurrente, este Despacho consideró los datos de la Tabla 1, presentes en el capítulo descriptivo de la solicitud, en el que se citan los ejemplos 1 y 2 (Pág. 69 de la solicitud) que presentan valores de IC₅₀ de 15,4nM y 12,7nM sobre mGlu2 y de 6,2nM y 13,4nM sobre mGlu3, respectivamente. Sin embargo, estos datos son los correspondientes a pruebas de selectividad por el receptor metabotrópico subtipo 2/3 y no exclusivamente de afinidad como bien se indica en el encabezado de la Tabla 1. Frente a estos datos, es del caso señalar que el documento D1 (Párr. [0216], Pág. 28 documento D1) indica que los compuestos 1 a 58 descritos en la Tabla 1, en donde aparece el compuesto 33 precitado, presentan afinidad por el receptor metabotrópico de glutamato (mGluR2) con valores de IC₅₀ por debajo de 200nM, y su efecto es antagonista. Por otra parte, los datos reportados en el documento D2 aun cuando enseñan agonismo sobre los receptores mGlu 2/3 para tres compuestos específicos (Ejs. 20, 23 y 24, Págs. 76, 81 y 82) con valores de IC₅₀ de 3,2nM; 4,3nM y 4,06nM respectivamente. Así, al tener en cuenta las características estructurales de los compuestos a los que hace referencia la recurrente y las enseñanzas del estado de la técnica, específicamente las del documento D1, este Despacho encuentra cercanía estructural y biológica, por lo que reitera que la materia tal y como fue modificada se deriva de forma evidente a partir del estado de la técnica citado en el examen, como se evidencia a continuación:

De forma particular, la recurrente solicita protección para los siguientes compuestos, los cuales se encuentran debidamente sustentados en la memoria descriptiva de la solicitud.

Ácido (1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-amino-3-([(3,4-difluorofenil)sulfanil]metil)-4-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico (Ejemplo 1, Pág. 44 de la solicitud, reivindicación dependiente 8)

Bis([(1-metiletoxi)carbonil]oxi)metil(1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-amino-3-([(3,4-difluorofenil)sulfanil]metil)-4-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxilato (Ejemplo 12, Pág. 48 de la solicitud, reivindicación dependiente 9)

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

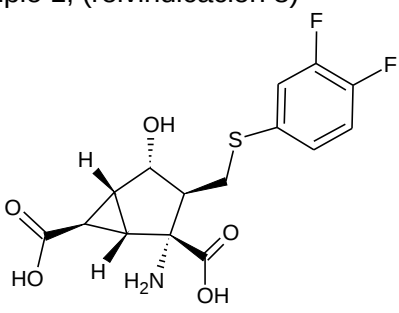
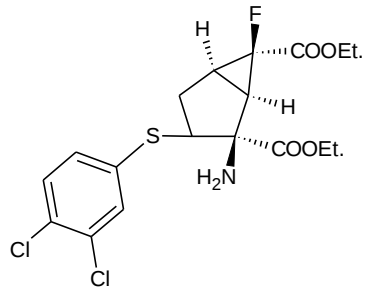
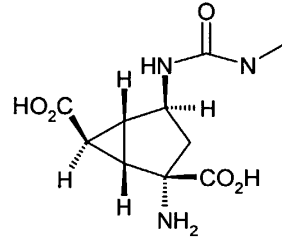
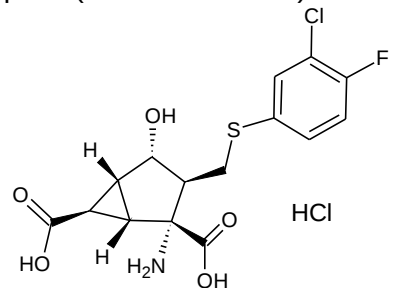
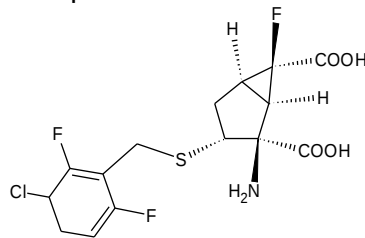
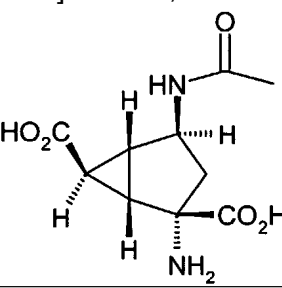
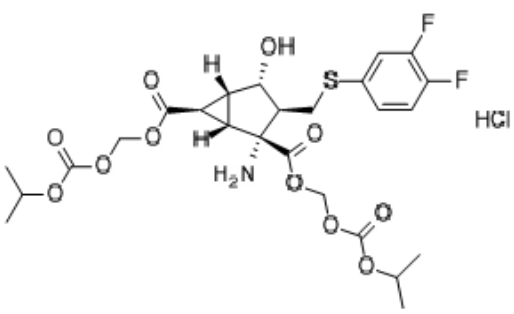
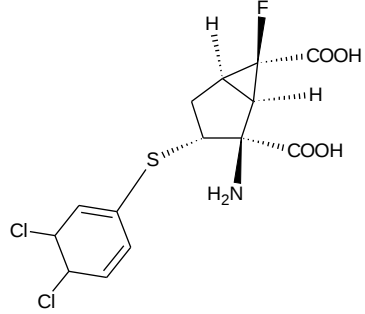
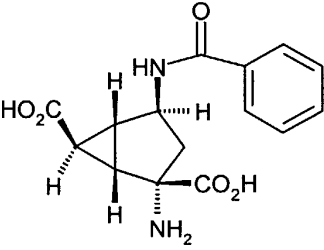
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036

Ácido (1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-amino-3-{[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfanil]metil}-4-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico (Ejemplo 2, Pág. 45 de la solicitud, reivindicación dependiente 10)

Bis({[(1-metiletoxi)carbonil]oxi}metil)(1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-amino-3-{[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfanil]metil}-4-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxilato (Ejemplo 22, Pág. 50 de la solicitud, reivindicación dependiente 11)

Tabla 1. Compuestos específicos sustentados y reivindicados

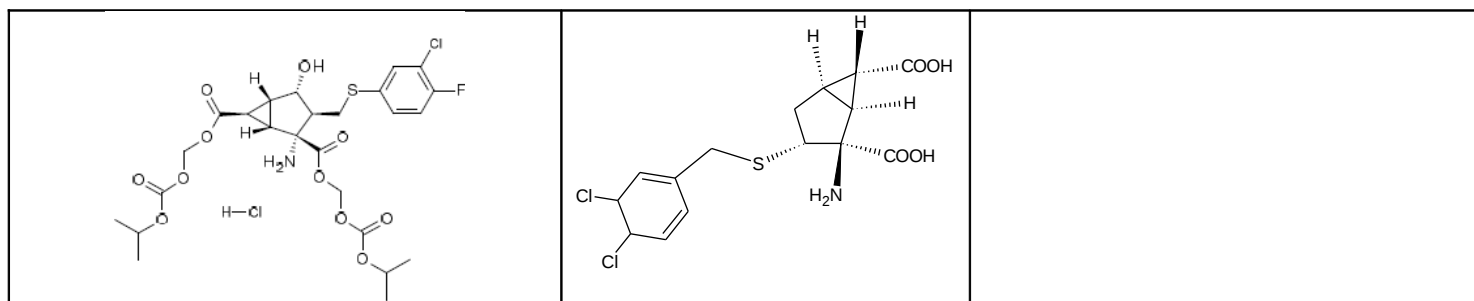
Compuestos específicos sustentados	D1	D2
Ejemplo 1, (reivindicación 8) 	Compuesto No. 33 ([Párr. 0217], Pág. 28) 	(Pág. 28 y Ej. 20, Pág. 76) Ácido (1S,2S,4R,5R,6S)-2-amino-4-(3-metilureido)biciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico. 
Ejemplo 2 (reivindicación 10) 	Compuesto No. 13 	(Ej. 23, Pág. 81) Ácido (1S,2S,4R,5R,6S)-4-acetilamino-2-amino-biciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico. 
Ejemplo 12 (reivindicación 9) 	Compuesto No. 12 	(Ej. 24, Pág. 82) Ácido (1S,2S,4R,5R,6S)-2-amino-4-benzoilamino-biciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico. 
Ejemplo 22 (reivindicación 11)	Compuesto No. 8	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036



En cuanto a la formulación del problema técnico, la recurrente sostiene que consiste en la necesidad de desarrollar compuestos más afines por el receptor metabotrópico de glutamato con actividad antagonista. Sin embargo, el documento D1 divulga compuestos antagonistas del receptor.

Si bien el documento D2 divulga compuestos agonistas del receptor metabotrópico mGlu2 y mGlu3 (Pág. 27 y Tabla 2, Pág. 28) porque estimula la acumulación de cAMP en las células que expresan los receptores indicados, una persona con conocimientos medios en la materia se vería motivada a modificar el núcleo de los biciclo[3.1.0]hexanos conociendo el patrón de sustitución indicado por el documento D1 y las enseñanzas en cuanto a las pruebas de actividad reportadas por el documento D2, en el que se indica que se debe evaluar el efecto causado sobre la producción de cAMP, para determinar si corresponde a la actividad agonista o antagonista (Pág. 27 de D2). Ahora bien, contrario a lo que manifiesta la recurrente, el documento D1 sí presenta la sugerencia o motivación razonable que conduciría a la persona versada en la materia a obtener compuestos antagonistas potentes de mGlu2/3, específicamente con fundamento en el ensayo farmacológico allí divulgado (Párrs. 0213 a 0216, Pág. 28).

En cuanto a las enseñanzas del documento D2, específicamente frente a que los compuestos presentan grupos $-XC(Y)AR$ con estereoquímica invertida a la de los compuestos de la invención, es importante señalar que la recurrente incurre en un error al analizar el documento de forma individual y sin considerar las enseñanzas del documento D1. Si bien es cierto que se presentan diferencias entre los centros esterogénicos (carbonos asimétricos) y en el orden de los grupos entre la materia reclamada y los compuestos del documento D2, como se ha indicado, dichas diferencias se suplen por las enseñanzas del documento D1 que divulga compuestos antagonistas del receptor mGlu2/3, el patrón de sustitución y la estereoquímica de los compuestos. La importancia del documento D2 radica en el hecho que menciona la posibilidad de sustituir la posición 4 del anillo bicíclico y la manera como se debe determinar la actividad agonista/antagonista sobre el receptor metabotrópico, al medir el cAMP.

En cuanto al artículo de Moreira et al. (2005) citado a pie de página en la Resolución impugnada, es del caso señalar que indica los conceptos básicos sobre bioisosterismo no clásico que ocurren entre los compuestos reclamados y los divulgados en el documento D1, específicamente en lo que tiene que ver con la posición del átomo $-S-$ en el puente que une el anillo biciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico con el anillo de fenilo, esto es, para demostrar

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036

que la posición ($-\text{CH}_2\text{-S-}\phi$) presente en los compuestos reivindicados, frente a ($-\text{S-CH}_2\text{-}\phi$) en el caso de los compuestos divulgados en el documento D1 no incide negativamente en la actividad, por cuanto en ámbos casos se presenta antagonismo por el receptor mGlu2/3 y por otra parte, este Despacho logró demostrar que inclusive se puede prescindir del grupo metileno en el puente y enlazar los anillos por el grupo $-\text{S-}$ sin que esto incida negativamente en la actividad biológica. De lo anterior, se colige que en el caso de los compuestos reivindicados se presenta un remplazo bioisostérico en el que se conserva la propiedad biológica deseada: antagonismo sobre el receptor metabotrópico de glutamato (mGlu2/3), dado que como se demostró existe la sugerencia razonable que lleva a la persona versada en la materia a anticipar el patrón de sustitución de los compuestos y la complejidad en la función química que presentan los grupos y sustituyentes del anillo bicclico.

Finalmente, frente a las concesiones foráneas y específicamente la patente otorgada en los Estados Unidos de América US 8,629,169 y en China ZL 201180055263 y la intención de conceder el privilegio regional para Euroasia 201390498, es importante aclarar que, el sistema adoptado por la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas de Patentes de cada País Miembro. Dicha actividad se encuentra regulada por la normativa comunitaria en la que se contempla la independencia de las Oficinas nacionales competentes para realizar el respectivo examen, razón por la cual, el argumento que plantea la recurrente frente a la concesión del derecho no resulta procedente, toda vez que se demostró que la materia reivindicada carece de nivel inventivo.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90478

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-133036

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 2757 del 30 de Enero de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad ELI LILLY AND COMPANY, y a la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S., en su calidad de opositora, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 23 Nov 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDÓ DEL CASTILLO

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Doctor(a)
TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra
Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández