

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

Señores
Anatoliy REDER y Dmytro POZIGUN

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO 7-BROMO-5-(O-CHLOROFENIL)-3-PROPOXI-1,2-DIHIDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONA, EL MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y LA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LA COMPRENDE”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/UA2019/000020.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de enero de 2019.

PRIORIDAD: UA 201812659 del 20 de diciembre de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

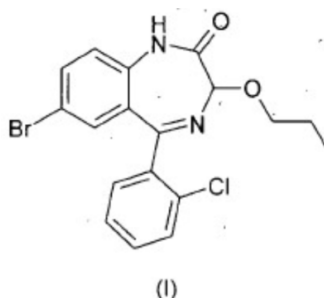
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 10 de julio de 2024 bajo el número NC2024/0009109, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar una nueva forma cristalina del compuesto 7-bromo-5-(o-chlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, un método de fabricación de la forma cristalina, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina (pág. 1, líneas 1 a 20).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del compuesto (I)



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 10 de julio de 2024 bajo el radicado N° NC2024/0009109.

Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0008898 el 08 de julio de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO 7-BROMO-5-(O-CHLOROFENIL)-3-PROPOXI-1,2-DIHIDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONA, EL MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y LA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LA COMPRENDE”.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de diciembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018067102	“The use of 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one for inhibition of neuropathic pain and seizures of different etiology”	12 de abril de 2018
D3	Pavlovsky, V. I., et al. <i>Pharmaceutical Chemistry Journal</i>	“Synthesis and anticonvulsant activity of 3-alkoxy-1, 2-dihydro-3 H-1,4-benzodiazepin-2-ones”	12 de diciembre de 2012
D4	US6288057	“Physical form of dihydro-2,3-benzodiazepine derivative”	11 de septiembre de 2001

El documento D1¹ divulga el uso de 7-bromo-5-(o-chlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona como un medicamento que inhibe el dolor neuropático sin la formación de defectos en la mucosa gástrica (efecto ulcerogénico), y posee una propiedad anticonvulsiva (Resumen).

El documento D3² divulga la síntesis de una serie de 3-alcoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-onas y el estudio sus propiedades anticonvulsivas. Además, se divulga que el derivado 7-bromo-5-fenil-3-ciclopropilmetiloxi VIII tenía la acción anticonvulsiva más alta entre los compuestos sintetizados, cuyo valor era comparable con el del compuesto de referencia 7-bromo-3-hidroxi-5-(2'-cloro)fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Resumen).

¹https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20180412&CC=WO&NR=2018067102A1&KC=A1

² Pavlovsky, V. I., Semenishina, E. A., Kravchenko, I. A., Radaeva, I. N., Simonov, Y. A., Gdaniec, M., ... & Andronati, S. A. (2012). Synthesis and anticonvulsant activity of 3-alkoxy-1, 2-dihydro-3 H-1, 4-benzodiazepin-2-ones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 46, 540-545. Recuperado de : <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0842-9>



Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

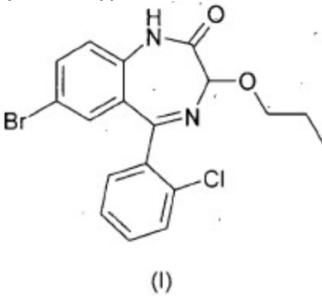
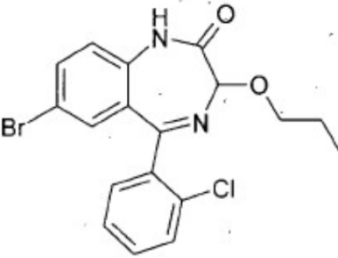
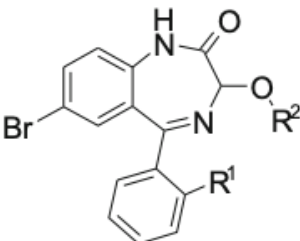
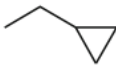
El documento D4³ divulga la forma física de (R)-7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con espaciamentos d a 10,61, 8,83, 6,78, 5,83, 4,13 y 3,74 Å (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0009109 del 10 de julio de 2024) refiere a: “Una forma cristalina del compuesto (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Una forma cristalina del compuesto (I):  (I)	 (I) (pág. 1 y todo el documento)	Compuesto VIII, XII y XIII  R ¹ = Cl  R ² en VIII = R ² en XII = C ₂ H ₅ R ² en XIII = (CH ₂) ₃ CH ₃ (Esquema 1)
en la que la forma cristalina muestra su reflexión más fuerte, indicada como valor 2Θ, a 25 ± 0.2°, en un patrón de difracción de rayos X en polvo, en la que la forma cristalina además muestra reflexiones, indicadas como un valor 2Θ, a cada uno de 17.8 ± 0.2°, 19.4 ± 0.2°, 20.9 ± 0.2° y 27.5 ± 0.2°, en un patrón de difracción de polvos de rayos X; y en la que la forma cristalina tiene un punto de fusión de 187 °C a 190 °C	No menciona	Compuesto XII punto de fusión: 205-208°C Compuesto XIII punto de fusión: 182-184°C Compuesto VIII punto de fusión: 242-246°C Rango de θ = 2 ≤ 2θ ≤ 50 (Tabla 1 y 4)

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el uso de 7-bromo-5-(o-chlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona como un medicamento que inhibe el dolor neuropático sin la formación de defectos en la mucosa gástrica (efecto ulcerogénico), y posee una propiedad anticonvulsiva (Resumen).

³ <https://patentimages.storage.googleapis.com/a3/af/e4/9e71b4387ade9e/US6288057.pdf>



Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1, consiste en que la forma cristalina muestra su reflexión más fuerte, indicada como valor 2θ , a $25 \pm 0.2^\circ$, además de las reflexiones, indicadas como un valor 2θ , a cada uno de $17.8 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, $20.9 \pm 0.2^\circ$ y $27.5 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

No se evidencia un efecto técnico inesperado especificar dicha forma cristalina particular. Si bien la solicitud compara la Forma I y la Forma II del compuesto (I), los resultados muestran variaciones predecibles en la biodisponibilidad, solubilidad y farmacocinética, propiedades que dependen naturalmente del polimorfismo sin constituir un avance inventivo. El documento D1 ya divulga el mismo compuesto, demostrando su actividad analgésica a una dosis de 0,5 mg/kg en un modelo de estimulación térmica. En la solicitud actual, la Forma II presenta una DE_{50} menor, pero este comportamiento se observa también al modificar el tamaño de partícula (Descripción, pág. 29, Ejemplo 3, Tabla 2) y la formulación (Descripción, pág. 31, Ejemplo 4, Tabla 3), lo que indica que la mejora no es exclusiva de la forma cristalina, sino del procesamiento y administración del fármaco. Asimismo, la DL_{50} reportada para ambas formas cristalinas no muestra diferencias significativas, lo que descarta mejoras en seguridad o toxicidad (Descripción, pág. 26, lín. 22-25).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar de la forma amorfa del compuesto 7-bromo-5-(o-chlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona del documento D1 con el fin de obtener una forma cristalina alternativa?

Sin embargo, el incluir formas cristalinas alternativas para mejorar la estabilidad y caracterización estructural ya está divulgado en D3, que se refiere a derivados 3-alcoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-onas, donde se detallan formas cristalinas bien definidas con puntos de fusión específicos (Compuesto XII: 205-208 °C, Compuesto XIII: 182-184 °C, Compuesto VIII: 242-246 °C) y un rango de difracción de 2θ entre 2° y 50° , lo que demuestra que la obtención y caracterización de estos polimorfos es una práctica común en este tipo de compuestos. Sumado a que, el Compuesto VIII, que es una forma cristalina, tuvo un impacto significativo en la actividad anticonvulsivante, aumentando su eficacia casi dos veces una hora después de la administración peroral y 1,5 veces después de 24 horas en comparación con el Compuesto I (Pág. 545, col. izq. 3-8). Esto indica que las mejoras en actividad pueden atribuirse a la variación estructural y no exclusivamente a la forma cristalina, lo que refuerza la idea de que la optimización de un compuesto a través del polimorfismo es una estrategia conocida y predecible en el campo farmacéutico.

Además, es de conocimiento general que el polimorfismo es un fenómeno ampliamente documentado en la industria farmacéutica, donde la obtención de diferentes formas cristalinas es una práctica rutinaria en el desarrollo de medicamentos. Particularmente, se conocen procesos de obtención y caracterización de polimorfos, resaltando cómo estos afectan propiedades como la solubilidad, biodisponibilidad y velocidad de disolución (Capítulo 12, pág. 436 a 473)⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar formas cristalinas alternativas como en D3, o basada en el conocimiento general, sobre el compuesto farmacéutico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual, se considera obvia.

⁴ Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. *Informa healthcare*, Second Edition.



Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

El documento D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos allí revelados (ejemplos 1 a 6).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 y 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 3 (NC2024/0009109 del 10 de julio de 2024) refiere a: *“Un método de fabricación de la forma cristalina definida en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el método que comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D3
Un método de fabricación de la forma cristalina definida en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el método que comprende:	un proceso para la preparación de la Forma III, que comprende (Descripción, col. 5, lín. 20-22)	Preparación de los compuestos III, V – IX y XI – XVI (Pág. 543, col. izq. lín. 8-19)
(i) disolver el compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo para proporcionar una solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo;	Mezcla de etanol Los disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol o etanol, y éteres tales como tetrahidrofurano. (Descripción, col. 5, lín. 55-58 y 62-64)	El compuesto III que se preparó como se describió anteriormente en CHCl ₃ anhidro (10 mL) se trató con 2-metoxietanol (0,59 mL, 7,5 mmol). (Pág. 543, col. izq. lín. 8-19)
(ii) añadir la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua para proporcionar una suspensión del compuesto (I);	Mezcla de agua volúmenes de agua por volumen de etanol es inferior a 1,1 a 1,0 (Descripción, col. 5, lín. 55-58)	La solución se llevó a reflujo, se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se lavó con H ₂ O a pH 7. El disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio a presión reducida. (Pág. 543, col. izq. lín. 8-19)
(iii) permitir que el compuesto (I) suspendido en la suspensión del compuesto (I) precipite para proporcionar la forma cristalina como se define en la reivindicación 1.	cristalizar el compuesto de fórmula I en el que Arilo es p-aminofenilo a partir de la mezcla agua etanol (Descripción, col. 5, lín. 55-58)	El aceite resultante se recrystalizó en CH ₃ CN para proporcionar cristales blancos (Pág. 543, col. izq. lín. 8-19)

El documento D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga el proceso preparación de formas cristalinas de (R)-7-acetil-5-(4-aminofenil) -8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3] benzodiazepina (Descripción, col. 5, lín. 55-58).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 3 y el método divulgado en el documento D4, consiste en especificar el compuesto a cristalizar y en la inclusión de sulfóxido de dimetilo (DMSO) como parte de sistema de solventes.

No se evidencia un efecto técnico inesperado en definir particularmente el compuesto a cristalizar o en la inclusión de DMSO. Puesto que, D1 enseña un método de preparación que incluye una mezcla de etanol y agua como disolventes, y dicho método permite lograr cristales de la forma IV, que es un derivado de benzodiazepina, con un patrón de difracción de rayos X en polvo con espaciamentos d característicos a 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 y 3,96 Å (Descripción, col. 2, lín. 14-31).



Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método de preparación de cristales del documento D4 con el fin de obtener un método que permita obtener una forma cristalina alternativa?

Sin embargo, el definir métodos de preparación de formas cristalinas particularmente derivadas de 3-alcoxi-7-bromo-5-(2'-cloro)fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-onas ya estaba divulgado en D3. El documento D3 enseña un método que emplea 2-metoxietanol para tratar el compuesto inicial, seguido de un proceso de reflujo y evaporación, en el que el aceite resultante se recristaliza en CH₃CN para proporcionar cristales blancos (Pág. 543, col. izq. lín. 8-19). Adicionalmente, es de conocimiento general que el DMSO es uno de los solventes comúnmente usados en la producción de cristales, donde particularmente se ha usado en la cristalización de carbamazepina (Pág. 95, Tabla 4 y pág. 146, Tabla 3)⁵.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir un método de fabricación de cristales como el de D4 sobre compuestos como los enseñados en D3 y basada en el conocimiento general sustituir el disolvente por DMSO, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual, se considera obvia.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 4 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018067102	1, 2 y 7	Nivel inventivo
D3	Pavlovsky, V. I., et al. <i>Pharmaceutical Chemistry Journal</i>	1 a 7	Nivel inventivo
D4	US6288057	3 a 6	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a las excepciones de patentabilidad y las reivindicaciones relativas a un uso

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a excepciones a la patentabilidad y referencias a un uso de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, *“Amablemente se pide notar que las reivindicaciones 12 a 19 han sido retiradas del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, este cumple con todos los requisitos de los Artículos 11 y 20 de la Decisión Andina 486 de 2000”*.

Una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Oficina aclara en primer lugar que se aceptan las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2024/0009109 del 10 de julio de 2024, ya que dicho capítulo reivindicatorio no amplía materia y cumple con lo requerido por el artículo 34 de la Decisión 486. Adicionalmente, se aclara que las objeciones en relación a las excepciones a la patentabilidad y las referencias a un uso,

⁵ Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. *Informa healthcare*, Second Edition.



Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

han sido superadas en la medida que el solicitante eliminó las reivindicaciones en cuestión.

En cuanto a la falta de claridad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, *“(…) las características de todos los picos de difracción se han incluido en la nueva reivindicación 1, para que tanto esta como sus dependientes contengan esta característica. Además, por favor note que en la nueva reivindicación 1 también se ha añadido la caracterización adicional por DSC para los puntos de fusión”* y que, *“(…) la reivindicación 11 ha sido removida del capítulo reivindicatorio. Por consiguiente, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486”*.

Ahora bien, una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Dirección encuentra que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio, han sido superada en la medida que el solicitante incluyó todos los picos de difracción y la caracterización por DSC, sumado a que incluyó los puntos de fusión en la nueva reivindicación 1, para que esta presente inequívoca claridad. También, se eliminó la reivindicación 11 que hacía referencia a la combinación con otros agentes terapéuticos, por lo que la presente objeción se entiende por superada.

En cuanto al nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, *“(…) D1 no describe la forma cristalina tal cual como es reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado; el compuesto reclamado en D1 solo comparte con la presente invención su función farmacológica. Las limitaciones introducidas en la nueva reivindicación 1 permiten diferenciar más claramente que la presente invención reclama un nuevo polimorfo, y que las características técnicas del mismo no pueden derivarse de manera obvia a partir del arte previo”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo aún continua siendo pertinente, en la medida que en relación al primer argumento, se tiene que si bien es cierto que el documento D1 no especifica una forma cristalina particular del compuesto, el nuevo examen de patentabilidad incorpora el documento D3, el cual divulga formas cristalinas de compuestos estructuralmente similares y sus procesos de obtención. D3 evidencia que la cristalización de derivados de 3-alcoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-onas es una práctica conocida en la técnica, lo que demuestra que la obtención de polimorfos en este tipo de compuestos no requiere un esfuerzo inventivo.

Además, la mera identificación de un nuevo polimorfo sin demostrar un efecto técnico inesperado no confiere actividad inventiva per se. Como se estableció en el examen, las diferencias fisicoquímicas entre las formas cristalinas I y II del compuesto reclamado son predecibles, y su impacto en parámetros como la solubilidad y biodisponibilidad responde a principios bien documentados en la literatura sobre polimorfismo en compuestos farmacéuticos.

En segundo lugar el solicitante manifestó que, *“Se le pide al examinador notar que la presente invención no es obvia porque no sería obvio que la persona versada en la materia obtendría un polimorfo con biodisponibilidad mejorada solo por el hecho de*

Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

conocer un compuesto que presenta actividad analgésica y por conocer un documento que divulga que el fenómeno del polimorfismo se da en los compuestos farmacéuticos. El palmitato de cloranfenicol puede ser tomado a manera de ejemplo para ilustrar lo anterior¹. Este compuesto tiene un estado polimórfico asociado a un pico de difracción a valores de 2θ de 20.3° (Forma A) y un estado polimórfico asociado a un pico de difracción a valores de 2θ de 19.8° (Forma B) (Aguiar et. Al p. 848). Si la persona versada en la materia, conociendo que la Forma B del palmitato de cloranfenicol presenta actividad terapéutica y sabiendo que el fenómeno del polimorfismo se da en los compuestos farmacéuticos, tratara de realizar modificaciones de campo a la Forma B del palmitato de cloranfenicol (obteniendo así la Forma A del palmitato de cloranfenicol), esa persona no obtendría un polimorfo con una biodisponibilidad mejorada. Por el contrario, obtendría un polimorfo con una biodisponibilidad menor, ya que la Forma A del palmitato de cloranfenicol presenta una menor biodisponibilidad que la Forma B del mismo compuesto”.

Esta Oficina aclara que, el ejemplo del palmitato de cloranfenicol no es aplicable al caso bajo estudio. El hecho de que un polimorfo específico de otro compuesto (Forma A del palmitato de cloranfenicol) tenga una biodisponibilidad menor que otro polimorfo (Forma B) no implica que la relación entre polimorfismo y biodisponibilidad sea impredecible en todos los casos. Cada compuesto presenta interacciones específicas con el medio biológico, y en el presente caso, la mejora en biodisponibilidad se alinea con principios conocidos en la literatura sobre el impacto del polimorfismo en la disolución y absorción de fármacos. De modo que, el hecho de que un polimorfo presente una biodisponibilidad mejorada no confiere automáticamente nivel inventivo, ya que la optimización de propiedades mediante polimorfismo es una estrategia conocida en el campo.

En tercer lugar, el solicitante señaló que la presente invención demuestra un efecto técnico superior respecto al arte previo, con base en los resultados obtenidos en los Ejemplos 3 y 4 de la solicitud. En particular, menciona que el Ejemplo 3, que evalúa la actividad analgésica de las formas cristalinas del compuesto (I) en el modelo de nocicepción térmica (prueba de "giro de cola"), muestra que la Forma II (Ejemplo Inventivo 1) presenta una mayor biodisponibilidad en comparación con la Forma I (Ejemplo Comparativo 1). Para justificarlo, el solicitante argumenta que la ED_{50} de la Forma II (0.17 mg/kg) es significativamente menor que la ED_{50} de la Forma I micronizada (1.06 mg/kg), y que incluso es inferior a la dosis en la que el compuesto en D1 muestra actividad analgésica (0.5 mg/kg). Según el solicitante, estos datos evidencian que la Forma II proporciona una ventaja farmacológica inesperada.

Respecto al tercer argumento del solicitante se aclara que, dicho razonamiento no es suficiente para establecer nivel inventivo, por las siguientes razones: Primero, el documento D3 demuestra que la obtención de polimorfos en compuestos estructuralmente similares es una práctica común en la industria farmacéutica. Además, la variación en solubilidad, disolución y biodisponibilidad es un fenómeno bien documentado en la literatura técnica sobre polimorfismo. Segundo, la mejora en biodisponibilidad observada en la Forma II se alinea con principios conocidos en la optimización de formas cristalinas, lo que indica que el resultado obtenido no es inesperado para una persona versada en la materia. Tercero, la reducción en la ED_{50} de la Forma II respecto a la Forma I es atribuible a diferencias en solubilidad y tamaño de partícula, lo cual es un fenómeno previsible en la modificación de formas cristalinas.

En cuarto lugar, el solicitante hace referencia al Ejemplo 4, el cual evalúa la actividad analgésica del compuesto en un modelo de dolor inducido por ácido acético (calambres) en ratones. En este caso, se compararon dos muestras dispersas del compuesto (I): una correspondiente a la Forma I dispersa, con una ED_{50} de 1.87 mg/kg, y otra

Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

correspondiente a la Forma II dispersa, con una ED₅₀ de 0.89 mg/kg. Dado que ambas muestras fueron administradas y evaluadas bajo las mismas condiciones, el solicitante concluye que la Forma II presenta más del doble de actividad que la Forma I, lo que refuerza su argumento de efecto técnico superior.

Esta Oficina aclara que, en el Ejemplo 4, la comparación entre la Forma I dispersa (1.87 mg/kg) y la Forma II dispersa (0.89 mg/kg) demuestra una diferencia en la actividad, pero este tipo de variación es esperable en polimorfismo farmacéutico y no constituye por sí sola un indicio de inventiva, tal como se ha venido argumentando previamente.

Finalmente, el solicitante enfatiza que el punto central de la invención no es solo que las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas cambien, sino que estos cambios han resultado en una mejora farmacológica significativa y no predecible. También menciona que el desarrollo farmacéutico no se centra en la búsqueda de polimorfos al azar, sino en obtener formulaciones con propiedades óptimas, y que identificar polimorfos con mejoras biofarmacéuticas requiere un esfuerzo experimental considerable. Según el solicitante, la persona versada en la materia no habría tenido motivación ni expectativa realista de que la Forma II pudiera exhibir una biodisponibilidad mejorada, lo que a su juicio indica la existencia de nivel inventivo.

Por último, se aclara que, el estado de la técnica así como el conocimiento general demuestran que la cristalización y caracterización de nuevas formas sólidas es un procedimiento estándar en la optimización de fármacos. En conclusión, el efecto técnico alegado por el solicitante no es inesperado, ya que se deriva de un fenómeno bien documentado en la industria farmacéutica. La obtención de la Forma II es predecible a partir del conocimiento técnico disponible en D1 y D3, y la mejora observada en biodisponibilidad es un resultado esperable en el contexto del polimorfismo. En consecuencia, la materia reclamada no satisface el requisito de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° **3412** de **7 de marzo de 2025**

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

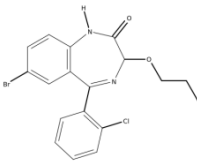


Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2024/0008898		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/UA2019/000020		30/01/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
20/12/2018				X					
Solicitante									
Anatoliy REDER, Dmytro POZIGUN									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 7
Palabras clave utilizadas	 S l10 and (crystalline or "polymorphum") and "x-ray diffraction" and benzodiazepine S benzodiazepin and crystalline S "Anticonvulsant" and crystalline S benzodiazepin and crystalline and sulfoxide S benzodiazepin and crystalline and dmso S anticonvulsant" and crystalline and dmso S analgesic and crystalline and dmso Propoxazepam
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 243/14, C07D 243/24, A61K 31/5513, A61P 25/02

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	Sin resultados adecuados	N/A	N/A	N/A	N/A
ISA EPO USPTO Patbase Orbit Epoquenet Espacenet Google patents Invenes	WO2018067102	12/04/2018	1, 2 y 7	Descripción, pág. 1. Reivindicación 1	Y
	(¹) Brittain H.G.	2009	N/A	N/A	A
	UA108246	10/04/2015	N/A	N/A	A
	Pavlovsky V.I. et al., <i>NEURO PHYSIOLOGY</i>	2013	N/A	N/A	A
	GB1022642	16/03/1966	N/A	N/A	A
	JP2007516276	21/06/2007	N/A	N/A	A
	JP2008174495	31/07/2008	N/A	N/A	A
	CN107400115	28/11/2017	N/A	N/A	A
STNext	RU2440120	20/01/2012	N/A	N/A	A



Oficio N° 3412 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

	RU2430094	27/09/2011	N/A	N/A	A	
	(²) Fleischman, S. G., <i>et al.</i>	17/06/2003	N/A	N/A	A	
	(³) Yasuda, M., <i>et al.</i>	1996	N/A	N/A	A	
Google patents	WO2007087555	02/08/2007	N/A	N/A	A	
	UA108246	10/04/2015	N/A	N/A	A	
	US6288057	11/09/2001	3 a 6	Descripción, col. 5, lín. 20-22; lín. 55-58 y 62-64	Y	
Research Gate	(⁴) Larionov, V. B., <i>et al.</i>	03/2018	N/A	N/A	A	
Springer	(⁵) Pavlovsky, V. I., <i>et al.</i>	12/12/2012	1 a 7	Esquema 1 Tabla 1 y 4	Y	
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		(¹) Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. <i>Informa healthcare</i>, Second Edition. (²) Fleischman, S. G., Kudva, S. S., McMahon, J. A., Moulton, B., Walsh, R. D. B., Rodríguez-Hornedo, N., & Zaworotko, M. J. (2003). Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: Multiple-component crystalline solids involving carbamazepine. <i>Crystal Growth & Design</i>, 3(6), 909–919. Recuperado de https://doi.org/10.1021/cg034035x. (³) Yasuda, M., Nakamatsu, S., Yamazaki, Y., Hatta, H., Aritaka, N., Amemiya, T., & Yamamoto, M. (1996). Study on the crystal form, solubility, and absorption improvement of poorly soluble drug (R)-1-[2,3-Dihydro-1-(2'-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea (YM022). <i>Yakugaku Zasshi</i>, 116(8), 639-646. Recuperado de https://doi.org/10.1248/yakushi1947.116.8_639. (⁴) Larionov, V. B., Golovenko, M. Ya., & Reder, A. S. (2018). Propoxazepam conformation and its orientation in the GABAA-receptor binding site. <i>Ukrainian Biopharmaceutical Journal</i>, 18(150). Recuperado de https://doi.org/10.24959/ubphj.18.150. (⁵) Pavlovsky, V. I., Semenishina, E. A., Kravchenko, I. A., Radaeva, I. N., Simonov, Y. A., Gdaniec, M., ... & Andronati, S. A. (2012). Synthesis and anticonvulsant activity of 3-alkoxy-1, 2-dihydro-3 H-1, 4-benzodiazepin-2-ones. <i>Pharmaceutical Chemistry Journal</i>, 46, 540-545. Recuperado de : https://doi.org/10.1007/s11094-012-0842-9				
		(2) Categorías de documentos citados				
		“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.				
		Fecha del reporte de búsqueda: 06/03/2025				

