

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente N°. NC2017/0002233
Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPUESTOS DE
AMINOPIRIDILOXIPIRAZOL"
Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY
Nuestra Ref.: P2017/000037

RESPUESTA AL OFICIO No. 3288, NOTIFICADO
EN FECHA 22 DE MARZO DE 2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

- 1. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones en relación con la concisión y el soporte del Capítulo Reivindicatorio en el Capítulo Descriptivo:
- el Capítulo Reivindicatorio corresponde a una generalización de carácter especulativo, en donde se extrapola la evidencia técnica exhibida por un grupo limitado de agentes a un elevado número de compuestos. La Examinadora sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de lo que ha sido ensayado y se encuentra ejemplificado, de acuerdo con la siguiente tabla:

Table with 2 columns: Sustituciones, Soporte de los ejemplos presentados. Row 1: R1, showing chemical structures for H, a cyclopropyl group, and a dimethylamino group. Row 2: R2, showing chemical structures for a tetrahydrofuran ring, an ethyl group, a cyclobutyl group, a cyclopropyl group, a pyridine ring, a tert-butyl group, and a tetrahydrofuran ring.

$\mathbb{R}^3$

- el Capítulo Descriptivo no proporciona suficiente soporte para la invención, dado que no contiene los resultados de los ensayos biológicos de todos los compuestos que se reclaman en la Reivindicación 1, sino que solamente se mencionan los resultados obtenidos con el Ejemplo 1. Por otra parte, los resultados mostrados no representan una ventaja técnica frente a los compuestos inhibidores de TRFβR1 del arte previo. La Examinadora señala que el Capítulo Descriptivo solo proporciona los resultados de difracción de polvo de rayos X para los ejemplos 77 – 79. La Examinadora argumenta que no hay evidencia técnica del problema que se pretende resolver con el cristal del compuesto de Fórmula I ni de otros elementos característicos de un cristal tales como la unidad de celda y el hábito cristalino.

b- i) En respuesta a las objeciones de la Examinadora, en relación con la concisión, me permito señalar que las definiciones de los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 , tal como se encuentran reclamados en la Reivindicación 1, no corresponden de ninguna manera a una generalización especulativa, ya que están de hecho limitados a unos grupos específicos y limitados. Al respecto, vale la pena recordar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender el alcance y los límites de la invención con base en la información que proporciona el Capítulo Descriptivo y su conocimiento en el área.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los compuestos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos o composiciones que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle a la Examinadora que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

ii) Ahora bien, en relación con el soporte en el Capítulo Descriptivo, me permito señalar que el Capítulo Descriptivo divulga 79 compuestos ejemplificados, 53 ejemplos de síntesis de los compuestos y resultados de ensayos biológicos que demuestran la actividad inhibitoria sobre TGFβR1 de los compuestos de la invención. Así, a partir del ensayo para evaluar la actividad inhibitoria sobre TGFβR1 tal como se establece en las páginas 89 a 92, se pudo determinar que todos los compuestos ejemplificados presentan valores de IC₅₀ menores a 1μM donde particularmente la IC₅₀ del compuesto del Ejemplo 1

es 0,027 μ M. De igual manera, en relación con la determinación de los compuestos que inhiben el TGF β R1 a nivel celular, tal como se enseña en las páginas 92 a 94 del Capítulo Descriptivo, donde se encontró que todos los compuestos ejemplificados presentan valores de IC₅₀ menores a 1 μ M donde particularmente la IC₅₀ del compuesto del Ejemplo 1 es 0,0824 μ M ($\pm$ 0,005, n=2). Finalmente, en el ensayo de inhibición de la señalización TGF β R1 en un modelo animal, con tumor sólido, tal como se observa en las páginas 94 a 103 del Capítulo Descriptivo, se demostró que el Ejemplo 1 tiene un valor de TED₅₀ (dosis eficaz para el umbral) de 10,8mg/kg 2 horas después de una dosis y un TED₈₀ de 24,1 mg/kg.

Por último, en relación con los resultados de difracción de polvo de rayos X que se encuentran en las páginas 75 a 81 del Capítulo Descriptivo y que corresponden a los Ejemplos 77 a 79, me permito diferir de la opinión de la Examinadora, en el sentido de que estos resultados proporcionan suficiente soporte para la forma cristalina del compuesto del Ejemplo 79, tal como se reclama en las Reivindicaciones 4 y 5, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva, lo cual se cumple completamente en el presente caso, donde el cristal reclamado (Ejemplo 79) se encuentra caracterizado por sus picos característicos de difracción de rayos X.

Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por la Examinadora con respecto a falta de concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

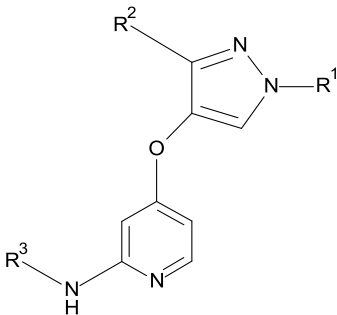
2. a- La Examinadora sostiene que la presente invención no reviste nivel inventivo a la luz de las patentes WO2009022171 (D1) y WO2004026306 (D2).

La Examinadora argumenta que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga compuestos químicos y sus sales farmacéuticamente aceptables, con actividad de inhibidores de ALK5 (TRF β R1) para uso en el tratamiento del cáncer. Según el análisis de la Examinadora, la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en un anillo de pirazol sustituido por R¹ y R², lo cual proporciona el efecto de obtener compuestos alternativos para inhibir a TRF β R1 por lo que pueden ser utilizados para el tratamiento del cáncer.

Por lo tanto, la Examinadora formula el problema técnico objetivo a resolver con la presente invención como “¿cómo modificar los compuestos químicos y sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad como inhibidores de ALK5 (TRF β R1) para uso en el tratamiento del cáncer?”

Sin embargo, el documento D2 que se refiere a compuestos nuevos de pirazol como inhibidores potentes de TRFβR1 en el tratamiento del cáncer y enfermedades fibróticas, divulga el uso de un anillo de pirazol sustituido por los radicales R¹ y R² para el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia habría incluido un anillo de pirazol sustituido por R1 y R2, como se enseña en D2, en el compuesto de D1 y llegaría así de manera obvia al objeto de la Reivindicación 1.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a un compuesto de la fórmula:



en el cual: R¹ es hidrógeno, isopropilo, difluorometilo, difluoroetilo o ciclopropilo; R² es etilo, terc-butilo, piridin-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, ciclopropilo o ciclobutilo; y R³ es carbamoilfenilo, piridin-2-ilo, (1-hidroxi-1-metiletil)piridinilo, 1-metil-2-oxo-1H-piridin-4-ilo, 1-metilpirazolilo, pirazin-2-ilo, 2-metoxipirimidin-4-ilo, 1-metil-2-oxo-1H-pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, 6-cloropiridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, o 6-metoxipiridazin-3-ilo; o una sal de ellos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones de la Examinadora relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹.

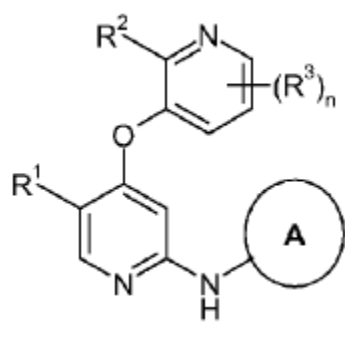
La Guía de la SIC señala que “Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto). De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134.

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es “*un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito*”. La Examinadora identifica a D1 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 1, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la Examinadora en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención.

D1 divulga compuestos de la siguiente fórmula:



que poseen actividad inhibitoria sobre ALK5 (TRFβR1) y tienen utilidad en el tratamiento del cáncer.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Los compuestos reclamados en la presente solicitud y los compuestos divulgados en D1 difieren estructuralmente. En primer lugar, se debe considerar que los compuestos de la invención contienen un núcleo piridiloxi pirazol, mientras que los compuestos de D1 corresponden a piridiloxi piridina, tal como puede observarse en la siguiente tabla (grupos encerrados en el recuadro rojo y azul respectivamente):

Reivindicación 1	D1

De acuerdo con lo anterior, es evidente que los grupos indicados con los recuadros rojo y azul difieren no solamente en el número de átomos que los conforman (5 para el pirazol y 6 para la piridina), sino también en el número de heteroátomos (2 para el pirazol y 1 para la piridina). Adicionalmente, el grupo R² en D1 corresponde a sustituyentes completamente diferentes de los definidos para la presente invención (etilo, terc-butilo, piridin-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, ciclopropilo o ciclobutilo).

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión de la Examinadora cuando afirma que no hay un efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 y la presente invención puesto que, tal como se mencionó anteriormente, los ensayos biológicos realizados demuestran que los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria sobre TGFβR1 con valores de IC₅₀ menores a 1μM, inhiben el TGFβR1 a nivel celular con valores de IC₅₀ menores a 1μM y presentan inhibición de la señalización TGFβR1 en un modelo animal, con tumor sólido, con valores de TED₅₀ (dosis eficaz para el umbral) de 10,8mg/kg 2 horas después de una dosis y un TED₈₀ de 24,1 mg/kg, lo cual permite afirmar que son eficaces en un rango amplio de dosificación, de entre 10 a 50mg/día (Capítulo Descriptivo - página 103).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”². Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente³” (énfasis fuera del texto).

Dado que la Examinadora no consideró todos los efectos técnicos logrados por los compuestos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “¿cómo modificar los compuestos químicos y sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad como inhibidores de ALK5 (TRFβR1) para uso en el tratamiento del cáncer?”.

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: *¿cómo proporcionar compuestos alternativos que posean actividad inhibitoria sobre TGFβR1, actividad inhibitoria a nivel celular e inhibición de la señalización TGFβR1, eficaces en un rango amplio de dosificación?*

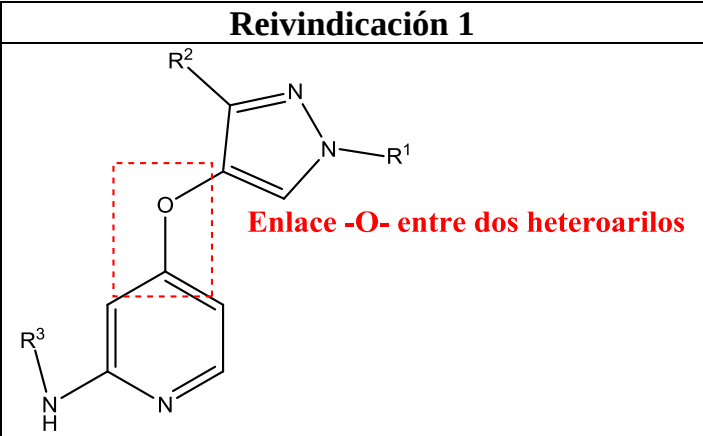
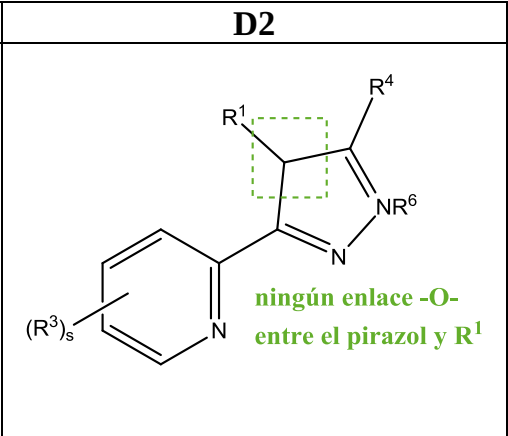
² Ibídem.

³ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

E. **Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.**

De acuerdo con la Guía de la SIC “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este punto, la Examinadora argumenta que D2 divulga el uso de un anillo de pirazol sustituido por los radicales R¹ y R² para el tratamiento del cáncer y por lo tanto la presente invención es obvia. Sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora en cuanto D2 difiere estructuralmente de los compuestos reclamados, al menos por las razones que expongo a continuación:

Reivindicación 1	D2
	

Tal como se puede observar en la comparación anterior, D2 no enseña o siquiera sugiere un enlace -O- entre el anillo de pirazol y el sustituyente R¹ (recuadro verde), de tal manera que R¹ en D2 corresponde a un anillo saturado, insaturado o aromático de 3 a 20 carbonos **directamente unido** al anillo de pirazol. Es decir, los compuestos enseñados por D2 corresponden a un anillo de pirazol sin un puente -O- en su estructura, mientras que los compuestos de la invención comprenden un puente -O- entre el pirazol sustituido y la piridina sustituida, lo cual es una característica esencial que no está sugerida en el arte previo citado.

En el presente caso y tal como lo reconoce la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA-EPO), D1 se refiere a compuestos de piridiniloxi piridina y D2 a compuestos de pirazol

directamente unidos a la piridina (que no comprenden una sustitución de tipo oxipiridina). Por el contrario, la característica estructural esencial de la presente invención es que ésta proporciona compuestos de piridiloxi pirazol.

Por lo tanto, es evidente que a partir del arte previo citado, la persona medianamente versada en la materia no hubiese podido realizar todas las modificaciones estructurales necesarias para arribar a los compuestos de la presente invención y mucho menos predecir de manera sencilla los efectos que estos poseen tal como señala la Examinadora.

Salta a la vista que en el momento de la realización del primer examen de fondo, la Examinadora no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quien concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la Examinadora, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza la Examinadora, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...*(La SIC) 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”⁴ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, la Examinadora no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido

⁴ Ibídem.

como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar los documentos citados no mencionan las características estructurales de los compuestos reclamados, por ejemplo, la presencia del puente -O- entre los dos anillos heterocíclicos.

Contrario a lo que concluye la Examinadora, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente los compuestos de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Los documentos citados por la Examinadora no divulgan, sugieren o enseñan compuestos similares a los de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁵. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁷ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues los compuestos y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos compuestos.

⁵ Ibídem.

⁶ Ibídem.

⁷ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados. Por tanto, la presente invención reviste nivel inventivo.

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.