

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

Re: Expediente No. NC2021/0008043
Solicitud de Patente de Invención titulada: “CO-CRISTAL DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR 4 ACTIVADO POR PROTEASA (PAR4), 4-(4-(((6-METOXI-2-(2-METOXIIMIDAZO[2,1-B][1,3,4]TIADIAZOL-6-IL)BENZOFURAN-4-IL)OXI)METIL)TIAZOL-2-IL)-N,N-DIMETILBENZAMIDA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LO COMPRENDEN”
Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Nuestra Ref.: P2021/000112

RESPUESTA AL OFICIO No. 5819, NOTIFICADO EL 26 DE MARZO DE 2024
(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 legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio modificado voluntariamente el 20 de enero de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:
- se eliminan las Reivindicaciones 2, 3, y 6;
 - se modifica la Reivindicación 1 para incluir las propiedades fisicoquímicas enumeradas en las antiguas Reivindicaciones 2 y 3;

- se modifica la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 5) de tal forma que ahora reclama de forma independiente el co-cristal cuando el co-formador es ácido cítrico e incluye las propiedades fisicoquímicas antes reclamadas en la antigua Reivindicación 6;
- se modifica la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 9) para reclamar de forma independiente el co-cristal cuando el co-formador es ácido cítrico y está en forma N-2;
- se elimina la expresión “*solos o en combinación con otro agente terapéutico*” de la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 13).

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho señala que el título no refleja el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y las reivindicaciones, por lo cual sugiere modificarlo por:

“CO-CRISTAL DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR 4 ACTIVADO POR
PROTEASA (PAR4), 4-(4-(((6-METOXI-2-(2-METOXIIMIDAZO[2,1-
B][1,3,4]TIADIAZOL-6-IL)BENZOFURAN-4-IL)OXI)METIL)TIAZOL-2-IL)-N,N-
DIMETILBENZAMIDA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LO
COMPRENDEN”.

b- Al respecto, señalo respetuosamente que se ha modificado el título, aceptando la gentil sugerencia del Despacho; por lo tanto, considero completamente superada la objeción relacionada.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones sobre el Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 7, 8 y 13 carecen de claridad, ya que no definen adecuadamente el co-cristal reivindicado. El Despacho sugiere definir el co-cristal mediante PXRD e información de una técnica analítica complementaria;
- la Reivindicación 13 carece de claridad y sustento en el Capítulo Descriptivo porque incluye el término “*otro agente terapéutico*”, pero el Capítulo Descriptivo no

proporciona evidencia que respalde el desarrollo de una combinación con otro agente.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito llamar la atención del Despacho sobre las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde, tal como lo mencione en el numeral 1 del presente memorial, con el único propósito de facilitar el trámite, la Reivindicación 1 fue modificada para incluir las características fisicoquímicas del co-cristal reclamado. Asimismo, las nuevas Reivindicaciones 3 y 6 (antiguas Reivindicaciones 5 y 9, respectivamente) fueron modificadas para reclamar de forma independiente el co-cristal cuando el co-formador es ácido cítrico y está en forma N-1 y N-2, respectivamente. Gracias a estas modificaciones, las nuevas Reivindicaciones 1, 3 y 6, definen los co-cristales reclamados por sus características técnicas esenciales, y están caracterizados por al menos tres (3) técnicas analíticas diferentes, es decir, los patrones PXRD y los espectros infrarrojo y FT-Raman. Particularmente, las reivindicaciones reclaman co-cristales caracterizados por uno o más de (a) los parámetros de celda unitaria de la estructura monocristalina, (b y c) un patrón PXRD, (d) espectros infrarrojos y/o (e) FT- espectros Raman, lo cual resulta perfectamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Adicionalmente, la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 13), únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, fue modificada eliminando la expresión “*solos o en combinación con otro agente terapéutico*”.

Por todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio, cumple con los requisitos de claridad y concisión, de tal forma que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia y por lo mismo, considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

ii) Adicionalmente, en relación con las modificaciones hechas a las nuevas Reivindicaciones 3 y 6, las cuales reclaman de forma independiente los co-cristales cuando el co-formador es ácido cítrico, me permito señalar que estas modificaciones son válidas en tanto la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC), indica que si bien es común que haya una reivindicación independiente por categoría, una solicitud de patente puede incluir más de una

reivindicación independiente en la misma categoría, siempre que se reconozca la unidad de invención¹.

En este sentido, me permito recalcar que la materia reclamada en las diferentes reivindicaciones independientes está completamente definida por sus características estructurales, asimismo las distintas modalidades enumeradas en las reivindicaciones confluyen en un único concepto inventivo. En consecuencia, dado que el Solicitante tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo independientemente del número de reivindicaciones independientes, considero que las reivindicaciones independientes incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto deben aceptarse.

Adicionalmente, el Manual Andino de Patentes (en adelante MAP) establece que el objetivo principal de tener un conjunto conciso de reivindicaciones es evitar una complejidad excesiva para que la persona medianamente versada en la materia al momento de realizar el análisis de la materia reclamada.² En otras palabras, para que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto sea conciso y claro, y asegurar que los intereses del Solicitante sean considerados, son necesarias tres reivindicaciones independientes. Por lo tanto, no existe requisito legal alguno que determine un número particular o específico de reivindicaciones independientes en la solicitud³, haciendo que no exista impedimento para reclamar protección sobre los co-cristales ahora reclamados en más de una reivindicación independiente.

Además, cabe señalar que es parte de la práctica general de patentes que se protejan de forma independiente modalidades preferidas de la invención, lo cual entre otras cosas es de utilidad en caso de un eventual litigio donde se pueda identificar una infracción más fácilmente. Por consiguiente, no existe motivo alguno con base en la ley aplicable y la práctica habitual de la SIC, representada por sus directrices, para que el Capítulo Reivindicatorio deba contener solamente una reivindicación independiente.

iii) Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, pues notaría que

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Delegatura para la Propiedad Industrial. Dirección de Nuevas Creaciones. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.1

² Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 4.6.13.

³ Superintendencia de industria y comercio. (2012) Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.1.

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.

4. a- El Despacho señala que la invención carece de novedad a la luz de la patente WO2013/163279 (D1).

En particular, el Despacho indica que D1 divulga el compuesto de fórmula (I) en su forma libre (ejemplo 36 de D1) y D1 divulga el ácido succínico o ácido cítrico, entre otras sales, como co-formadores (parr. 00110 de D1). Adicionalmente, el Despacho menciona que las Reivindicaciones 2 y 5 tampoco incluyen ninguna característica novedosa, por lo que el Despacho concluye que las reivindicaciones carecen de novedad a la luz de D1.

b- i) En respuesta a esta objeción, en primer lugar, me permito señalar que la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA por sus siglas en inglés) clasificó a D1 como un documento de tipo A en el Informe de Búsqueda Internacional (ISR por sus siglas en inglés). Es decir, la ISA consideró que D1 corresponde al estado general de la técnica y no tiene particular relevancia.

ii) Adicionalmente, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el cual reclama un **co-cristal** del compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)thiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida y un coformador, en donde el coformador es ácido succínico o ácido cítrico, y en donde el co-cristal esta caracterizado por sus parámetros fisicoquímicos presentados por al menos tres técnicas analíticas diferentes, es decir, patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD); espectroscopía Raman y espectroscopía Infrarroja.

Por el contrario, D1 describe derivados de tiazol de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de PAR4 para tratar la agregación plaquetaria y los trastornos tromboembólicos. En particular, el Ejemplo 36 de D1 ilustra el compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ilo))oxi)metil)thiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida en forma libre, a pesar, de esto, las enseñanzas de D1 con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables (véase párrafo 00110 del capítulo descriptivo de D1) son solo divulgaciones generales que mencionan que el compuesto original se puede modificar elaborando sus sales ácidas o básicas.

Por lo tanto, D1 no enseña ni siquiera sugiere un co-cristal de dicho compuesto formado con ácido succínico o cítrico tal como se reivindica, y mucho menos uno definido estructuralmente por parámetros de celda unitaria, patrón PXRD, espectros FT-Raman, y espectro infrarrojo como se define en la Reivindicación 1.

A la luz de lo anterior, me permito resaltar que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar **explícitamente** todas y cada una de las características de la invención.⁴ Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la “divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.⁵ En el presente caso, D1 no divulga todas las características de los co-cristales del compuesto de Fórmula I aquí reclamados, como se resaltó anteriormente, por lo que sin duda, y a no ser que el Despacho logre demostrar lo contrario teniendo en cuenta las nuevas características estructurales de las reivindicaciones independientes, la presente invención resulta novedosa frente al arte previo citado.

5. a- El Despacho afirma que la Reivindicación 3 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y el documento “*Polymorphism in pharmaceutical solids*”⁶ (D2).

En particular, el Despacho afirma que D1 corresponde al arte previo más cercano a la Reivindicación 3, ya que divulga compuestos derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor 4 (PAR4) activado por proteasa para el tratamiento de la agregación plaquetaria.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 3 y D1, es que el compuesto reivindicado corresponde al co-cristal definido por (a) los parámetros de celda unitaria de la estructura monocristalina, (b y c) un patrón PXRD, (d) espectros infrarrojos y (e) espectros FT-Raman. Sin embargo, el Despacho afirma que no se evidencia un efecto asociado con la obtención de los co-cristales reclamados porque los datos experimentales no demuestran un efecto superior o mejorado de la forma co-cristalina, con respecto a las formas

⁴ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 9.4 (disponible en: http://www.comunidadandina.org/StaticFiles/201166165925libro_patentes.pdf)

⁵ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

⁶ Brittain, H. G. (1999). Polymorphism in pharmaceutical solids. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, 95, 183-226.

cristalinas que también se contemplaban en D1 para el mismo compuesto equivalente del ejemplo 36.

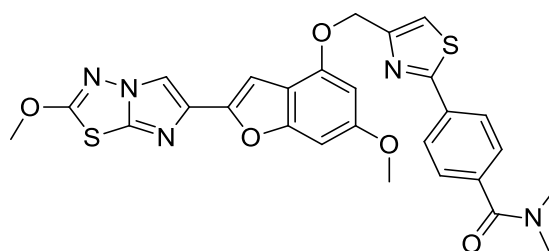
El Despacho agrega que las pruebas farmacocinéticas y fisicoquímicas realizadas para los co-cristales reclamados “no demuestran una mejoría técnica superior pues no se evidencia mejora de una situación clínica específica, ni se observa que, por ejemplo, se haya mejorado el mecanismo de acción del compuesto conocido, ni que la terapia genere un efecto sorprendente al utilizar un cristal inhibidor del receptor 4 activado por proteasa (PAR4) o que la agregación plaquetaria se modifique de manera demostrable a favor del paciente”.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema que pretende resolver la presente invención sería *¿Cómo modificar de la forma amorfa a un co-cristal del compuesto del ejemplo 36 del documento D1 con el fin de obtener una forma cristalina alternativa?*

Sin embargo, los métodos para obtener co-cristales ya se describen en D2 que enseña que los polimorfos tienen diferentes propiedades fisicoquímicas, termodinámicas, espectroscópicas y cinéticas. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a aplicar los métodos y conocimientos sobre el polimorfismo revelados en D2, a las formas cristalinas del compuesto del ejemplo 36 de D1, para llegar de manera obvia a la materia reclamada en la Reivindicación 1.

El Despacho agrega que D1 también enseña composiciones farmacéuticas, por lo tanto, las Reivindicaciones 4 y 6 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la Reivindicación 3, aporten nivel inventivo a los compuestos reclamados. Por lo tanto, también carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta, señalo respetuosamente que la presente invención está dirigida a un co-cristal del compuesto de la Fórmula (I)



(I)

y un co-formador, en donde el co-formador es ácido succínico o ácido cítrico, donde el co-cristal se caracteriza por uno o más de (a) los parámetros de celda unitaria de la estructura

monocristalina, (b y c) un patrón PXRD, (d) espectros infrarrojos y/o (e) FT- espectros Raman.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁷. 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).*

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”*. Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud. D1 divulga derivados de tiazol de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de PAR4. En particular, D1 ilustra en el Ejemplo 36, la forma libre del compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida.

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

En este punto, me permito resaltar que la diferencia entre lo divulgado en D1 y la materia reclamada consiste en la naturaleza de los compuestos (forma libre vs. co-cristal), así D1 describe el compuesto del Ejemplo 36 como un inhibidor de PAR4, pero D1 no divulga el compuesto del Ejemplo 36 como un co-cristal, y aún menos como un co-cristal de ácido

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

succínico o ácido cítrico que tenga los parámetros fisicoquímicos descritos en las reivindicaciones.

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

En cuanto al efecto técnico es importante resaltar que las características estructurales de los cristales de la presente invención les confieren varios efectos técnicos ventajosos que no se derivan de manera obvia a partir de las enseñanzas generales de D1, como me permito describir a continuación:

Me permito dirigir la atención del Despacho sobre el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, específicamente, sobre los ensayos disponibles en las páginas 40 a 43 así como las Figuras 15 y 16 y las Tablas 6 y 7 Capítulo Descriptivo. Estos ensayos evalúan la disolución de la forma N-1 del ácido cítrico y los co-cristales de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I) frente a la de la forma libre del compuesto de la fórmula (I), así como la capacidad del co-cristal para ser absorbido. Los resultados muestran que la disolución de los co-cristales de ácido succínico y cítrico fue mejor que la forma libre. Además, el co-cristal de ácido cítrico y el co-cristal de ácido succínico exhiben una absorción sistémica medible, la biodisponibilidad osciló entre el 32 y el 55% en relación con una formulación de referencia bien absorbida. En conclusión, estos ensayos muestran evidencia de una solubilidad y biodisponibilidad mejoradas del co-cristal reclamado.

Así las cosas, contrario a la opinión del Despacho, la presente invención sí tiene un efecto técnico verificado a través de ejemplos concretos y partiendo de las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia no habría deducido con facilidad los co-cristales del compuesto de Fórmula I, ni mucho menos habría podido tener alguna expectativa de lograr los efectos técnicos demostrados, ya que D1 no sugiere una forma sólida diferente del compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida y aún menos un co-cristal particular con los parámetros mencionados en la Reivindicación 1

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?”⁸. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente”⁹ (Énfasis añadido).*

Tomando lo anterior en consideración, el problema técnico resuelto por la presente invención debe formularse así: “¿cómo proporcionar un compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ilo))oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas?”

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, 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.

Teniendo en cuenta lo mencionado en el punto anterior, me permito señalar que la persona medianamente versada en la materia no habría podido predecir los resultados obtenidos con el co-cristal reclamado al momento de presentación de esta solicitud de patente, incluso a partir de la divulgación de D1, sin necesidad de acudir a experimentación adicional exhaustiva.

De hecho, aunque D1 presenta la forma libre del compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ilo).)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida, dicho documento no sugiere obtener **un co-cristal** de dicho compuesto formado con ácido succínico o cítrico como se indica en las reivindicaciones independientes, incluso las enseñanzas de D1 con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables son solo

⁸ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 181.

⁹ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

divulgaciones generales que mencionan que el compuesto original “se modifica elaborando sus sales ácidas o básicas”. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia que partiera de D1 consideraría que el compuesto en su forma libre es todo lo que se puede obtener a partir de los procedimientos divulgados en dicho documento. En otras palabras, D1 alejaría a la persona medianamente versada en la materia del co-cristal reclamado por la presente invención.

Ahora bien, con respecto a D2, es relevante mencionar que este documento es de carácter general y enseña teorías y principios generales de polimorfos sin hacer referencias a compuestos particulares. Por lo tanto, nada en dicho documento menciona, enseña o sugiere de manera particular e inequívoca la estructura específica del compuesto reclamado, por tanto, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para desarrollar de forma obvia e inequívoca el co-cristal aquí reclamado. Así las cosas, me permito señalar que no existe en D2 una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias en el compuesto enseñado en D1, que lleven a la persona medianamente versada en la materia al polimorfo reclamado.

Considerando lo anterior, me permito resaltar que, de acuerdo con el conocimiento actual del campo de la química, ninguna forma cristalina es predecible. Pese a que la comunidad científica ha realizado un progreso considerable en el entendimiento de formas cristalinas, todavía no es posible predecir cuáles cristales, hidratos o solvatos se pueden obtener de un compuesto (si los hay) simplemente a partir de su fórmula molecular, ni mucho menos las propiedades fisicoquímicas de los mismos. En este sentido, y contrario a la opinión del Despacho, a pesar del considerable esfuerzo realizado por bastantes químicos muy talentosos, sigue siendo necesario recurrir a experimentación adicional exhaustiva para no sólo obtener un cristal particular, sino también para identificar sus propiedades funcionales particulares.

Además, no existe ninguna receta para llevar a cabo dicha experimentación. Actualmente, existe una **gran variedad de técnicas y opciones** que se pueden emplear en la búsqueda de formas cristalinas. Cada compuesto presenta una situación única, con unos retos particulares. Las lecciones derivadas de un compuesto no aplican necesariamente para incluso compuestos estructuralmente cercanos o para compuestos con la misma actividad terapéutica. Específicamente, la estabilidad cinética (un aspecto fundamental en el campo farmacéutico), a diferencia de la estabilidad termodinámica, no puede ser predicha. Es más, ninguna de las propiedades de una forma cristalina que no ha sido sintetizada pueden ser predichas, incluyendo la estabilidad de un polimorfo en actividades intermedias de agua y temperaturas altas. En este sentido, la existencia, naturaleza y propiedades fisicoquímicas de cualquier

forma cristalina son inherentemente impredecibles, y por lo tanto no se derivan de manera obvia y evidente de lo conocido en el estado de la técnica.

Para dar soporte a lo anterior, me permito llamar la atención del Despacho sobre los polimorfos de hidrocloreto de ranitidina e hidrocloreto de paroxetina, los cuales fueron desarrollados durante el proceso de escalado en una planta piloto, en donde dichas formas cristalinas fueron producidas de forma inesperada y accidental. Otro ejemplo es el caso de la atorvastatina de calcio, que tiene una forma cristalina que proporciona propiedades considerablemente mejoradas, la cual fue creada durante estudios clínicos de Fase 3.¹⁰ Incluso D2 menciona otros ejemplos que muestran intentos fallidos para reproducir productos de cristalización previamente reportados, tales como paracetamol, xilitol, ácido 3-aminobenzenosulfónico, entre otros (véanse páginas 19 a 21 de D2). De hecho, D2 también menciona que un método computacional para predecir todos los polimorfos de una molécula farmacéutica determinada solamente sería confiable si incorporara todos los factores que afectan cuáles polimorfos se pueden encontrar, pero dada la diversidad de métodos que pueden generar nuevos polimorfos y la desaparición debido a cambios en los perfiles de impurezas, modelar todos los factores relevantes es casi imposible.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que, a pesar de que la persona medianamente versada en la materia conozca los métodos de investigación y tenga el objetivo de identificar dichos cristales durante el curso del desarrollo investigativo, muchos factores no llevaron a los inventores de D1 a identificar los cristales reclamados. La existencia de este co-cristal y su utilidad era impredecible, y no se deriva de D1 individualmente o en combinación con D2. Los esfuerzos inventivos de los inventores fueron necesarios para identificar el co-cristal reclamado que no existía previamente a pesar de la existencia de planes generales de investigación como se describe en D2.

iv) Así las cosas, vale la pena señalar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹¹. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría* (a la persona

¹⁰ Bernstein J. and MacAlpine J. 2019. Pharmaceutical Crystal Forms and Crystal-Form Patents: Novelty and Obviousness. Chapter 16. In *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development*. First Edition. Edited by Rolf Hilfiker and Markus von Raumer. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Sections 16.3.2 – 16.4.

¹¹Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

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*¹² (énfasis fuera del texto).

En este caso, como se demostró anteriormente, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 o D2 solos o combinados, no podría llegar a la estructura específica de los co-cristales reivindicados con una expectativa razonable de sus efectos fisicoquímicos, es decir, solubilidad y biodisponibilidad mejoradas como se muestran en las Figuras 15 y 16 y en las Tablas 6 y 7. Por el contrario, y conforme a los lineamientos del Despacho esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos. Por lo tanto, los co-cristales actualmente reivindicados cumplen los dos requisitos establecidos por el MAP, y por lo mismo debe reconocerse su nivel inventivo.

Además, de acuerdo con el MAP, el enfoque de problema-solución tiene como objetivo determinar si el objeto de la invención reivindicada (en particular, las diferencias estructurales entre las reivindicaciones y el estado de la técnica más cercano) resulta obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia, no si proporciona efectos superiores (aunque sí ocurre en este caso); donde obviamente se entiende como si dicha persona estuviera motivado para modificar o adaptar el estado de la técnica como se indica en las reivindicaciones. Consecuentemente, resulta evidente que, en el presente caso, aunque D1 generalmente describe sales farmacéuticamente aceptables del mismo compuesto de la invención y D2 describe técnicas generales para preparar polimorfos, la persona medianamente versada en la materia no podría estar inevitablemente motivado hacia el co-cristal particular, que era desconocido a la luz de D1. Por lo tanto, el co-cristal reivindicado no puede ser obvio basándose en D1 y D2, y se debe reconocer el nivel inventivo de la invención.

v) En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados al co-cristal reclamado en la presente invención no habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D1 solo o en combinación con D2. De tal manera que, en vista

¹² Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

6. En este punto, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, a la fecha, y para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, el derecho de patente ha sido otorgado en la oficina de patente de Europa.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países **no son vinculantes**, en tanto que no obligan de manera alguna a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dicha concesión sugiere el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dicha patente resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

7. 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

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.