

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 90055

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 4769 de 09 de febrero de 2022, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "FORMAS CRISTALINAS DEL ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO Y MÉTODOS DE OBTENCION", con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 24 de marzo de 2022 con el N° NC2022/0003523, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, SAGE THERAPEUTICS INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Modificación al Capítulo Reivindicatorio.

La sociedad recurrente manifiesta que con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de trece (13) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente señala lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1 a 3, 5, 7, 9 y 11 a 14 se modifican para indicar que se reclama un Forma C sólida.*
- *La reivindicación de método ahora incluye información sobre la Forma A del Compuesto 1. Adicionalmente, se especifica el paso de calentar y/o solubilizar la Forma A.*
- *No se incluye la antigua reivindicación 4.*
- *En vista de los cambios previos, la numeración del pliego reivindicatorio y sus dependencias se ha adecuado".*

"(...) se solicita las presentes reivindicaciones 1 a 4 se pueden encontrar en las reivindicaciones emitidas de la patente estadounidense n.º 11.236.121 (solicitud estadounidense n.º 16/326.977), que es la solicitud estadounidense correspondiente para este caso. Además, las presentes reivindicaciones 1-4 y las reivindicaciones correspondientes a las presentes reivindicaciones 5-13 se emiten en australiana 2017315682".

Página 1 de 20



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

De la claridad y concisión del pliego reivindicatorio.

La sociedad recurrente afirma que *“A fin de superar la objeción, se modifican las presentes reivindicaciones de modo que solo queda pendiente una reivindicación de producto independiente”*.

(...) Las reivindicaciones actuales 1-4 mencionan la Forma C cristalina del Compuesto 1. Los picos de XRPD enumerados corresponden a la Forma C cristalina del Compuesto 1.

(...) se llama atención que las presentes reivindicaciones enumeran las temperaturas, los disolventes y otras condiciones técnicas que permiten a un experto en la materia transformar la Forma A cristalina en la Forma C cristalina del Compuesto 1”.

Del análisis de Nivel Inventivo.

La sociedad recurrente señala que **“las presentes reivindicaciones están dirigidas a un nuevo polimorfo (Forma C) de un compuesto específico. La Forma C no es obvia, dado que las presentes reivindicaciones mencionan una forma cristalina específica del Compuesto 1 (descrito a continuación): la Forma C (en lo sucesivo, “Forma C”). D1 no enseña ni sugiere la forma cristalina citada en las presentes Reivindicaciones.**

*El Examinador, citando los Ejemplos 52 y 55 de D1, sostiene que D1 enseña que los compuestos esteroideos disustituídos con pirazolilo se cristalizan. Los compuestos de los Ejemplos 52 y 55 de D1, sin embargo, **no son el** Compuesto 1. Son compuestos diferentes. Las presentes reivindicaciones están dirigidas a una forma cristalina específica del **Compuesto 1”** -Negrilla dentro del texto-.*

Adicional a ello, la sociedad recurrente argumenta que *“El proceso descrito para formar la Forma C en la presente solicitud no es similar al proceso para obtener el compuesto citado en D1. En cambio, el compuesto citado en D1 y la Forma C se obtuvieron a través de diferentes procesos que utilizan diferentes disolventes y condiciones de procesamiento. Los dos procesos distintos no producen el mismo material: el material al que se hace referencia en D1 no es la Forma C como se indica en las presentes reivindicaciones. Las observaciones infundadas y concluyentes del Examinador con respecto al polimorfismo no subsanan estas deficiencias”*.

En el mismo sentido, la sociedad recurrente señala *“A pesar de la afirmación sin fundamento del Examinador de lo contrario, una persona experta en la técnica no tendría una expectativa razonable de encontrar con éxito polimorfismo en el compuesto reivindicado, y mucho menos la forma cristalina específica del Compuesto 1 mencionado en las presentes reivindicaciones. En el presente caso, no se sabía si el compuesto citado existía en alguna forma cristalina.*

Incluso si D1 revela una forma cristalina diferente del Compuesto 1, lo que el Solicitante no admite, el descubrimiento de la nueva Forma C, que no es el mismo material producido en D1, habría sido inesperado y patentable. Como se analiza a continuación, el Examinador no ha demostrado que las presentes reclamaciones sean prima facie obvias, por lo que la reivindicaciones cumplen con el requerimiento establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486”.

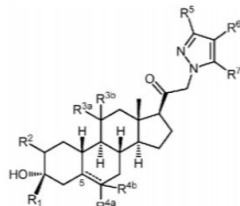


Resolución N° 90055

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

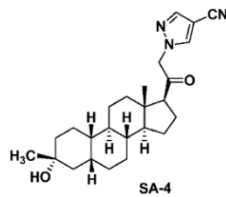
De las enseñanzas del documento D1.

La sociedad recurrente hace énfasis en que las reivindicaciones están dirigidas a la Forma C del Compuesto 1 y afirma que “como reconoce el examinador, D1 enseña compuestos de fórmula (I):



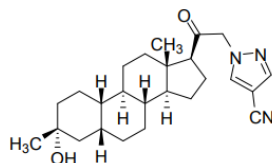
Fórmula (I),

como el compuesto SA-4 (Ejemplo 20; en adelante, el “Compuesto Citado”) :



para su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con el SNC.(Resolución 4769 del 9 de febrero de 2022, página 5).

Es de resaltar que no se incluyen las reivindicaciones dirigidas a todas las formas excepto a una única cristalina, por lo que las presentes reivindicaciones se dirigen a la Forma C del Compuesto 1:

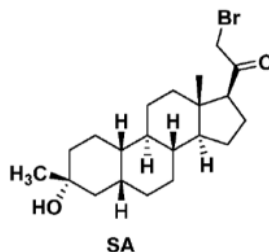


compuesto 1

El Compuesto citado y la Forma C se obtuvieron a través de diferentes procesos usando diferentes condiciones fisicoquímicas.

La sociedad recurrente asegura que:

1. “Se añadieron el compuesto SA y 1-H-pirazol-4-carbonitrilo de etilo a una suspensión de K₂CO₃ en tetrahidrofurano.



2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.
3. La mezcla se vertió en 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc.
4. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera.
5. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio.

Página 3 de 20



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

6. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron para obtener una mezcla de residuos.
7. La mezcla de residuos se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, en la que la fase móvil era acetonitrilo y agua.
8. Después de la HPLC preparatoria con acetonitrilo y agua, se observó que el Compuesto citado era un "sólido blanco".
(D1 en las páginas 83 y 122-123).

Por otro lado, en la presente solicitud, la Forma CC se preparó de la siguiente manera:

1. El Compuesto 1 en bruto se agitó como una suspensión en EtOAc por debajo de 10°C;
2. A continuación, la suspensión se filtró y se secó al vacío para obtener la Forma A; y
3. La Forma A se usó en una técnica de cristalización de conversión en suspensión en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo a 50°C, dando como resultado la Forma C;

o

- 1a. El Compuesto 1 bruto se disolvió en diclorometano;
 - 2a. La solución resultante se reconcentró dos veces con acetato de etilo al vacío para obtener la Forma A; y
 - 3a. La Forma A se usó en una técnica de cristalización de conversión en suspensión en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo a 50 °C, dando como resultado la Forma C.
- (Descripción de la presente solicitud en los párrafos [00126] y [00131])"

Por lo que concluye que "Como ilustran los diferentes procesos anteriores, el compuesto en D1 es el resultado de HPLC preparativa con **acetonitrilo y agua**. De hecho, hay muchos pasos en el proceso D1 que ocurren después del paso de EtOAc, es decir, el producto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, y luego la mezcla de residuos se purificó con HPLC de fase inversa en acetonitrilo. y agua. (D1, Ejemplo 20 y p. 82).

Además, el acetonitrilo se evaporó y la solución restante se liofilizó (secó por congelación). En otras palabras, el "sólido blanco" descrito en D1 no es el resultado del paso número 3 (es decir, cuando la mezcla se vertió en 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc). En cambio, el producto que se caracteriza como un "sólido blanco" viene después del paso número 7 (es decir, cuando la mezcla de residuos se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, en la que la fase móvil era acetonitrilo y agua, y luego el acetonitrilo se evaporó y la solución se liofilizó). En resumen, el 'sólido' no resulta de la extracción con acetato de etilo". -Negrilla y subrayado dentro del texto-.

Adicional a ello, la sociedad recurrente argumenta que: "La Forma C, la forma específica citada en las reivindicaciones 1-4, se logra mediante una técnica de cristalización de conversión en suspensión en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo (no EtOAc) y a una temperatura elevada de 50 °C. (Ver párrafo [00131] de la descripción de la presente solicitud). Otras técnicas de cristalización por conversión en suspensión descritas para producir la Forma C en EtOAc requieren la siembra de cristales de Forma C y temperaturas elevadas. (Ver párrafo [00303] y Tabla 14 de la descripción de la presente



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

solicitud). El proceso D1 para crear el Compuesto citado se realizó a temperatura ambiente y no menciona el uso de cristales semilla de Forma C, lo que hace que las condiciones descritas en el párrafo [00303] sean inaplicables.

Los ejemplos 52 y 55 de D1 están dirigidos a diferentes compuestos, no reivindicados actualmente como el Compuesto 1. Por lo tanto, no son aplicables a las presentes reivindicaciones.

Por consiguiente, el compuesto sólido de D1 y la Forma C actualmente reivindicada se obtuvieron a través de diferentes procesos utilizando diferentes condiciones de procesamiento (disolventes, temperaturas y tiempos de procesamiento)” -Resaltado y subrayado dentro del texto-.

Del presunto análisis retrospectivo

La sociedad argumenta que **“El examinador se basa en la retrospectiva para respaldar el alegato de obviedad”** -Negrilla y subrayado dentro del texto-.

Y asegura lo siguiente: “(...) El examinador no ha podido identificar una motivación para que una persona versada en la materia seleccione y modifique cualquier compuesto dentro del alcance de D1. El único compuesto citado fue elegido por el Examinador entre miles de compuestos posibles: de más de 150 especies que se describen como "sólido", "polvo" o "residuo". El Examinador no ha dado ninguna razón para que una persona versada en la materia, sin el beneficio de la retrospectiva, se haya visto motivada para extraer el compuesto citado de D1 para investigar si exhibía polimorfismo. Esa decir, es solo con una reconstrucción retrospectiva basada en las enseñanzas de la descripción del solicitante que el Examinador puede seleccionar el compuesto citado como el compuesto para ser investigado más a fondo”.

Posterior a ello, la sociedad recurrente advierte que “(...) incluso si una persona versada en la materia comenzara con el compuesto citado, la Forma C no sería obvio.

(...) una persona versada en la materia no tenía la probabilidad suficiente de preparar con éxito el polimorfo reivindicado del compuesto 1 dada la divulgación de D1, y no era obvio intentar hacerlo.

(...) El examinador se equivoca. La Forma C se describe en la presente solicitud como termodinámicamente más estable que las Formas A o K desde temperatura ambiente hasta 50°C. Incluso si el Examinador hubiera logrado un caso prima facie de evidencia, el hecho de que el Solicitante demuestre que la Forma C es inesperadamente estable refuta el rechazo de la actividad inventiva.

(...) Incluso si una persona versada en la materia estuviera motivada para elegir el Compuesto citado de D1, lo que el Solicitante no reconoce, la persona versada en la materia no tendría una expectativa razonable de que el Compuesto citado fuera polimórfico, y no tendría una expectativa razonable de éxito para llegar a la Forma C.

El Examinador no ha citado una referencia con una forma polimórfica conocida del Compuesto 1”.



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

A continuación, la sociedad recurrente hace énfasis en que: *“(…) en el momento de la presentación de la presente solicitud, no se conocía ninguna forma polimórfica del Compuesto 1.*

(…) en el momento en que se presentó la presente solicitud, una persona versada en la materia no habría podido predecir cómo las diferentes variables, por ejemplo, el solvente, la temperatura, la concentración, la agitación y el pH del solvente afectarían si el Compuesto 1 cristalizaría en absoluto, y mucho menos cristalizaría en una manera que conduciría a la forma cristalina mencionada en las presentes reivindicaciones”.

Aunado a lo anterior, la sociedad recurrente afirma que: *“D1 revela una variedad de compuestos que podrían servir como un compuesto principal para una mayor investigación, pero no proporciona ninguna razón para seleccionar el compuesto particular elegido por el Solicitante para la modificación como se reivindica actualmente. El examinador no pudo identificar una motivación para que una persona versada en la materia seleccione y procese el Compuesto citado para revelar la Forma C. Con base en la divulgación de D1, una persona versada en la materia no podría predecir si alguno de los compuestos D1 existe tanto en forma cristalina como amorfa, como solo formas cristalinas, o solo como formas sólidas amorfas. Una persona versada en la materia, sin el beneficio de la retrospectiva, no habría seleccionado el Compuesto citado de D1 y tampoco habría predicho razonablemente que exhibiría polimorfismo, en condiciones específicas y con propiedades específicas.”*

Finalmente, la sociedad recurrente argumenta que: *“El polimorfismo es impredecible.*

La imprevisibilidad en la formación de polimorfos y la imprevisibilidad de las estructuras tridimensionales resultantes y de las propiedades físicas se han descrito en varias referencias científicas: -subrayado dentro del texto-.

(…)

Debido a esta imprevisibilidad, la preparación exitosa de un polimorfo es predominantemente un proceso de prueba y error. Una persona versada en la materia no puede pronosticar cuántas formas cristalinas tendría un fármaco activo, en qué condiciones y con qué propiedades farmacéuticas. La divulgación del Compuesto citado en D1 no puede sugerir ni siquiera la existencia de, y mucho menos un medio para fabricar, una forma cristalina. Como se describió anteriormente, el Solicitante ha demostrado que las condiciones del proceso en D1 difieren del proceso para obtener la Forma C en la presente solicitud. La falta de conocimiento y la imprevisibilidad en el campo no proporciona ninguna base para que la persona versada en la materia espere tener éxito en la producción del formulario c reclamado actualmente”.

Y agrega lo siguiente: *“Las declaraciones concluyentes del Examinador no constituyen una expectativa razonable de éxito. - subrayado dentro del texto-.*

La clave para respaldar cualquier rechazo de la actividad inventiva es la articulación clara de las razones por las que la invención reivindicada habría sido obvia.

El examinador reconoce que la “diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto descrito en D1 consiste en que el sólido es una forma cristalina caracterizada por sus picos XRPD”. Para ser un rechazo adecuado del nivel inventivo, el



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

examinador debe resolver estas diferencias articulando claramente los motivos del rechazo y no basándose simplemente en declaraciones concluyentes.

Sin embargo, el Examinador no logró articular por qué una persona versada en la materia tendría una expectativa razonable de éxito en la preparación de la forma monocristalina del compuesto 1 como se indica en las presentes reivindicaciones, a la luz de D1 y 'técnicas para la obtención de formas sólidas alternativas de compuestos farmacéuticos', revelado en el documento D2. El simple hecho de presentar declaraciones concluyentes e interesadas sin referencia a ningún documento de origen no respalda un rechazo adecuado de la obviedad prima facie'.

(...) El alegato concluyente del examinador de que la investigación de polimorfos es obvia no hace que la Forma C no sea patentable. El examinador no ha explicado por qué una persona versada en la materia elegiría el compuesto citado, y mucho menos esperar que ese compuesto exista en forma cristalina o anticipar cómo procesar ese compuesto para crear una forma cristalina particular. Los ejemplos 52 y 55 de D1 no son relevantes para la preparación de la forma cristalina actualmente reivindicada ya que están dirigidos a compuestos estructuralmente diferentes.

Asimismo, la sociedad recurrente sostiene que: "El examinador no ha identificado un número finito de soluciones predecibles. - subrayado dentro del texto-.

Una persona versada en la materia no solo no habría tenido una probabilidad suficiente de éxito en la preparación de la Forma C, sino que tampoco habría sido obvio intentar hacerlo.

Como se discutió anteriormente, las variables importantes para la preparación de una forma cristalina del Compuesto citado, como el solvente, la temperatura, la concentración, la agitación y el pH del solvente, habrían tenido efectos impredecibles en el resultado de una búsqueda de polimorfos. A partir de D1, una persona versada en la materia sería incapaz de predecir qué compuestos exhibirían polimorfismo, la combinación de condiciones necesarias para crear un polimorfo en particular o si ese polimorfo en particular exhibiría alguna ventaja comercial.

(...) La preparación de la forma cristalina citada en las presentes reivindicaciones requiere selecciones específicas de un gran número de parámetros y combinaciones de parámetros que culminan en resultados impredecibles (es decir, soluciones). El proceso para producir el Compuesto citado en D1 no produce la Forma C como se indica en las presentes reivindicaciones y no proporciona ninguna guía sobre cómo hacerlo. El Examinador no ha subsanado esta deficiencia.

La confianza del Examinador en los Ejemplos 52 y 55 de D1 no subsana las deficiencias. Esos ejemplos son irrelevantes para la obtención de la forma cristalina actualmente reivindicada ya que están dirigidos a compuestos estructuralmente diferentes.

En conclusión, el Solicitante afirma que el Examinador no ha podido establecer prima facie de obviedad al menos porque el rechazo solo está respaldado por declaraciones concluyentes sin ninguna base más allá de las afirmaciones del Examinador. Además, el Solicitante presenta que las afirmaciones actuales no son obvias bajo una probabilidad suficiente de éxito o una teoría obvia para probar. En consecuencia, el Solicitante solicita que se retire el rechazo.



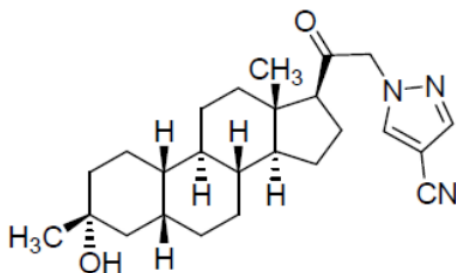
Ref. Expediente N° NC2019/0002596

Trámite de la vía administrativa

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas cristalinas de compuestos neuroactivos que actúen como agentes moduladores para excitabilidad cerebral, así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) que se ven afectadas por las propiedades que presentan en el estado sólido, particularmente por conversión de la forma cristalina A en la forma cristalina C. Y para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma sólida cristalina del esteroide 19-NOR-C21-N-pirazolilo C3,3-disustituido del compuesto de fórmula (1) y un método de preparación de estas por medio de siembra de cristales de partida.



Fórmula (I)

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2019/0002596 del 20 de marzo del 2019, requerida en una oportunidad durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante el Oficio N° 8055 del 31 de mayo de 2021.

En el requerimiento de fondo, la Oficina elevó objeciones relacionadas con la reivindicación del uso del compuesto de fórmula (I), el título de la solicitud, la claridad y concisión del pliego reivindicatorio. En lo que respecta al estudio de los requisitos de patentabilidad previstos en el artículo 14 de la Decisión 486, la Oficina advirtió que en el estado de la técnica existían documentos que afectaban el nivel inventivo de la solicitud, específicamente las enseñanzas de la pareja documental D1- WO/2014/169833- y D2 - Polymorphism in Pharmaceutical Solids-.

En consideración a las objeciones elevadas en dicho requerimiento fondo, la sociedad solicitante presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones y argumentos a favor de la patentabilidad de la invención, mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0002596 el 12 de octubre de 2021. Sin embargo, la Superintendencia consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente para las reivindicaciones 1 a 14, al

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

determinar que la materia no cumplió con el requisito de nivel inventivo en los términos de las prescripciones normativas previstas en el artículo 18 de la Decisión 486 y en virtud de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, además, ratificó las objeciones en los aspectos relacionados con la claridad y concisión de la materia presentadas en el último Oficio, de conformidad con el artículo 30 del mismo cuerpo normativo en la Resolución N° 4769 del 09 de febrero de 2022.

Normativa aplicable.

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

*Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.
(...).*

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.”

Modificaciones presentadas.

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con el memorial del recurso, para que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia.

La normativa aplicable a la presentación de modificaciones sobre solicitudes en trámite corresponde al artículo 34 de la Decisión 486 que establece lo siguiente:

“El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”.

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal Andino de Justicia ha establecido un criterio orientador frente a lo siguiente: *“La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir*



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial¹.

Divulgación y soporte de la modificación.

De cara a la modificación allegada durante el trámite de la solicitud esta Oficina considera lo siguiente:

Según lo señalado por la sociedad recurrente, se presenta una modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio en la etapa de recurso mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0003523 del 24 de marzo de 2022.

Respecto a la divulgación y soporte de la materia ahora reclamada: forma sólida cristalina **C** del esteroide 19-NOR-C21-N-pirazolilo C3,3-disustituido, denominado comúnmente como: Zuralonona, esta Oficina encuentra que el compuesto 1 puede ser una muestra sustancialmente pura de cualquiera de las formas cristalinas A a la P y, de manera particular las figuras 3A, 3B y 3C representan el patrón XRPD de la forma C, una celda unitaria de la forma C a lo largo del eje b y la calorimetría DSC (inferior) de la forma C, respectivamente.

Así, el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la forma sólida cristalina C se divulga específicamente en la memoria descriptiva de la solicitud (Tabla 5, Págs. 33, 34, 105 y 106) y se caracteriza por las intensidades de los picos medidos en grados 2θ comprendidos entre los siguientes rangos:

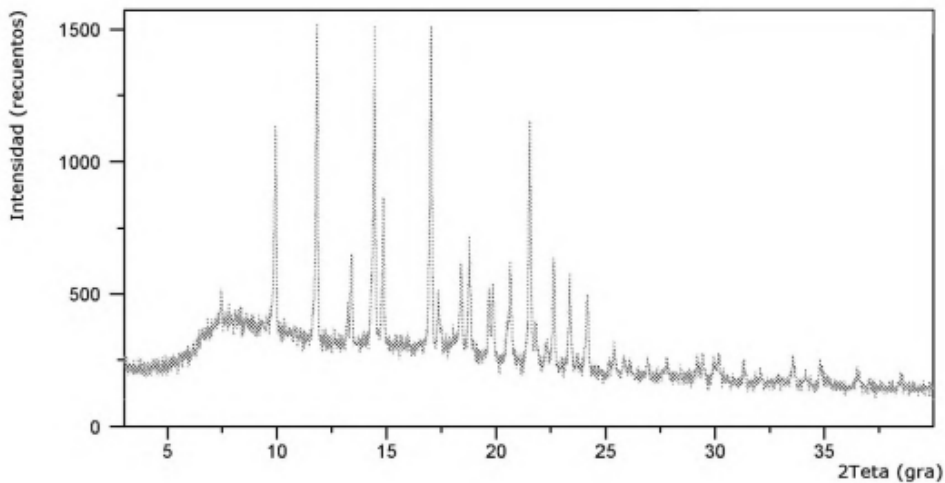


FIG. 3A.

Grados 2θ Rangos	9,7 a 10,1	13,2 a 13,6	14,2 a 14,6	14,6 a 15,0	16,8 a 17,2	20,5 a 20,9	21,3 a 21,7	21,4 a 21,8	22,4 a 22,8
Por ejemplo:	9,9	13,4	14,4	14,8	17,0	20,7	21,5	21,6	22,6

¹ Proceso 31-IP-2011. P. 11.

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

De otra parte, en la memoria descriptiva se divulgan los datos del patrón de XRPD utilizando los datos de un cristal individual de la forma C (Pág. 34).

En cuanto tiene que ver con el método de preparación de la Forma C a partir de la forma A, el ejemplo 4 (Pág. 93) hace referencia a la preparación de la forma C a partir de la forma A a través de la técnica de cristalización de conversión de suspensión espesa en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo a 50°C y, adicionalmente, el ejemplo 23 (Págs. 111 y 112) muestra cómo a partir del compuesto solubilizado 1 (originalmente forma A) en acetato de etilo a una temperatura de 65°C en presencia de 0,2% a 1% en cristales de siembra de la forma C durante 1 a 3 horas se logra la interconversión de la forma A en la forma C. El lote se somete a enfriamiento a una temperatura comprendida entre 25°C a 30°C durante no menos de 3 horas para obtener la forma C.

Además, se utiliza la técnica de XRPD con intervalo de barrido de 2° a 40° para 2θ, con un tamaño de paso de 0,01° y velocidad de barrido de 1° o 2° por minuto, para monitorizar la conversión de 225g/L de la forma A en la forma C en acetato de etilo a 65°C utilizando 1% de cristales de siembra de la forma C con tiempo. Y de otra parte, en la figura 15 se representa la superposición de patrones XRPD que indican la conversión dependiente del tiempo de la forma A en la forma C en acetato de etilo a temperatura elevada y en presencia de cristales de siembra de la forma C.

En relación con la forma C también se indica que corresponde a un anhidrato cristalino del compuesto 1 preparado por interconversión de la forma A de suspensión espesa en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo a 50°C (Pág. 32), donde la forma C tiende a ser la más estable a temperatura ambiente a 50°C después de conversión (Pág. 42).

Por lo anteriormente expuesto esta Oficina encuentra que la modificación allegada con el escrito del recurso cuenta con el sustento debido y por lo tanto se ajusta a las prescripciones normativas del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y, además, la modificación se acompaña del pago de la tasa correspondiente según el recibo N° 652758 del 24 de marzo de 2022 asociado al caso principal radicado bajo el N° NC2019/0002596 correspondiente a la solicitud de patente de invención en trámite.

Claridad y Concisión del pliego reivindicatorio modificado

Respecto del contenido y alcance de las modificaciones presentadas esta Oficina advierte que le asiste razón a la sociedad recurrente cuando asegura que superó las objeciones inicialmente elevadas por la Oficina en relación con aspectos de claridad del pliego reivindicatorio, puesto que la única reivindicación de producto (1) se limita en reclamar una única forma cristalina caracterizada estructuralmente por su patrón de difracción de rayos X en una muestra pulverizada (XRPD) correspondiente a la forma sólida cristalina C de “Zuranolona”².

² En: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zuranolone>

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

En el mismo sentido, esta Oficina concluye que la única reivindicación independiente comprendida en la categoría inventiva de procedimiento (6) es clara puesto que describe de manera secuencial las etapas técnicas para obtener la forma cristalina C de “Zuranolona” a partir de la forma cristalina denominada por el solicitante como forma “A” caracterizada estructuralmente por su patrón de difracción de rayos X en una muestra pulverizada y por medio de un procedimiento de transición polimórfica mediada por solvente, en donde se definen los solventes o las mezclas solventes que hacen parte del procedimiento. Situación similar se presenta para las reivindicaciones dependientes 2 a 5 y 7 a 13 respectivamente.

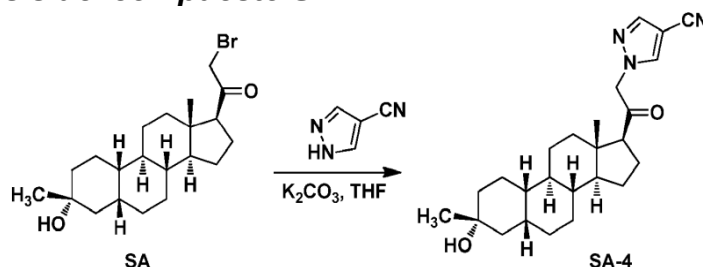
Conviene señalar en este punto que la forma C se prepara por interconversión de la forma A a la C mediante la técnica de suspensión espesa a alcohol isopropílico y acetato de isopropilo a 50°C con o sin adición de cristales de siembra (Ejemplos 4 y 23 de la memoria descriptiva), aun cuando según el alcance de la nueva reivindicación 6 no se requieren cristales de siembra para lograr la interconversión de la forma A a la forma polimórfica C de Zuranolona.

Y por otra parte, aun cuando la reivindicación 6 hace referencia a las reivindicaciones 1 a 5 relativas al producto polimorfo C de Zuranolona y a las composiciones que lo comprenden, se trata de una reivindicación de categoría diferente de la de producto, por lo que se tratará como reivindicación independiente de procedimiento.

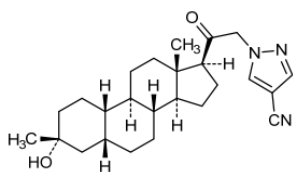
De las enseñanzas del documento D1.

Con relación a los argumentos de la sociedad recurrente frente a las enseñanzas del documento D1, esta Oficina encontró procedente realizar la verificación encontrando que revela de manera explícita la siguiente información técnica relacionada con el compuesto 3 α -Hidroxi-3 β -metil-21-(4-ciano-1H-pirazol-1'-il)-19-nor-5 β -pregnan-20-ona o -(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-cyclopenta[a]phenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4- carbonitrilo o “Zuranolona”, así;

“Ejemplo 20. Síntesis del compuesto SA-4



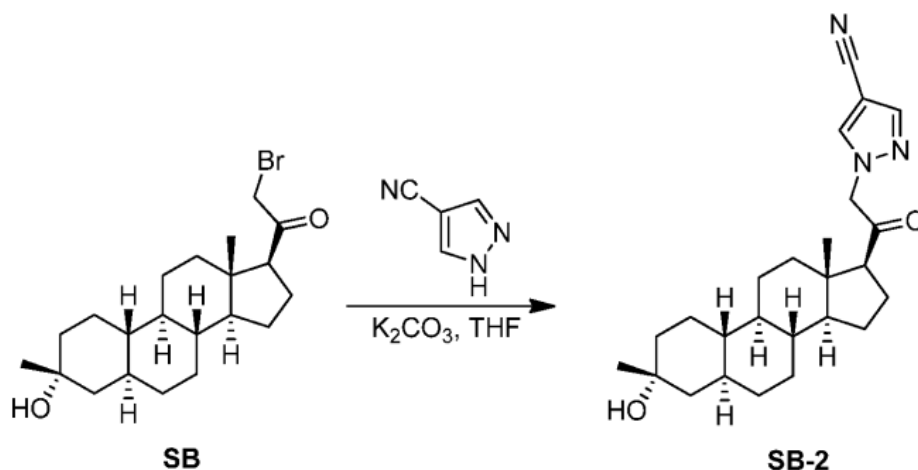
WHO Drug Information, Vol. 33, N° 3, 2019. Recommended INN: List 82



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmoles) en THF (5 mL) se añadió etil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (100 mg, 0,97 mmoles) y SA (50 mg, 0,12 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 mL de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg, 17,4 %). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 7,87 (1H, s), 7,82 (1H, s), 5,02 (1H, AB), 4,92 (1H, AB), 2,61 (1H, t), 2,16-2,24 (1H, m), 2,05 (1H, dxt), 1,70-1,88 (6H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,38-1,52 (6H, m), 1,23-1,38 (5H, m), 1,28 (3H, s), 1,06-1,17 (3H, m), 0,67 (3H, s). EM/CL: $tr = 2,24$ min, $m/z = 410,1$ $[M+H]^+$ (Pág. 122).

Asimismo, en el ejemplo 51 donde se divulga la síntesis del compuesto SB2, se indica que a una solución cruda de SB en THF anhidro (3ml) se adiciona 4-cianopirazol seguido de carbonato de potasio. La solución se calienta hasta una temperatura de $50^\circ C$ por 2 horas y luego se disuelve en acetato de etilo. La solución resultante se lava con salmuera y se somete a secado con sulfato de magnesio y se concentra con vacío. El producto crudo se purifica por HPLC fase reversa para obtener el producto deseado como un sólido blanco. Se identifica mediante las técnicas de ^1H RMN y LCMS (Págs. 142 y 143 de D1).



En el mismo sentido, dentro de las modalidades preferidas divulgadas en el documento D1 se encuentra la siguiente:

“Ejemplos

De los siguientes ejemplos, el Ejemplo 20 desvela la síntesis del compuesto SA-4 (indicado para su uso en los tratamientos que se definen en las reivindicaciones según la presente invención) y los métodos de ensayo que aparecen al final de los ejemplos ilustran la invención reivindicada en la medida en que apoyen las indicaciones terapéuticas de las reivindicaciones para el compuesto SA-4 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo”.

Resolución N° 90055

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

Tabla 4. Pérdida de reflejo de enderezamiento (IV en rata, 5 mpk)

Compuesto	Duración de LRR de rata
SA-6	A
SA-4	C
SA-22	B
A <15 min; B 15-60 min; C > 60 min	
LRR: Pérdida de reflejo de enderezamiento	

Tabla 2. Evaluación electrofisiológica de los compuestos a modo de ejemplo en GABA_A-R.

Nombre	CE ₅₀ (nM)**	Emáx (%)
SA-1	D	B
SA-2	E	B
SA-4	B	A
SA-5	E	D
SA-6	B	A
SA-7	D	A
SA-8	D	A
SA-9	B	A
SA-10	E	A
SA-11	D	B
SA-13	C	A

Por lo que contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente el compuesto “Zuranolona” corresponde a la modalidad más preferida desarrollada en el documento D1 (compuesto SA-4) y forma parte de las figuras representativas del antecedente (Fig. 31). Y en el documento se indica que es posible purificar los compuestos por procedimientos estándar, entre ellos: procesos de recristalización en columna de cromatografía, HPLC o cromatografía con fluido supercrítico (SFC) (Pág. 82, líneas 15 a 18).

La interpretación del Artículo 18 de la Decisión 486.

Frente a las diferencias técnicas encontradas por la Oficina al contrastar la materia reclamada en el pliego reivindicatorio allegado junto con el escrito del recurso de reposición y el estado de la técnica citado en la Resolución impugnada, esta Oficina encuentra que efectivamente la forma cristalina de la “Zuranolona” reclamada difiere del sólido SA-4 divulgado en el antecedente D1 en el patrón de difracción de rayos X de una muestra pulverizada, conforme se define por las intensidades de los haces difractados caracterizados por los valores de 2θ en grados.

Ahora bien, respecto al efecto atribuible a la diferencia técnica reconocida esta Oficina se ratifica en que no existe evidencia técnica dentro del expediente administrativo que demuestre que la forma cristalina “C” presenta un efecto técnico distinto al del sólido purificado de “Zuranolona” denominado en el antecedente D1 como SA-4, puesto que las pruebas técnicas aportadas se restringen a comparaciones en la propiedades fisicoquímicas entre las distintas formas cristalinas desarrolladas en la solicitud y no frente al estado de la técnica señalado. En el mismo sentido, tampoco resulta disuasivo la afirmación de la sociedad recurrente según la cual “La Forma C se describe en la presente solicitud como termodinámicamente más estable que las Formas A o K desde temperatura ambiente hasta 50°C”, puesto que la única conclusión posible relacionado con los resultados de los ejemplos 22 y 23 consiste en que las formas cristalinas A y K realizan transición polimórfica mediada por solvente de manera espontánea en N-butanol

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

y metil ter-butil éter puesto que con acetato de etilo este procedimiento requiere de la presencia de cristales semillas de la forma cristalina C a temperatura ambiente.

Ahora bien, específicamente en lo relacionado con los argumentos según los cuales la forma cristalina reclamada presenta la mayor estabilidad termodinámica respecto de las cristalinas “A” y “K” de “Zuranolona” esta Oficina advierte que los análisis térmicos TGA y DSC de la forma cristalina “K” revelan específicamente que:

“(…) la Forma K: Se llevó a cabo TGA y DSC, y sus curvas respectivas se proporcionan en la figura 11B. La curva TGA muestra una pérdida de peso de 1.6% hasta 200 °C, y la curva DSC exhibe un pico endotérmico en 211.6 °C (temperatura inicial), que corresponden al endoterma de fusión de la forma K. Con base en el bajo contenido de volátiles, la forma K es un material no solvatado”. En tanto que para la forma cristalina C se indica que “La curva TGA muestran que una pérdida de peso de 4.3% se presenta por debajo de 50°C que indica solvente pobremente sostenido o solvente adventicio, presente posiblemente debido a secado insuficiente. La curva DSC exhibe 2 picos endotérmicos a 183.8 °C y 211.0 °C (temperaturas iniciales). La investigación adicional del endoterma a 183.8 °C se llevó a cabo al calentar la forma C a 185 °C, que dio por resultado una transformación de forma a la forma K, como se muestra en la figura 3D. Se llevó a cabo análisis por VT-XRPD en la forma C, con y sin flujo de nitrógeno (N2), para investigar rehidratación posible del aire. Como se muestra en la figura 3E, no se observó ninguna diferencia con y sin N2, que indica que la forma C es un anhidrato”. De donde esta Oficina concluye que el cristal “K” del compuesto de la solicitud resultaría termodinámicamente más estable que el cristal “C” puesto que la forma cristalina “K” presenta un único pico endotérmico superior (211.6 °C) a cualquiera de los dos picos endotérmicos de la forma cristalina C (183.8 °C y 211.0 °C) -dado que estos picos son representativos de un cambio de fase en el sólido-. En el mismo sentido, es oportuno señalar que en el primer pico de la forma cristalina reclamada se lleva a cabo la transición polimórfica de la forma C a la K de acuerdo con el capítulo descriptivo de su solicitud. Por lo que argumento de la sociedad recurrente carece de fundamento técnico.

Con relación a la afirmación de la sociedad recurrente según la cual *“Incluso si D1 revela una forma cristalina diferente del Compuesto 1, lo que el Solicitante no admite, el descubrimiento de la nueva Forma C, que no es el mismo material producido en D1, habría sido inesperado y patentable”* esta Oficina aclara que contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente el desarrollo de una forma cristalina de un compuesto sí existiese una forma cristalina previa del compuesto no cumple con los requisitos objetivos para ser patentable puesto que precisamente la existencia de la forma cristalina precedente implica que el desarrollo de una forma cristalina subsecuente no correspondería a una estructura inesperada de este compuesto. De hecho, el mismo solicitante ha reconocido en la divulgación que acompaña de su invención, que en el caso del compuesto “Zuranolona” existen por lo menos dieciséis ordenamientos cristalinos identificados, denominados de la A a la P.

De manera que el requisito de nivel inventivo del último cristal identificado tendría que acompañarse de los diseños experimentales que permiten demostrar que presenta un efecto técnico inesperado o sorprendente respecto del cristal anterior en términos de estabilidad termodinámica para que no se produzca interconversión/transformación a formas cristalinas metaestables a formas estables a una temperatura particular, en particular, cuando se formulan dentro de sistemas farmacéuticos sólidos o en suspensión. La persona versada en la materia también reconocería sin dificultad que la identificación



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

de diferentes formas cristalinas se logra a través de técnicas de análisis térmico como DSC y TGA.

Respecto del procedimiento de elaboración de la forma cristalina C de la “Zuranolona” se advierte que en el procedimiento revelado en el antecedente se emplea acetato de etilo (EtOAc) para la extracción del compuesto, y no para una transición polimórfica desde una forma cristalina novedosa del compuesto. Por lo que el procedimiento reclamado difiere significativamente del revelado en el documento D1 y, por lo tanto, no resulta obvio a partir de los documentos del estado de la técnica citados en el examen de patentabilidad.

Del presunto análisis retrospectivo.

Sobre este particular y respecto al argumento de la sociedad recurrente según el cual: *“El examinador no ha podido identificar una motivación para que una persona versada en la materia seleccione y modifique cualquier compuesto dentro del alcance de D1”* esta Oficina reitera que el compuesto “SA-4 y SB-2” o Zuranolona divulgado en el antecedente corresponde a la modalidad más preferida desarrollada en el antecedente, debido a su potente actividad farmacológica, por lo que era obvio para la persona normalmente versada en la materia identificar las formas cristalinas alternativas del mismo, conociendo las diferentes transiciones endotérmicas por técnicas como TGA. Por lo que el argumento carece de validez.

Ahora bien, respecto del argumento de la sociedad recurrente según el cual: *“El examinador se equivoca. La Forma C se describe en la presente solicitud como termodinámicamente más estable que las Formas A o K desde temperatura ambiente hasta 50°C. Incluso si el Examinador hubiera logrado un caso prima facie de evidencia, el hecho de que el Solicitante demuestre que la Forma C es inesperadamente estable refuta el rechazo de la actividad inventiva”* esta Oficina hace énfasis en que la forma cristalina ahora reclamada no es más estable que otras formas cristalinas del compuesto, -como ya fue demostrado- y que además el solicitante no aporta pruebas técnicas que demuestre que el compuesto reclamado presenta una mejor estabilidad que el compuesto sólido de Zuranolona revelado en la anterioridad D1. Por lo que el argumento carece de fundamento técnico.

El ejemplo 25 hace referencia a la solubilidad y estabilidad relativa de las formas cristalinas: A, C y P y enseña que la estabilidad de la forma C se da por referencia a un intervalo específico de temperatura, situación que pone de presente que puede tender a ser una forma metaestable si se superan los límites de la temperatura en la que ocurren transiciones e interconversiones. En el caso de la forma C la tendencia revelada por la tabla 4 es la conversión de las formas A y K al incluir semillas de siembra del cristal C tanto a temperatura ambiente como a una temperatura de 50°C.

Este hecho ratifica el hecho de que la identificación de las forma polimórficas obedece a una reproducción en lo sustancial de los medios técnicos utilizados generalmente por la comunidad científica para la producción de diferentes estados cristalinos por medio de la interacción del principio activo con el solvente, en este caso con acetato de etilo, n-butanol y metil ter-butil éter, con el fin de conseguir que el agente activo presente propiedades adecuadas que le permitan permanecer estable por un periodo. Su



Ref. Expediente N° NC2019/0002596

consecución, tal y como lo señalaba Mccrone³ en 1965, dependerá en exclusiva de la eficiencia con que se las busque e identifique, debido a que el número de polimorfos que presente un compuesto dependerá en exclusiva de las propiedades termodinámicas del compuesto activo.

Es así como de las investigaciones en cristalografía, orientadas a la identificación de los diferentes estados polimórficos de compuestos orgánicos se ha concluido que no es posible predecir el diseño estructural de la forma cristalina, si bien se experimenta con unas condiciones fisicoquímicas entre ellas, la clase de solvente utilizado, la temperatura y evidentemente con las condiciones cinéticas y termodinámicas, relacionadas con el proceso, en ningún momento se tiene certeza *a priori* de la obtención de un sistema cristalino en particular con características determinadas, a menos de que como en el caso de las formas A y K se busque inducir la formación de la forma C por medio de la siembra de cristales de nucleación.

Si bien es cierto se obtiene una forma polimórfica particular, ello no quiere decir que el producto obtenido cumple con el requisito de nivel inventivo en razón a que en el presente caso no hay evidencia clara y contundente que permita asegurar que se trata de la forma sólida de elección para el diseño de productos farmacéuticos sometidos a pruebas de estabilidad de largo plazo.

Tabla 14. Resumen de Experimentos de conversión de suspensión espesa

Solvente	Condición	Forma inicial	Forma final
Acetato de etilo	RT	Formas A y K (con semillas de Forma C)	Forma C
	50 °C	Formas A y K	Forma C
n-Butanol	RT	Formas A, C y K	Forma C
	50 °C	Formas A, C y K	Forma C
MBTE	RT	Formas A, C y K	Forma C
	50 °C	Formas A, C y K	Forma C

³ McCrone’s Law 1965. “Every compound has different polymorphic forms, and that, in general, the number of forms knows for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound”.

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

Si bien es cierto que *“El Examinador no ha citado una referencia con una forma polimórfica conocida del Compuesto 1”* y *“en el momento en que se presentó la presente solicitud, una persona versada en la materia no habría podido predecir cómo las diferentes variables, por ejemplo, el solvente, la temperatura, la concentración, la agitación y el pH del solvente afectarían si el Compuesto 1 cristalizaría en absoluto, y mucho menos cristalizaría en una manera que conduciría a la forma cristalina mencionada en las presentes reivindicaciones”* dado que el documento D1 ya revelaba una forma sólida del compuesto el cumplimiento del requisito de Nivel inventivo para un forma cristalina del este mismo compuesto estaría condicionado a que este cristal presentara un efecto técnico inesperado o sorprendente respecto de la forma sólida convencional del compuesto.

En el mismo sentido, si bien es cierto que existe una *“imprevisibilidad en la formación de polimorfos y la imprevisibilidad de las estructuras tridimensionales resultantes y las propiedades físicas se han descrito en varias referencias científicas”*, también, es cierto que el desarrollo de una forma cristalina no es el resultado de un diseño en el que el investigador intervenga como creador. Esta Oficina reconoce el mérito inventivo asociado al procedimiento para encontrar formas sólidas estables de Zuralonona pero no frente al producto, comoquiera que en el estado de la técnica existen formas sólidas del compuesto que pueden ser formuladas dentro de sistemas farmacéuticos como se evidencia en la página 70 a 71.

Que de acuerdo con el objeto concedido el título de la solicitud se debe modificar de la siguiente manera *“Forma cristalina de Zuranolona y procedimiento de elaboración a través de transición polimórfica mediada por solvente”*

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Revocar la Resolución N° 4769 de 09 de febrero de 2022, por medio de la cual se denegó patente de invención a la creación titulada: *“Forma cristalina de Zuranolona y procedimiento de elaboración a través de transición polimórfica mediada por solvente y temperatura”*, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“FORMA CRISTALINA DE ZURANOLONA Y PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN A TRAVÉS DE TRANSICIÓN POLIMÓRFICA MEDIADA POR SOLVENTE”

Clasificación IPC: C07D 231/14, A61K 31/415, A61P 25/00, A61P 3/00, A61P 27/02 y A61P 27/00.

Reivindicaciones: 6 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0003523 del 23 de marzo de 2022, según anexo 1.



Resolución N° 90055

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

Titular: SAGE THERAPEUTICS, INC.

Domicilio: 215 First Street Cambridge, MA 02142, Estados Unidos de América.

Inventores: WATSON, Paul Steven; BERNER, Bret; REID, John Gregory; WANG, Jian; DOHERTY, James y KANES, Stephen Jay.

Prioridad: N° 23/08/2016; US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA); 62/378,582.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/048267

Fecha: 23 de agosto de 2017.

Vigente desde: 23 de agosto de 2017

Hasta: 23 de agosto de 2037.

ARTÍCULO 3: Denegar patente de invención para las reivindicaciones 1 a 5, por los motivos expuestos en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 4: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 5: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad SAGE THERAPEUTICS INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 21 de diciembre de 2022

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.12.21
12:02:50 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1.

Reivindicaciones Concedidas.

6. Un método para preparar una Forma C sólida cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, el método que comprende:
 - (i) proporcionar la Forma A sólida del Compuesto 1 en alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, acetato de etilo o una combinación de los mismos;
 - (ii) calentar y/o solubilizar la Forma A; y
 - (iii) cristalizar el compuesto para obtener una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1 de acuerdo con las reivindicaciones 1-4;en la que la Forma A del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD que comprende picos entre 9,3 y 9,7 grados en 2θ inclusive, entre 10,6 y 11,0 grados en 2θ inclusive, entre 13,0 y 13,4 grados en 2θ inclusive, entre 18,7 y 19,1 grados en 2θ inclusive, y entre 21,4 y 21,8 grados inclusive en 2θ .
7. El método de la reivindicación 6, en donde la etapa de cristalización se realiza mediante conversión en suspensión.
8. El método de la reivindicación 7, en donde la Forma A sólida cristalina del Compuesto 1 está en una mezcla de alcohol isopropílico y acetato de isopropilo.
9. El método de la reivindicación 8, en donde la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 50 °C.
10. El método de la reivindicación 6, en donde la Forma A sólida cristalina del Compuesto 1 están en acetato de etilo.
11. El método de la reivindicación 10, en donde la Forma A sólida cristalina del Compuesto 1 se solubiliza cuando está en acetato de etilo.
12. El método de la reivindicación 11, en donde la Forma A sólida cristalina solubilizada del Compuesto 1 se calienta a una temperatura de aproximadamente 65°C.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, que comprende además la adición de cristales de siembra de la forma sólida del Compuesto 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 a una carga de 0.1% a 5.0% de la cantidad total del Compuesto 1 presente.

