

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0007808

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “POLIMORFOS DEL
COMPUESTO ANTIFÚNGICO DE TRIAZOL PC945”**

Solicitante: PULMOCIDE LIMITED

Nuestra Ref.: P2022/000091

RESPUESTA AL OFICIO No. 19587, NOTIFICADO EL 08 NOVIEMBRE 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 de prórroga 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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 17 de enero de 2023, como Modificaciones Voluntarias. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 4, 6 a 9, y 17;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 8, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5, y 10 a 13, 15 y 16, respectivamente;
- se eliminan las referencias a Figuras y los términos “*por ejemplo*”, “*sustancialmente*”, “*y/o*” “*uno o más*”, “*opcionalmente*” y “*alrededor de*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- en la Reivindicación 1:
 - o se elimina el numeral (b);

- el patrón de difracción se limita a los siete picos, lo que encuentra soporte en las líneas 24 y 25 de la página 6 del Capítulo Descriptivo;
 - se incluye la frase “*medido utilizando radiación Cu K α* ” lo que encuentra soporte en las páginas 20 y 21 del Capítulo Descriptivo;
- en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 5):
 - se elimina el numeral (b);
 - el patrón de difracción se limita a los seis picos, lo que encuentra soporte en las líneas 3 a 5 de la página 7 del Capítulo Descriptivo;
 - se incluye la frase “*medido utilizando radiación Cu K α* ” lo que encuentra soporte en las páginas 20 y 21 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 11) se limita para especificar que el medio acuso comprende al menos un 80% de agua, lo que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 12;
- la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 12) se limita para especificar que el medio acuso comprende al menos un 95% de agua;
- la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 13) se limita de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 14;
- en la Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 16) se sustituye “Lipoid S100” por el nombre químico común (fosfatidilcolina);
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

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, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho considera que la presente invención no posee unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos comunes, lo anterior teniendo en cuenta que el concepto común es el compuesto CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359C360=CC=CC=C360C361=CC=CC=C361C362=CC=CC=C362C363=CC=CC=C363C364=CC=CC=C364C365=CC=CC=C365C366=CC=CC=C366C367=CC=CC=C367C368=CC=CC=C368C369=CC=CC=C369C370=CC=CC=C370C371=CC=CC=C371C372=CC=CC=C372C373=CC=CC=C373C374=CC=CC=C374C375=CC=CC=C375C376=CC=CC=C376C377=CC=CC=C377C378=CC=CC=C378C379=CC=CC=C379C380=CC=CC=C380C381=CC=CC=C381C382=CC=CC=C382C383=CC=CC=C383C384=CC=CC=C384C385=CC=CC=C385C386=CC=CC=C386C387=CC=CC=C387C388=CC=CC=C388C389=CC=CC=C389C390=CC=CC=C390C391=CC=CC=C391C392=CC=CC=C392C393=CC=CC=C393C394=CC=CC=C394C395=CC=CC=C395C396=CC=CC=C396C397=CC=CC=C397C398=CC=CC=C398C399=CC=CC=C399C400=CC=CC=C400C401=CC=CC=C401C402=CC=CC=C402C403=CC=CC=C403C404=CC=CC=C404C405=CC=CC=C405C406=CC=CC=C406C407=CC=CC=C407C408=CC=CC=C408C409=CC=CC=C409C410=CC=CC=C410C411=CC=CC=C411C412=CC=CC=C412C413=CC=CC=C413C414=CC=CC=C414C415=CC=CC=C415C416=CC=CC=C416C417=CC=CC=C417C418=CC=CC=C418C419=CC=CC=C419C420=CC=CC=C420C421=CC=CC=C421C422=CC=CC=C422C423=CC=CC=C423C424=CC=CC=C424C425=CC=CC=C425C426=CC=CC=C426C427=CC=CC=C427C428=CC=CC=C428C429=CC=CC=C429C430=CC=CC=C430C431=CC=CC=C431C432=CC=CC=C432C433=CC=CC=C433C434=CC=CC=C434C435=CC=CC=C435C436=CC=CC=C436C437=CC=CC=C437C438=CC=CC=C438C439=CC=CC=C439C440=CC=CC=C440C441=CC=CC=C441C442=CC=CC=C442C443=CC=CC=C443C444=CC=CC=C444C445=CC=CC=C445C446=CC=CC=C446C447=CC=CC=C447C448=CC=CC=C448C449=CC=CC=C449C450=CC=CC=C450C451=CC=CC=C451C452=CC=CC=C452C453=CC=CC=C453C454=CC=CC=C454C455=CC=CC=C455C456=CC=CC=C456C457=CC=CC=C457C458=CC=CC=C458C459=CC=CC=C459C460=CC=CC=C460C461=CC=CC=C461C462=CC=CC=C462C463=CC=CC=C463C464=CC=CC=C464C465=CC=CC=C465C466=CC=CC=C466C467=CC=CC=C467C468=CC=CC=C468C469=CC=CC=C469C470=CC=CC=C470C471=CC=CC=C471C472=CC=CC=C472C473=CC=CC=C473C474=CC=CC=C474C475=CC=CC=C475C476=CC=CC=C476C477=CC=CC=C477C478=CC=CC=C478C479=CC=CC=C479C480=CC=CC=C480C481=CC=CC=C481C482=CC=CC=C482C483=CC=CC=C483C484=CC=CC=C484C485=CC=CC=C485C486=CC=CC=C486C487=CC=CC=C487C488=CC=CC=C488C489=CC=CC=C489C490=CC=CC=C490C491=CC=CC=C491C492=CC=CC=C492C493=CC=CC=C493C494=CC=CC=C494C495=CC=CC=C495C496=CC=CC=C496C497=CC=CC=C497C498=CC=CC=C498C499=CC=CC=C499C500=CC=CC=C500C501=CC=CC=C501C502=CC=CC=C502C503=CC=CC=C503C504=CC=CC=C504C505=CC=CC=C505C506=CC=CC=C506C507=CC=CC=C507C508=CC=CC=C508C509=CC=CC=C509C510=CC=CC=C510C511=CC=CC=C511C512=CC=CC=C512C513=CC=CC=C513C514=CC=CC=C514C515=CC=CC=C515C516=CC=CC=C516C517=CC=CC=C517C518=CC=CC=C518C519=CC=CC=C519C520=CC=CC=C520C521=CC=CC=C521C522=CC=CC=C522C523=CC=CC=C523C524=CC=CC=C524C525=CC=CC=C525C526=CC=CC=C526C527=CC=CC=C527C528=CC=CC=C528C529=CC=CC=C529C530=CC=CC=C530C531=CC=CC=C531C532=CC=CC=C532C533=CC=CC=C533C534=CC=CC=C534C535=CC=CC=C535C536=CC=CC=C536C537=CC=CC=C537C538=CC=CC=C538C539=CC=CC=C539C540=CC=CC=C540C541=CC=CC=C541C542=CC=CC=C542C543=CC=CC=C543C544=CC=CC=C544C545=CC=CC=C545C546=CC=CC=C546C547=CC=CC=C547C548=CC=CC=C548C549=CC=CC=C549C550=CC=CC=C550C551=CC=CC=C551C552=CC=CC=C552C553=CC=CC=C553C554=CC=CC=C554C555=CC=CC=C555C556=CC=CC=C556C557=CC=CC=C557C558=CC=CC=C558C559=CC=CC=C559C560=CC=CC=C560C561=CC=CC=C561C562=CC=CC=C562C563=CC=CC=C563C564=CC=CC=C564C565=CC=CC=C565C566=CC=CC=C566C567=CC=CC=C567C568=CC=CC=C568C569=CC=CC=C569C570=CC=CC=C570C571=CC=CC=C571C572=CC=CC=C572C573=CC=CC=C573C574=CC=CC=C574C575=CC=CC=C575C576=CC=CC=C576C577=CC=CC=C577C578=CC=CC=C578C579=CC=CC=C579C580=CC=CC=C580C581=CC=CC=C581C582=CC=CC=C582C583=CC=CC=C583C584=CC=CC=C584C585=CC=CC=C585C586=CC=CC=C586C587=CC=CC=C587C588=CC=CC=C588C589=CC=CC=C589C590=CC=CC=C590C591=CC=CC=C591C592=CC=CC=C592C593=CC=CC=C593C594=CC=CC=C594C595=CC=CC=C595C596=CC=CC=C596C597=CC=CC=C597C598=CC=CC=C598C599=CC=CC=C599C600=CC=CC=C600C601=CC=CC=C601C602=CC=CC=C602C603=CC=CC=C603C604=CC=CC=C604C605=CC=CC=C605C606=CC=CC=C606C607=CC=CC=C607C608=CC=CC=C608C609=CC=CC=C609C610=CC=CC=C610C611=CC=CC=C611C612=CC=CC=C612C613=CC=CC=C613C614=CC=CC=C614C615=CC=CC=C615C616=CC=CC=C616C617=CC=CC=C617C618=CC=CC=C618C619=CC=CC=C619C620=CC=CC=C620C621=CC=CC=C621C622=CC=CC=C622C623=CC=CC=C623C624=CC=CC=C624C625=CC=CC=C625C626=CC=CC=C626C627=CC=CC=C627C628=CC=CC=C628C629=CC=CC=C629C630=CC=CC=C630C631=CC=CC=C631C632=CC=CC=C632C633=CC=CC=C633C634=CC=CC=C634C635=CC=CC=C635C636=CC=CC=C636C637=CC=CC=C637C638=CC=CC=C638C639=CC=CC=C639C640=CC=CC=C640C641=CC=CC=C641C642=CC=CC=C642C643=CC=CC=C643C644=CC=CC=C644C645=CC=CC=C645C646=CC=CC=C646C647=CC=CC=C647C648=CC=CC=C648C649=CC=CC=C649C650=CC=CC=C650C651=CC=CC=C651C652=CC=CC=C652C653=CC=CC=C653C654=CC=CC=C654C655=CC=CC=C655C656=CC=CC=C656C657=CC=CC=C657C658=CC=CC=C658C659=CC=CC=C659C660=CC=CC=C660C661=CC=CC=C661C662=CC=CC=C662C663=CC=CC=C663C664=CC=CC=C664C665=CC=CC=C665C666=CC=CC=C666C667=CC=CC=C667C668=CC=CC=C668C669=CC=CC=C669C670=CC=CC=C670C671=CC=CC=C671C672=CC=CC=C672C673=CC=CC=C673C674=CC=CC=C674C675=CC=CC=C675C676=CC=CC=C676C677=CC=CC=C677C678=CC=CC=C678C679=CC=CC=C679C680=CC=CC=C680C681=CC=CC=C681C682=CC=CC=C682C683=CC=CC=C683C684=CC=CC=C684C685=CC=CC=C685C686=CC=CC=C686C687=CC=CC=C687C688=CC=CC=C688C689=CC=CC=C689C690=CC=CC=C690C691=CC=CC=C691C692=CC=CC=C692C693=CC=CC=C693C694=CC=CC=C694C695=CC=CC=C695C696=CC=CC=C696C697=CC=CC=C697C698=CC=CC=C698C699=CC=CC=C699C700=CC=CC=C700C701=CC=CC=C701C702=CC=CC=C702C703=CC=CC=C703C704=CC=CC=C704C705=CC=CC=C705C706=CC=CC=C706C707=CC=CC=C707C708=CC=CC=C708C709=CC=CC=C709C710=CC=CC=C710C711=CC=CC=C711C712=CC=CC=C712C713=CC=CC=C713C714=CC=CC=C714C715=CC=CC=C715C716=CC=CC=C716C717=CC=CC=C717C718=CC=CC=C718C719=CC=CC=C719C720=CC=CC=C720C721=CC=CC=C721C722=CC=CC=C722C723=CC=CC=C723C724=CC=CC=C724C725=CC=CC=C725C726=CC=CC=C726C727=CC=CC=C727C728=CC=CC=C728C729=CC=CC=C729C730=CC=CC=C730C731=CC=CC=C731C732=CC=CC=C732C733=CC=CC=C733C734=CC=CC=C734C735=CC=CC=C735C736=CC=CC=C736C737=CC=CC=C737C738=CC=CC=C738C739=CC=CC=C739C740=CC=CC=C740C741=CC=CC=C741C742=CC=CC=C742C743=CC=CC=C743C744=CC=CC=C744C745=CC=CC=C745C746=CC=CC=C746C747=CC=CC=C747C748=CC=CC=C748C749=CC=CC=C749C750=CC=CC=C750C751=CC=CC=C751C752=CC=CC=C752C753=CC=CC=C753C754=CC=CC=C754C755=CC=CC=C755C756=CC=CC=C756C757=CC=CC=C757C758=CC=CC=C758C759=CC=CC=C759C760=CC=CC=C760C761=CC=CC=C761C762=CC=CC=C762C763=CC=CC=C763C764=CC=CC=C764C765=CC=CC=C765C766=CC=CC=C766C767=CC=CC=C767C768=CC=CC=C768C769=CC=CC=C769C770=CC=CC=C770C771=CC=CC=C771C772=CC=CC=C772C773=CC=CC=C773C774=CC=CC=C774C775=CC=CC=C775C776=CC=CC=C776C777=CC=CC=C777C778=CC=CC=C778C779=CC=CC=C779C780=CC=CC=C780C781=CC=CC=C781C782=CC=CC=C782C783=CC=CC=C783C784=CC=CC=C784C785=CC=CC=C785C786=CC=CC=C786C787=CC=CC=C787C788=CC=CC=C788C789=CC=CC=C789C790=CC=CC=C790C791=CC=CC=C791C792=CC=CC=C792C793=CC=CC=C793C794=CC=CC=C794C795=CC=CC=C795C796=CC=CC=C796C797=CC=CC=C797C798=CC=CC=C798C799=CC=CC=C799C800=CC=CC=C800C801=CC=CC=C801C802=CC=CC=C802C803=CC=CC=C803C804=CC=CC=C804C805=CC=CC=C805C806=CC=CC=C806C807=CC=CC=C807C808=CC=CC=C808C809=CC=CC=C809C810=CC=CC=C810C811=CC=CC=C811C812=CC=CC=C812C813=CC=CC=C813C814=CC=CC=C814C815=CC=CC=C815C816=CC=CC=C816C817=CC=CC=C817C818=CC=CC=C818C819=CC=CC=C819C820=CC=CC=C820C821=CC=CC=C821C822=CC=CC=C822C823=CC=CC=C823C824=CC=CC=C824C825=CC=CC=C825C826=CC=CC=C826C827=CC=CC=C827C828=CC=CC=C828C829=CC=CC=C829C830=CC=CC=C830C831=CC=CC=C831C832=CC=CC=C832C833=CC=CC=C833C834=CC=CC=C834C835=CC=CC=C835C836=CC=CC=C836C837=CC=CC=C837C838=CC=CC=C838C839=CC=CC=C839C840=CC=CC=C840C841=CC=CC=C841C842=CC=CC=C842C843=CC=CC=C843C844=CC=CC=C844C845=CC=CC=C845C846=CC=CC=C846C847=CC=CC=C847C848=CC=CC=C848C849=CC=CC=C849C850=CC=CC=C850C851=CC=CC=C851C852=CC=CC=C852C853=CC=CC=C853C854=CC=CC=C854C855=CC=CC=C855C856=CC=CC=C856C857=CC=CC=C857C858=CC=CC=C858C859=CC=CC=C859C860=CC=CC=C860C861=CC=CC=C861C862=CC=CC=C862C863=CC=CC=C863C864=CC=CC=C864C865=CC=CC=C865C866=CC=CC=C866C867=CC=CC=C867C868=CC=CC=C868C869=CC=CC=C869C870=CC=CC=C870C871=CC=CC=C871C872=CC=CC=C872C873=CC=CC=C873C874=CC=CC=C874C875=CC=CC=C875C876=CC=CC=C876C877=CC=CC=C877C878=CC=CC=C878C879=CC=CC=C879C880=CC=CC=C880C881=CC=CC=C881C882=CC=CC=C882C883=CC=CC=C883C884=CC=CC=C884C885=CC=CC=C885C886=CC=CC=C886C887=CC=CC=C887C888=CC=CC=C888C889=CC=CC=C889C890=CC=CC=C890C891=CC=CC=C891C892=CC=CC=C892C893=CC=CC=C893C894=CC=CC=C894C895=CC=CC=C895C896=CC=CC=C896C897=CC=CC=C897C898=CC=CC=C898C899=CC=CC=C899C900=CC=CC=C900C901=CC=CC=C901C902=CC=CC=C902C903=CC=CC=C903C904=CC=CC=C904C905=CC=CC=C905C906=CC=CC=C906C907=CC=CC=C907C908=CC=CC=C908C909=CC=CC=C909C910=CC=CC=C910C911=CC=CC=C911C912=CC=CC=C912C913=CC=CC=C913C914=CC=CC=C914C915=CC=CC=C915C916=CC=CC=C916C917=CC=CC=C917C918=CC=CC=C918C919=CC=CC=C919C920=CC=CC=C920C921=CC=CC=C921C922=CC=CC=C922C923=CC=CC=C923C924=CC=CC=C924C925=CC=CC=C925C926=CC=CC=C926C927=CC=CC=C927C928=CC=CC=C928C929=CC=CC=C929C930=CC=CC=C930C931=CC=CC=C931C932=CC=CC=C932C933=CC=CC=C933C934=CC=CC=C934C935=CC=CC=C935C936=CC=CC=C936C937=CC=CC=C937C938=CC=CC=C938C939=CC=CC=C939C940=CC=CC=C940C941=CC=CC=C941C942=CC=CC=C942C943=CC=CC=C943C944=CC=CC=C944C945=CC=CC=C945C946=CC=CC=C946C947=CC=CC=C947C948=CC=CC=C948C949=CC=CC=C949C950=CC=CC=C950C951=CC=CC=C951C952=CC=CC=C952C953=CC=CC=C953C954=CC=CC=C954C955=CC=CC=C955C956=CC=CC=C956C957=CC=CC=C957C958=CC=CC=C958C959=CC=CC=C959C960=CC=CC=C960C961=CC=CC=C961C962=CC=CC=C962C963=CC=CC=C963C964=CC=CC=C964C965=CC=CC=C965C966=CC=CC=C966C967=CC=CC=C967C968=CC=CC=C968C969=CC=CC=C969C970=CC=CC=C970C971=CC=CC=C971C972=CC=CC=C972C973=CC=CC=C973C974=CC=CC=C974C975=CC=CC=C975C976=CC=CC=C976C977=CC=CC=C977C978=CC=CC=C978C979=CC=CC=C979C980=CC=CC=C980C981=

- Grupo inventivo 1: compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahydrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4fluorofenil) benzamida como polimorfo 1 con patrón de difracción de rayos X que presenta picos en 7.0, 7.4, 7.9, 18.2, 19.7, 20.8, 24.7 grados 2-theta (± 0.2) y dimensiones de celda unitaria de 16.80 Å, 23.58 Å y 25.58 Å, y ángulos α , β y γ de 90°;
- Grupo inventivo 2: compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahydrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida como polimorfo 2 con patrón de difracción de rayos X que presenta picos en 10.8, 17.0, 20.3, 22.7, 23.9 y 24.3 grados 2-theta (± 0.2); y dimensiones de celda unitaria de 16.81 Å, 5.65 Å y 35.56 Å, y un ángulo α de 90°, un ángulo β de 101.54° y un ángulo γ de 90°

b- En relación con la supuesta falta de unidad de invención, me permito respetuosamente señalar que la presente solicitud hace referencia a los polimorfos 1 y 2 del compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahydrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida, en donde **las formas solidas** antes mencionadas representan formas alternativas de estado sólido **del mismo compuesto**, y por tanto tienen la **misma estructura química** (que corresponde a un único concepto inventivo), y **propiedades fisicoquímicas adecuadas** para su uso previsto como agente terapéutico tópico (un mismo efecto técnico para las diferentes modalidades). Adicionalmente, ambas formas cristalinas presentan ventajas comunes, por ejemplo, su estabilidad termodinámica y cinética (esta última de especial importancia), así como su capacidad para micronizarse a un tamaño de partícula respirable y para formularse en un medio acuoso para administración inhalatoria, conservando al mismo tiempo su integridad polimórfica inicial. En particular, como se explicará con detalle más adelante, el documento D1 no enseña o sugiere las características estructurales y los efectos técnicos de las formas cristalinas reclamadas, por lo que estas son inventivas por sobre las enseñanzas de D1 y por lo tanto cumplen con el requisito de unidad de invención dado que el concepto común inventivo cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo y por lo tanto las “*alternativas*” están ligadas por dicho concepto común, como lo señala el Manual Andino de Patentes (MAP) en la sección correspondiente al análisis *a posteriori*¹.

¹ Comunidad Andina de Naciones – Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 9.3

Incluso en el caso de la evaluación de la unidad de invención *a priori*, me permito señalar que de acuerdo con el MAP la unidad de la invención debe reconocerse cuando las reivindicaciones comparten una actividad común y características estructurales comunes². De forma miliar el MAP señala que “*en referencia a la unidad de invención de un grupo de polimorfos reivindicado, se tendrá presente que, si las características distintivas nuevas e inventivas de los polimorfos son comunes a todos los polimorfos reivindicados, en tal caso se considerará que hay unidad de invención*”³ (énfasis fuera del texto).

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, y a la luz del MAP, toda vez que las formas cristalinas reivindicadas hacen parte de un único concepto inventivo, el cual está definido por unas características estructurales particulares, las cuales les confieren el mismo efecto técnico a sus distintas variantes, de manera tal que una persona medianamente versada en la materia puede comprender la relación estructural y funcional entre las diversas modalidades del concepto inventivo reivindicado. Por tanto, considero totalmente subsanada la observación relacionada.

3. a- El Despacho señala que la Reivindicación 9 corresponde a materia no patentable al hacer referencia al uso de los compuestos de las Reivindicaciones 1 a 8 como producto farmacéutico.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la eliminación de las Reivindicaciones 2 a 4, 6 a 9, y 17. Por tanto considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones y en particular aquella dirigida a materia no patentable.

4. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

² Íbidem. Sección 9.1

³ Ibidem, Sección 9.5.5

- las Reivindicaciones 1, 3, 5 y 7 no son claras al hacer referencia a la Figura 1,
- las Reivindicaciones 10, 11 y 13 a 17 no son claras porque mencionan una composición, pero esta no define las proporciones en las que se encuentran cada uno de los componentes;
- las Reivindicaciones 13 y 17 no son claras porque menciona “*agente de ajuste de la tonicidad cargado*” y “*un segundo ingrediente activo*” sin caracterizar estos componentes por sus nombres químicos y las proporciones en las que se encuentran;
- la Reivindicación 16 no es clara porque menciona una marca comercial. El Despacho sugiere reemplazarlo por su nombre químico;
- la Reivindicación 17 carece de soporte porque en el Capítulo Descriptivo no se evidencia el desarrollo de composiciones con un segundo ingrediente activo ni el efecto técnico logrado;
- las expresiones “*sustancialmente*”, “*y/o*”, “*uno o más*”, “*opcionalmente*”, y “*por ejemplo*” presentes en las Reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 12, 15, y 16 hacen las características opcionales haciendo imposible limitar la materia reclamada. De forma similar la Reivindicación 12 menciona “*al menos alrededor*” lo que impide distinguir la materia del estado de la técnica.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 2 a 4, 6 a 9, y 17 y las expresiones “*por ejemplo*”, “*sustancialmente*”, “*y/o*” “*uno o más*”, “*opcionalmente*” y “*alrededor de*”, así como cualquier mención de las figuras del Capítulo Descriptivo, a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. De forma similar, y siguiendo la amable sugerencia del Despacho en la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 16) se sustituye la marca comercial “*Lipoid S100*” por el nombre químico común (fosfatidilcolina).

De forma adicional, y únicamente para facilitar el trámite, la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 13) se ha modificado para caracterizar un “*agente de ajuste de la tonicidad cargado*” según un componente químico específico (cloruro de sodio), como solicita el Despacho en su análisis. Por lo que todas las objeciones relacionadas a estas quedan totalmente superadas.

ii) En respuesta a la objeción de claridad relacionada con la expresión “*al menos*” aún presente en las nuevas Reivindicaciones 4 y 5, respetuosamente llamo la atención del Despacho sobre el hecho de que el término objetado no está excluido por el MAP ni por la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) (es decir, no se considera impreciso), ya que la persona medianamente versada en la materia sería capaz de entender que “*al menos*” establece los requisitos mínimos que debe cumplir la invención para ser reproducida.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a una persona medianamente versada en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender que tal expresión es alusiva a ciertas modalidades de la invención. En este caso, dicha persona entendería de forma clara que el medio acuoso de la composición farmacéutica incluye un volumen mínimo de agua, por tanto debe tener al menos 80% (Reivindicación 4) o 95% (Reivindicación 5) de agua en su composición. Por lo anterior, la persona medianamente versada en la materia comprendería con claridad que la expresión “*al menos*”, no introduce ambigüedades en la medida en que las características esenciales de la composición se encuentran claramente definidos y no corresponden a una cantidad excesiva de posibles alternativas y por lo tanto dicha persona comprendería con claridad el alcance de la materia aquí reclamada.

iii) De este modo, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

5. a- El Despacho señala que la forma polimórfica I (Reivindicación 1) carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y “*Polymorphism in pharmaceutical solids*”⁴ (D2)

⁴ Brittain, H. G. (1999). Polymorphism in pharmaceutical solids. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, 95, 183-226.

El Despacho considera a D1 como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga el compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida y menciona todos los polimorfos del compuesto (reiv. 1 y pág. 8 línea 1). El compuesto de D1 presenta actividad antifúngica potente, larga duración de su acción en pulmones y baja exposición sistémica y perfil aceptable de seguridad administrado de forma nasal.

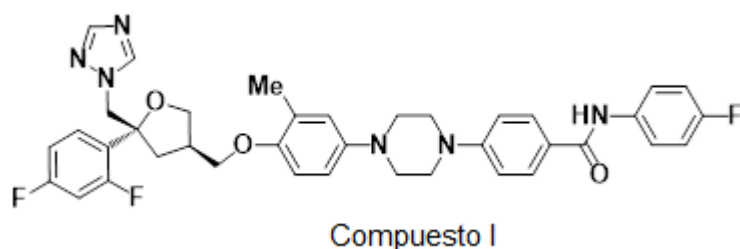
El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1, consiste en que el compuesto de la invención es caracterizado por los picos característicos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda. Sin embargo, el Despacho considera que no se evidencia que el incluir específicamente los patrones de difracción de XRPD, y las constantes de celda proporcione una forma sólida con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que dicho documento ya menciona el compuesto reclamado y los polimorfos administrados vía nasal presentan efectos superiores frente a enfermedades pulmonares fúngicas.

Así las cosas, el problema técnico según el Despacho es: “¿Cómo obtener formas cristalinas alternativas del compuesto de Fórmula (I) conocido previamente en D1?”.

Sin embargo, el Despacho es de la opinión que caracterizar el compuesto específicamente por los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda de polimorfos ya había sido divulgado en D2 que enseña los métodos preparativos (pág. 76 y 139) y de caracterización clásicos de polimorfos (pág. 318 a 381). Adicionalmente D2 divulga los efectos superiores de los polimorfos en las cualidades de un fármaco.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada caracterizar el compuesto, específicamente los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda del compuesto D1, siguiendo las enseñanzas de D2 para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención reclama unas Formas polimórficas 1 y 2 I del Compuesto I que tiene la fórmula estructural:



en donde la **Forma I** del Compuesto I (**Reivindicación 1**) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene siete picos en 7,0, 7,4, 7,9, 18,2, 19,7, 20,8, y 24,7 grados 2-theta ($\pm 0,2$) medido utilizando radiación Cu K α , y dimensiones de celda unitaria de 16,80 Å, 23,58 Å y 25,58 Å, y ángulos α , β y γ de 90°; y

en donde la **Forma II** del Compuesto I (**Reivindicación 2**) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene seis picos en 10,8, 17,0, 20,3, 22,7, 23,9 y 24,3 grados 2-theta ($\pm 0,2$) medido utilizando radiación Cu K α ; y dimensiones de celda unitaria de 16,81 Å, 5,65 Å y 35,56 Å y un ángulo α de 90°, un ángulo β de 101,54° y un ángulo γ de 90°.

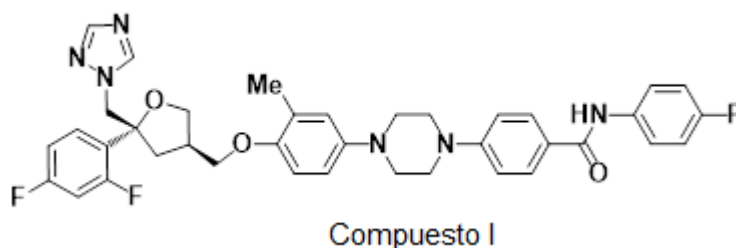
ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁵. La Guía de la SIC señala 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*

⁵ 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 2.13.5, páginas 131-134

e indica la misma función, o propósito”. Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D1 divulga el compuesto de fórmula (I) como una manifestación pobremente cristalina de dicho compuesto que actualmente se describe como Forma 3.



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

La presente solicitud difiere de lo enseñado en D1, en que reivindica las Formas polimórficas 1 y 2, que son distintas de la Forma 3, divulgada en D1. Si bien D1 menciona de forma muy general “*todos los polimorfos de los compuestos descritos*” el mismo no divulga el compuesto 1 en forma polimórfica 1 y 2, mucho menos que este tenga específicamente los parámetros fisicoquímicos descritos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Particularmente, me permito enfatizar que los procedimientos empleados para preparar el Compuesto (I), según lo establecido en D1, dieron como resultado, en todos los casos, el polimorfo de Forma 3 mal ordenado. Por lo tanto, la técnica empleada en D1 se limita en su divulgación exclusivamente a la Forma 3 del Compuesto (I), cuyas deficiencias, como terapia desarrollable, destinada a la administración por inhalación, se describen en el Capítulo Descriptivo.

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

Según las afirmaciones del Despacho, la única diferencia entre la invención reclamada y D1 consiste en incluir los patrones de difracción de XRPD, y las dimensiones de celda unitaria de las formas polimórficas 1 y 2, y dichas formas polimórficas (según el Despacho) no proporcionan un efecto técnico diferente de aquel divulgado en D1. Adicionalmente, el Despacho afirma que D2 complementa las deficiencias de D1 porque enseña los métodos preparativos y de caracterización clásicos de polimorfos. Sin embargo, me permito señalar

que la cuestión aquí discutida **no es** si las metodologías para obtener o caracterizar las formas cristalinas se podrían derivar obviamente de los documentos citados, dado que la diferencia no es que el polimorfo esté caracterizado mediante los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda de polimorfos sino la estructura cristalina en sí misma, que da lugar a dicha caracterización. Es decir, el efecto técnico está determinado por la **disposición espacial del compuesto, su cristalización**, y como estas **características estructurales** afectan la actividad del compuesto y no por incluir o no la caracterización de las formas cristalinas en las reivindicaciones.

Así, contrario a la opinión del Despacho, 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.

Particularmente, el Capítulo Descriptivo menciona que las formas cristalinas 1 y 2 tienen propiedades ventajosas (por ejemplo, estabilidad termodinámica y cinética (esta última de especial importancia), así como su capacidad para micronizarse a un tamaño de partícula respirable y para formularse en un medio acuoso para administración inhalatoria, conservando al mismo tiempo su integridad polimórfica inicial) en comparación con la forma del Compuesto 1 de D1, tal y como se demuestra en el Capítulo Descriptivo, que al parecer fue omitido por el Despacho. Por el contrario, **la Forma 3** (resultante de todos los métodos de obtención enseñados en D1) y que corresponde a una forma pobrementemente cristalina o casi amorfa del Compuesto (I), **representa un sustrato inadecuado para el desarrollo de un medicamento antimicótico inhalado**, por las razones que se exponen a continuación:

Las primeras muestras del Compuesto (I), obtenidas como se describe en D1, se derivaron del programa de descubrimiento de química medicinal y se aislaron mediante cromatografía en columna a partir de reacciones a pequeña escala. De esta forma, se cumplieron los requisitos para el cribado *in vitro* y los estudios iniciales en animales. Estos demostraron la excepcional actividad antifúngica del Compuesto (I) y su potencial para proporcionar un tratamiento eficaz contra infecciones graves por *Aspergillus*. Sin embargo, la persona medianamente versada en la materia reconocerá que estos procedimientos son técnicamente imprácticos y excesivamente costosos para operar a escala comercial. En consecuencia, **solo se dispuso de cantidades insignificantes de la Forma 3 purificada para estudios posteriores**, y los métodos adoptados posteriormente para la purificación de lotes

posteriores, mucho mayores (en kg), del Compuesto (I) dieron como resultado la generación de formas sólidas más deseables. La necesidad de purificación se hizo evidente a partir del análisis del material preparado a escala de un kilogramo (líneas 120, página 30 de D1), que representa el resultado bruto de una ruta de cuatro etapas, que se ha refinado hasta convertirse en un proceso de fabricación comercialmente viable, tras varios años de intensa investigación y desarrollo. Sin embargo, el sólido así producido resultó inaceptable para el desarrollo preclínico, ya que contenía múltiples contaminantes, incluyendo entre otros, residuos de metales pesados de una transformación mediada por paladio utilizada en su preparación. Estos factores fueron suficientes para descartar la Forma 3 como candidata viable para el desarrollo.

En este punto y de acuerdo con el MAP, *“ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, [...] mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano”*⁶.

Por consiguiente, y con el único fin de facilitar el trámite, me permito presentar el Anexo 1 que corresponde a una serie de experimentos separados, el material de Forma 3 se sometió a molienda en un molino de bolas para determinar el efecto mecánico de la molienda (fuerzas de calentamiento y cizallamiento) sobre la naturaleza del sólido resultante. Bajo estas condiciones de estrés, las muestras del sólido molido, tomadas después de cada ciclo, mostraron ser cada vez menos cristalinas que el original y se volvieron amorfas rápidamente. Además, la composición de la muestra molida final fue la de un sólido vítreo y compactado que solo se retiró del molino de bolas con cierta dificultad. Este comportamiento se consideró muy desfavorable para un polimorfo que requeriría micronización mediante técnicas estándar de molienda por chorro, antes de su formulación. Además, el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico (Figura 8 del Capítulo Descriptivo) evidencia que ocurrió una serie compleja de eventos inducidos térmicamente cuando la muestra se calentó por encima de 160 °C, lo cual difiere del comportamiento de las formas polimórficas 1 y 2 reclamadas, obtenidas por cristalización (Figuras 9 y 12, respectivamente, del Capítulo Descriptivo), que presentan únicamente fundidos nítidos y claramente definidos. Estos datos se interpretaron como que el estado altamente

⁶ Manual Andino de Patentes, (2022). Sección 11-9 (Información complementaria y ejemplos comparativos)

desordenado del sólido de Forma 3 resulta en una falta de integridad estructural robusta, lo cual se manifestaría (problemáticamente) durante los procedimientos de preformulación.

En vista de los hallazgos anteriores, ni siquiera se realizó ni se contempló un estudio comparativo de la biodisponibilidad de la Forma 3 y los polimorfos cristalinos reivindicados, ya que esta forma no era técnicamente viable. Adicionalmente, tampoco se realizaron estudios de preformulación con la Forma 3 sólida en ese momento, ya que no se justificaban, ni técnica ni comercialmente, debido a la falta de material purificado (excepto a pequeña escala) y su deficiente perfil en estado sólido, como se describió anteriormente.

Por lo tanto, se realizaron estudios de cribado de polimorfos y cristalización, en paralelo, en el Compuesto (I) para identificar estados sólidos adecuados y procesos de cristalización viables que permitieran obtener un fármaco de alta calidad y presentar las características fisicoquímicas necesarias, acordes con la intención del Solicitante de formular una presentación en aerosol. Dos de los nuevos productos resultantes se consideraron **formas estructuralmente distintas, altamente cristalinas y no solvatadas del fármaco, y se asignaron como Formas polimórficas 1 y 2**. Tras una evaluación posterior se determinó que las **nuevas** formas polimórficas antes señaladas, y aquí reclamadas, poseían propiedades adecuadas para el desarrollo preclínico. Estas características incluían, ser fácilmente micronizado para administración por inhalación; mostrando una estabilidad de almacenamiento prolongada como sus suspensiones acuosas y una facilidad para redispersión fácil (mediante agitación), que sería requerida por el paciente en el punto de uso.

Así, me permito concluir, que las características superiores de las Formas polimórficas 1 y 2 en comparación con la Forma 3 (que exhibe un perfil de absorción de agua equivalente al de la forma amorfa) demuestra que el efecto técnico ventajoso mencionado de las Formas sólidas 1 y 2 sobre su contraparte amorfa **no podría predecirse simplemente a partir de la divulgación de una forma vagamente cristalina como aquella enseñada en D1**.

A partir de lo anterior, respetuosamente llamo la atención a que estos atributos esenciales descritos para las formas polimórficas 1 y 2, requieren un nivel de robustez estructural al calentamiento y a las tensiones impuestas por el cizallamiento mecánico, necesario para producir una presentación respirable, cuando se formula adecuadamente. No todos los materiales cristalinos se fragmentan fácilmente de esta manera, y es posible que los sometidos a micronización sufran cambios no deseados: por ejemplo, que se descompongan

o pierdan su constitución cristalina original. Se presentan datos claros y convincentes, en el Capítulo Descriptivo, que confirman que las Formas polimórficas 1 y 2 son estables a una manipulación tan vigorosa (Figuras 10 y 13 del Capítulo Descriptivo). Los materiales generados de esta manera se aplicaron con éxito en estudios con animales mediante administración inhalada, lo que subraya el hecho de que se habían alcanzado parámetros físicos aceptables.

Este comportamiento se ilustra claramente a partir de los datos presentados (Tabla 13 del Capítulo Descriptivo) y depende completamente de que las condiciones sean favorables, de modo que la tasa de interconversión entre los polimorfos sea lo suficientemente rápida como para que el resultado sea observable en el marco temporal experimental. La concentración de agua, un potente antidisolvente en estas mezclas, es un factor clave en el destino del sólido de Forma 2 presente, mientras que el tiempo y la temperatura también contribuyen. Como era de esperar, los tiempos de exposición prolongados y las temperaturas más altas conducen a un agotamiento más rápido de la Forma 2 y su transformación en la Forma 1, permaneciendo inalteradas todas las demás condiciones.

El efecto de aumentar el nivel de agua en estas mezclas orgánicas acuosas es deprimir rápidamente la concentración de la sustancia farmacológica que está presente en la solución. Dada la naturaleza altamente lipofílica del Compuesto (I) y su bajísima solubilidad en agua, se alcanza rápidamente un umbral más allá del cual la cantidad de compuesto (en cualquier forma) aún en solución es tan baja que sus constituyentes están sujetos a control cinético. En estas condiciones ambientales (contenido de agua moderado a alto), la dominancia termodinámica deja de operar y la interconversión se vuelve insignificante, casi imperceptible. Una consecuencia de estas propiedades fisicoquímicas es que las suspensiones acuosas formuladas del compuesto (I), como Forma 2, presentan una desfavorabilidad termodinámica, pero una alta estabilidad cinética. Esto permite administrar dicho compuesto en una forma cristalina favorable (Forma 2), aunque el material suspendido revertería a la Forma 1 si su solubilidad lo permitiera. Esta característica inesperada y ventajosa, **permite administrar la forma cristalina seleccionada, con una biodisponibilidad superior**.

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?*”

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser; “¿Cómo *desarrollar compuestos cristalinos del Compuesto 1 que presenten capacidades superiores, tales como estabilidad termodinámica y cinética, la biodisponibilidad, la capacidad para micronizarse a un tamaño de partícula respirable y aptas para ser formuladas en un medio acuoso para administración inhalatoria conservando al mismo tiempo su integridad polimórfica inicial, en comparación del compuesto pobremente cristalino?*”

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.

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

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1 (que es diferente estructuralmente a las formas solidas reclamadas en la presente solicitud), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación puntual y específica alguna en D1 sobre cómo y cuáles formas solidas específicas se podrían obtener, mucho menos si las mismas podrían o no presentar las propiedades listadas anteriormente, sin necesidad de acudir a experimentación adicional exhaustiva.

ii. Ahora bien, con respecto a D2 este corresponde a un texto general sobre polimorfos en donde se detallan las diferentes técnicas de cristalografía conocidas, pero dicho libro corresponde únicamente a una enseñanza general de las posibles metodologías empleadas. Incluso el mismo libro reconoce que “*Dada la diversidad de métodos que pueden generar nuevos polimorfos (1) y la desaparición de polimorfos debido a cambios en los perfiles de impurezas (2), modelar todos los factores relevantes actualmente parece casi imposible.*” (página 65 – mi traducción). Es decir, el mismo libro reconoce que es virtualmente imposible predecir matemáticamente hablando la estructura que puede adquirir un compuesto específico. Incluso el mismo libro señala que “*este capítulo [Capítulo 6 – predicción de formas cristalinas] busca demostrar los tipos de perspectivas sobre el polimorfismo que pueden surgir de la combinación de varias **herramientas computacionales con trabajo experimental**, teniendo debidamente en cuenta las limitaciones de las técnicas.*” (página 65 – mi traducción). Incluso el mismo libro reconoce que incluso si las técnicas de predicción pueden dar una idea, las mismas deben ser corroboradas por técnicas experimentales.

iii. Considerando lo anterior, si bien la caracterización de polimorfos mediante difracción de rayos X, es una técnica conocida, **no existe una fórmula o patrón especulativo** que permita a la persona medianamente versada en la materia prever el número de estados cristalinos que puede adoptar una pequeña molécula orgánica; ni predecir su estabilidad termodinámica y cinética en condiciones relevantes para la formulación de fármacos; ni sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas in vivo. Las características individuales de los miembros de una familia polimórfica y la forma en que pueden interconvertirse siguen siendo impredecibles y deben deducirse mediante estudios empíricos cuidadosamente diseñados.

Así, 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.

iv. 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.

v. 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 3.⁷ Incluso D2 menciona otros ejemplos que muestran intentos fallidos para reproducir productos de cristalización previamente reportados, tales como paracetamol, xilitol, ácido 3-aminobencenosulfónico, 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

⁷ 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.

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 las formas cristalinas 1 y 2, así como 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 obtener las formas cristalinas 1 y 2 reclamadas que no existían previamente a pesar de la existencia de planes generales de investigación como se describe en D2.

v. De hecho, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D2 por sí mismos o en combinación enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene. Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia de la lectura de D1 y D2 no habría llegado de forma obvia y sin ambigüedades a las formas sólidas reclamadas en la presente solicitud, dado que ninguno de los documentos las describe. Incluso si la persona medianamente estuviera motivada a desarrollar compuestos polimorfos, como en su momento lo estuvieron los investigadores, las formas 1 y 2 aquí reclamadas eran desconocidas no se habían divulgado, y se prepararon específicamente como candidatas para formulaciones diseñadas para administrar una u otra de estas nuevas manifestaciones del principio activo, en forma de suspensión acuosa nebulizada para administración inhalada. La aplicabilidad industrial de estos agentes como medicamentos antifúngicos eficaces reside y se deriva de sus características específicas de estado sólido, que les permiten micronizarse a un tamaño de partícula respirable y producir una suspensión acuosa dispersable que, al nebulizarse, administra al paciente una dosis terapéutica reproducible, segura y eficaz.

Así las cosas, la única forma de llegar a las formas polimórficas aquí reclamadas, sería a través de una serie de numerosos ensayos y del ingenio y astucia de los inventores, los cuales **a partir de la simple observación de la forma 3, no hubieran podido predecir, las formas cristalinas aquí reclamadas ni las ventajas o efectos técnicos superiores que las mismas presentan.** Con lo cual me permito respetuosamente recordar que la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud.** **Si se requiere de pasos adicionales o de**

corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema⁸ (énfasis fuera del texto).

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que **exista una sugerencia** o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁹. De manera similar, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene 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**¹⁰. Adicionalmente, la Guía de la SIC establece que “si el polimorfo reivindicado tiene **un efecto inesperado sobre la forma del estado de la técnica más cercano, se reconocerá que es inventivo.**”¹¹ (énfasis fuera del texto)

En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia guiada por las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2, **no habría llegado de forma puntual y sin ambigüedades a los cristales reclamados, mucho menos a los efectos técnicos listados a lo largo del Capítulo Descriptivo, y resumidos en el presente memorial**, ya que D1 no sugiere una forma sólida diferente del compuesto y menos aún un cristal particular con los parámetros que se mencionan en las Reivindicaciones 1 y 2, por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

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 motivada 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 de forma general que del compuesto I se podrían presentar

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio, 2024., sección 2.13.2

⁹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

¹⁰ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

¹¹ *Ibíd.* Sección. 3.4.7

polimorfos alternativos y D2 describe técnicas generales para preparar polimorfos, la persona medianamente versada en la materia no podría estar **inevitablemente** motivada hacia las **formas cristalinas 1 y 2, que eran desconocidas a la luz de D1.** Por lo tanto, las formas cristalinas reivindicadas no pueden ser obvias basándose en D1 y D2, y se debe reconocer el nivel inventivo de la invención.

v) Finalmente, en relación con la sugerencia del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes formas cristalinas alternativas mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en D2, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era **posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas.** Aplicar un estándar de "*posibilidad de alcanzar*", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si **las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias,** sino más bien **si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna),** lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia **podría** haber desarrollado las formas solidas aquí reclamadas, sino en si dicha persona lo **habría hecho** guiada por las enseñanzas del arte previo.

A partir de lo anterior, me permito nuevamente enfatizar que incluso si las técnicas para elaborar formas cristalinas son rutinarias y de conocimiento general para cualquier persona medianamente versada en la materia, **no es predecible, qué conformación estructural, es decir que forma cristalina,** va a adoptar un compuesto específico, tal y como los propios **autores de D2 reconocen.** Incluso si las técnicas de cristalización han progresado enormemente, así como los conocimientos actuales del campo técnico, **no es predecible ninguna forma cristalina.** A pesar de que la comunidad científica ha logrado un progreso notable en la comprensión de las formas cristalinas, **aún no es posible predecir a partir de una fórmula molecular el panorama de las formas cristalinas,** incluido el número de polimorfos, hidratos y solvatos que podrían ser posibles (si los hay), cómo se podrían hacer las formas cristalinas aún desconocidas, o cuáles podrían ser sus propiedades. En efecto, y contrario a la opinión del Despacho, aún con el volumen de investigación en el campo

técnico, no es posible predecir ni siquiera con un mínimo de confianza el panorama de formas cristalinas de esa molécula.

vi) En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de las formas solidas reclamadas en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista 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.

5. 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;
- Anexo 1: Experimentos y datos suplementarios;
- Concepto de pago por modificaciones a las reivindicaciones;
- Concepto de pago por examen adicional.