

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0008043

Solicitud de Patente de Invención titulada: “CO-CRISTAL DE ÁCIDO SUCCÍNICO DE 4-(4-(((6-METOXI-2-(2-METOXIIMIDAZO[2,1-B][1,3,4]TIADIAZOL-6-IL)BENZOFURAN-4-IL)OXI)METIL)TIAZOL-2-IL)-N,N-DIMETIL BENZAMIDA, ÚTIL COMO INHIBIDOR DE DEL RECEPTOR 4 ACTIVADO POR PROTEASA (PAR4)”

Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Nuestra Ref.: P2021/000112

RESPUESTA AL OFICIO No. 21214,
NOTIFICADO EL 05 DE DICIEMBRE DE 2024
(TERCER 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. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“CO-CRISTAL DE ÁCIDO SUCCÍNICO DE 4-(4-(((6-METOXI-2-(2-METOXIIMIDAZO[2,1-B][1,3,4]TIADIAZOL-6-IL)BENZOFURAN-4-IL)OXI)METIL)TIAZOL-2-IL)-N,N-DIMETIL BENZAMIDA, ÚTIL COMO INHIBIDOR DE DEL RECEPTOR 4 ACTIVADO POR PROTEASA (PAR4)”

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

2. a- El Despacho insiste en que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2013163279 (D1) y el documento “*Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs*”¹ (D3).

En particular, el Despacho afirma que D1 corresponde al arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor 4 (PAR4), específicamente muestra el compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2- metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,Ndimetil benzamida (pág. 190, ej. 36). Asimismo, indica que estos derivados pueden estar en forma de sales de adición de ácidos orgánicos como el ácido succínico, entre otros.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en especificar que el compuesto de formula (I) forma un co-cristal con ácido succínico y en la caracterización fisicoquímica del co-cristal a través de la estructura monocristalina, el patrón PXRD y los espectros infrarrojo y FT-Raman.

El Despacho señala que no hay pruebas de que incluir específicamente la obtención del co-cristal reclamado, y su caracterización fisicoquímica proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la formación de un compuesto de formula (I) con ácido succínico había sido previsto en dicho documento (Pág. 110, lín. 4; pág. 118, párr. [00110] y pág. 190, ej. 36). El Despacho señala que si bien el Capítulo Descriptivo (páginas 42 y 43), presentan datos de disolución y solubilidad del co-cristal de ácido succínico del compuesto en comparación con su forma libre, no se incluyen datos que comparen estas propiedades con la sal de ácido succínico del compuesto en forma amorfa. En consecuencia, el Despacho concluye que no es posible atribuir un efecto técnico "eventual" relacionado exclusivamente con el co-cristal reclamado.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención sería: *¿Cómo modificar el compuesto de D1, para proporcionar un compuesto alternativo?*

Sin embargo, la obtención de co-cristales es una práctica común en el desarrollo de medicamentos, tal como lo presenta D3, que divulga que la formación de co-cristales es una estrategia para mejorar la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad de

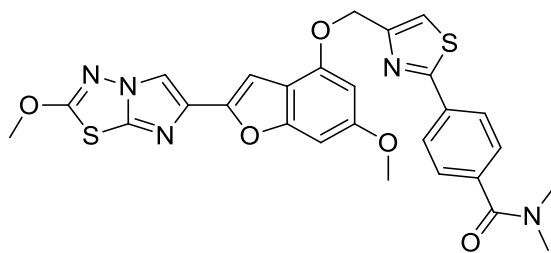
¹ Thakuria R. Et al. (2013). Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 453, numero 1, páginas 101-125.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517312009830>.

fármacos poco solubles; y demuestra que los co-cristales de varios principios activos conocidos por su baja solubilidad como carbamazepina, itroconazol, fluoxetina, norfloxacin, lamotrigina, entre otros; co-formados con ácido succínico han mejorado notablemente sus propiedades fisicoquímicas incluyendo la solubilidad y biodisponibilidad, asimismo, da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un co-cristal mediante caracterización de rayos X, espectroscopia, entre otros.

Adicionalmente, el Despacho señala que es ampliamente conocido en el estado de la técnica que la caracterización de los sólidos incluyendo las formas cristalinas, se realiza mediante cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras, como lo muestra Brittain H.G.² (pág. 318). En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un co-cristal con ácido succínico según lo divulgado en D3, en el compuesto de D1, junto con modificaciones rutinarias en la técnica para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Finalmente, el Despacho resalta que D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto; D3 muestra que la relación entre el fármaco (carbamazepina) y el ácido succínico es 1 :0,5 y que se obtienen co-cristales puros. Por lo tanto, las Reivindicaciones 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la Reivindicación 1, aporten nivel inventivo a los compuestos reclamados. Por lo tanto, también carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta, me permito recordar que la presente invención está dirigida a un **co-cristal** del compuesto de la Fórmula (I)



(I)

y un co-formador, en donde el co-formador es ácido succínico, donde el co-cristal es activo como antagonista del receptor 4 activado por proteasa (PAR4) y está caracterizado por al menos (3) técnicas analíticas diferentes, es decir, (a) los parámetros de celda unitaria de la estructura monocristalina, (b) un patrón PXRD, (c) espectros infrarrojos o (d) FT- espectros Raman, tal como se definen en la Reivindicación 1.

² Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. *Informa healthcare*, Second Edition.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC³. 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” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

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

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”*.

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

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

En este punto, me permito reiterar que la diferencia entre lo divulgado en D1 y la materia reclamada consiste en la naturaleza de los compuestos (forma libre vs. co-cristal). Aunque D1 describe el compuesto del Ejemplo 36 como un inhibidor de PAR4, dicho documento no divulga el compuesto del Ejemplo 36 como un co-cristal, y aún menos como un co-cristal de ácido succínico que tenga los parámetros fisicoquímicos descritos en la Reivindicación 1.

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

Además, vale la pena señalar que las enseñanzas de D1 con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables son solo divulgaciones generales que mencionan que el compuesto original se modifica al obtener sales ácidas o básicas del mismo (véase, por ejemplo, párrafo [00110] de D1). Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere que se pueda formar un co-cristal de dicho compuesto, específicamente con ácido succínico como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente solicitud, y mucho menos uno como se define estructuralmente por los parámetros de la celda unitaria, el patrón PXRD, los espectros infrarrojos y los espectros FT-Raman como se definen en la Reivindicación 1, lo cual no podría haber sido predicho razonablemente (definido desde un punto de vista científico como algo que “*se puede saber de antemano*”) por una persona medianamente versada en la materia.

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

En cuanto al efecto técnico es importante resaltar nuevamente, y contrario a la afirmación del Despacho, 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.

Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho sobre el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, específicamente, sobre los ensayos disponibles en las páginas 40 a 43, así como las Figuras 15 y 16 y las Tablas 6 y 7 Capítulo Descriptivo. Estos ensayos evalúan la disolución de los co-cristales de ácido succínico del compuesto de Fórmula (I) frente a la de la forma libre del compuesto de Fórmula (I), así como la capacidad del co-cristal para ser absorbido. Los resultados muestran que la disolución de los co-cristales de ácido succínico fue **mejor** que la forma libre, en particular los co-cristales de ácido succínico mostraron valores de media para área bajo la curva (AUC), tasa de disolución y solubilidad máxima, de 988.9, 0.584 y 6.358, respectivamente, mientras que todos los valores de forma libre estaban por debajo del límite de detección, es decir, sin señal.

Además, el co-cristal de ácido succínico exhibió una absorción sistémica medible en el modelo de perro en las dosis evaluadas (5 mg), con una biodisponibilidad entre 32% y 55% en relación con una formulación de referencia bien absorbida. En conclusión, estos ensayos muestran evidencia de una solubilidad y biodisponibilidad mejoradas del co-cristal reclamado, entonces, contrario a la opinión del Despacho, la presente invención sí tiene un efecto técnico verificado a través de ejemplos concretos.

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

D. Deducir el problema técnico a solucionar

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente”⁵ (Énfasis añadido).

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

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, 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

⁴ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 181.

⁵ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

y guía **específica** para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Como se ha mencionado ampliamente a lo largo del trámite, la persona medianamente versada en la materia no habría podido predecir los resultados obtenidos con el co-cristal reclamado al momento de presentación de esta solicitud de patente, incluso a partir de la divulgación de D1, **sin necesidad de acudir a experimentación adicional exhaustiva**. Contraria a la aparente interpretación del Despacho, no es posible predecir las implicaciones que un cristal de un compuesto específico pueda presentar, mucho menos si dicho co-cristal hipotético en realidad es posible de sintetizar, como lo sabe cualquier persona medianamente versada en la materia, no para todos los compuestos es posible desarrollar formas cristalinas diferentes a su forma amorfa, por tanto, la forma co-cristalina por su sola ya representa el esfuerzo y astucia de los inventores de obtener el co-cristal aquí reclamado con las características técnicas señaladas en la Reivindicación1.

De hecho, aunque D1 presenta la forma libre del compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ilo))oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida, dicho documento no sugiere obtener **un co-cristal** de dicho compuesto formado con ácido succínico, y como se mencionó antes, las enseñanzas de D1 con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables son solo divulgaciones generales que alejan a la persona medianamente versada en la materia del co-cristal reclamado por la presente invención.

ii) Ahora bien, las deficiencias de D1 no se subsanan con las enseñanzas de D3, este corresponde a biográfica básica que enseña la teoría general y los principios de la formación de co-cristales sin hacer referencia a compuestos específicos, es decir corresponde a una divulgación de carácter **general**. Por lo tanto, nada en D3 menciona, enseña o sugiere de manera particular e inequívoca la estructura específica del compuesto reclamado, y por tanto, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para desarrollar de forma obvia e inequívoca el co-cristal aquí reclamado.

De hecho, no resulta claro del análisis realizado por el Despacho por qué la una persona medianamente versada en la materia se habría visto motivada a buscar una solución en D3 a un problema que no es revelado en D1, especialmente cuando D3 ni siquiera está relacionado con el compuesto de interés. Es más, incluso si la persona medianamente versada en la materia hubiese considerado generar un co-cristal, no habría estado motivada a llegar a

alguna solución en particular, toda vez que el arte previo no ofrece alguna guía para seleccionar entre las innumerables posibilidades para la formación de los mismos.

En este sentido, es relevante resaltar que contrario a la afirmación del Despacho, la obtención y caracterización de formas cristalinas no corresponde a una simple experimentación rutinaria y el co-cristal del compuesto de Fórmula (I) no habría sido obvio para la persona medianamente versada en la materia, ya que como el Despacho lo debe saber, no hay nada obvio sobre las formas cristalinas en general. De hecho, 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, sigue siendo necesario recurrir a experimentación adicional exhaustiva para no sólo obtener un cristal particular, sino también para identificar sus propiedades funcionales particulares.

Además, no existe ninguna receta mágica 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 puede ser predicha, incluyendo la estabilidad de un polimorfo en actividades intermedias de agua y temperaturas altas. En este sentido, vale la pena insistir en que 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 técnica⁶.

Considerando lo anterior, es claro que la persona medianamente versada en la materia no podría predecir la existencia del co-cristal del Compuesto I, y mucho menos el co-cristal específico mencionado en la Reivindicación 1, que presenta las características analíticas

⁶ 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.

específicas. De hecho, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D3 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.

iii) Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia de la lectura de D1 y D3 no habría llegado de forma obvia y sin ambigüedades a las formas solidas reclamadas en la presente solicitud, dado que ninguno de los documentos las describe. Incluso si la persona medianamente estuviera motivada a desarrollar compuestos cristalinos, como en su momento lo estuvieron los investigadores, el co-cristal aquí reclamo era desconocido, no se había divulgado. De hecho, es bien sabido por cualquier persona medianamente versada en la materia que, al seleccionar la forma libre frente a la forma de sal, se deben responder varias preguntas: ¿Se prefiere la forma libre ácida o básica debido a consideraciones biofarmacéuticas? ¿Es más adecuada la forma de sal? ¿Es factible la preparación de formas de sal estables? Entre varias sales potenciales (como las posibles mencionadas en D1) de un candidato a fármaco particular (molécula del Ejemplo 36 en D1), ¿cuál tiene las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas más deseables?

Sumado a lo anterior, se debe tener presente que además de la evaluación de la forma química, también es necesario determinar si el compuesto (es decir, la sal formada) existe en forma cristalina o amorfa y si la forma cristalina presenta polimorfismos. También es necesario investigar si el compuesto existe en forma de hidrato o solvato y, de ser así, cómo dicha forma se ve afectada por la temperatura y la humedad y qué tan estable es una forma particular en estado sólido y en solución. La selección final de la “forma óptima” de un nuevo candidato a fármaco depende del equilibrio entre las propiedades fisicoquímicas de sus diversas formas químicas y físicas disponibles. Por lo tanto, los procesos de investigación y desarrollo para seleccionar la forma de sal óptima para un fármaco en particular dependen de muchos factores que son difíciles de predecir y, por tanto, no pueden considerarse bajo ningún punto de vista obvios o carentes de nivel inventivo.

Este aspecto es ampliamente reconocido en el campo técnico, de hecho, la imprevisibilidad se puede ilustrar con la historia de polimorfos particulares de clorhidrato de ranitidina y clorhidrato 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 3⁷.

⁷ *Ibidem*. Sección 16.4.

En vista de lo anterior, me permito insistir en que, a pesar de que la persona medianamente versada en la materia conozca los métodos de investigación y tenga el objetivo de identificar dichos cristales durante el curso del desarrollo investigativo, muchos factores no llevaron a los inventores de D1 a identificar los cristales reclamados. La existencia de este co-cristal y su utilidad eran impredecibles, y no se deriva de D1 individualmente o en combinación con D3 o el documento citado a pie de página. Los esfuerzos inventivos de los inventores fueron necesarios para identificar el co-cristal reclamado que no existía previamente a pesar de la existencia de planes generales de investigación como se describe en D3.

iv) Asimismo, como es bien sabido por cualquier persona medianamente versada en la materia, una nueva sal de un fármaco puede influir en una variedad de propiedades importantes, por ejemplo, la solubilidad y la velocidad de disolución, la estabilidad química, la compatibilidad con excipientes o las actividades biológicas. De hecho, hay muchos ejemplos en los que la formación de una sal no conduce necesariamente a un aumento de la solubilidad o la biodisponibilidad. Sin embargo, en este caso, los resultados de las pruebas de disolución mostraron que el perfil de disolución tanto del co-cristal de ácido succínico era mejor que la forma libre (véase Tabla 6 y Figura 15 del capítulo Descriptivo).

Además, la formación de un co-cristal puede influir significativamente en la farmacocinética de un fármaco candidato, especialmente en los procesos de absorción o transferencia de membrana. En consecuencia, la evolución temporal de sus efectos farmacodinámicos y toxicológicos puede sufrir modificaciones o modulaciones. Por este motivo, las autoridades reguladoras tratan las nuevas sales o sus polimorfos de un fármaco registrado como una nueva entidad química, lo que requiere en esencia la cumplimentación de un nuevo expediente de solicitud de fármaco. De hecho, el co-cristal de ácido succínico exhibe una absorción sistémica medible en el modelo canino a dosis relevantes. La biodisponibilidad varió del 32 al 55% en relación con una formulación de referencia bien absorbida. La variabilidad farmacocinética (% CV) del co-cristal fue alta, principalmente debido a que en el modelo de perro se encontraron niveles sanguíneos muy bajos/indetectables (véase Tabla 7 y Figura 16 del Capítulo Descriptivo).

v) Considerando todo lo anterior, me permito llamar la atención del Despacho sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual indica que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando

presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁸. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁹ (énfasis fuera del texto).

En este caso, como se ha demostrado ampliamente, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 o D3 individualmente o en combinación, no podría llegar a **la estructura específica de los co-cristales** reivindicados de forma obvia y evidente, ni mucho menos tendría una expectativa razonable de sus efectos fisicoquímicos, es decir, **solubilidad y biodisponibilidad mejoradas** como se muestran en las Figuras 15 y 16 y en las Tablas 6 y 7.

vi) Adicionalmente, vale la pena destacar que la Guía de la SIC establece lo siguiente en lo referido al nivel inventivo de los polimorfos:

“Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo”.¹⁰

En el presente caso, el co-cristal reclamado supera la prueba de problema-solución para formas cristalinas descritas en la Guía de la SIC, ya que no puede desarrollarse de manera evidente a partir de D1 en combinación con D3, que ni siquiera revelan un perfil de solubilidad o desempeño *in vivo* del compuesto del Ejemplo 36. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia que encontrara alguna motivación en D1 y/o D3 para

⁸Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

⁹ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

¹⁰ *Ibidem*, Sección 3.4.7

llegar al co-cristal aquí reclamado se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos.

vii) Además, vale la pena destacar que, según el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas dispersas del estado de la técnica pueda hacerse, sino también que **exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos**¹¹. Así, el análisis del nivel inventivo no se basa únicamente en encontrar meras invitaciones en el estado de la técnica para ensayar modificaciones arbitrarias y aleatorias (como argumentó el Despacho en el presente caso), sino en identificar enseñanzas específicas en tales documentos que brinden una orientación particular sobre las modificaciones necesarias para llegar inequívocamente a la invención sin ninguna duda o ambigüedad. No obstante, en este caso, ni D1 ni D3 proporcionan tales enseñanzas particulares que llevarían al experto en la materia al co-cristal reivindicado.

viii) Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si los compuestos o cualquier otro tipo de invenciones son “*mejores*” que el arte previo o si tienen efectos mejorados, como al parecer está siendo la interpretación del Despacho al requerir explícitamente datos comparativos, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. De hecho, el MAP establece que el trabajo del examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo¹², lo que no ha ocurrido en este caso, como se ha tratado de demostrar a lo largo de todo el trámite. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “**versión mejorada**”.

ix) Finalmente, tal como lo señalan la Guía de la SIC y el MAP y en virtud de la respuesta presentada por el Solicitante frente a la objeción por nivel inventivo a la luz de D1 y D2 elevada por el Despacho en el primer examen de fondo, vale la pena considerar los indicios de la existencia de nivel inventivo. En particular, la sección 5.7.4.5 de la Guía de la SIC establece que se considera que hay nivel inventivo cuando hay “**Necesidad de más de dos documentos para examinar nivel inventivo.**” (énfasis y subrayado fuera del texto), lo que ha ocurrido en el presente caso, en donde para evaluar un alcance aún más restringido de

¹¹ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4 Ejemplo – Método problema – solución, problema técnico

¹² Manual Andino de Patentes (2022). Sección 11.3

la misma materia analizada originalmente, el Despacho ha acudido a la búsqueda de dos documentos adicionales (el documento D3 y el documento citado a pie de página) utilizando a lo largo del trámite un total de (4) documentos para tratar de afectar el nivel inventivo de la materia reclamada en la presente solicitud. Salta a la vista que los documentos adicionales, al ser documentos de divulgaciones generales, no le permitirían al Despacho demostrar una inexistencia de nivel inventivo.

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

3. En este punto, y sólo a título ilustrativo, deseo destacar que, a la fecha, las oficinas de patentes de Europa, Hong Kong, Japón, México y Rusia han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud.

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

4. Finalmente, 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