

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

Señores  
**PULMOCIDE LIMITED**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “POLIMORFOS DEL COMPUESTO ANTIFÚNGICO DE TRIAZOL PC945”

**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/GB2020/053107

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 04 de diciembre de 2020.

**PRIORIDAD:** 06 de diciembre de 2019, GB (REINO UNIDO), 1917867.2.

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

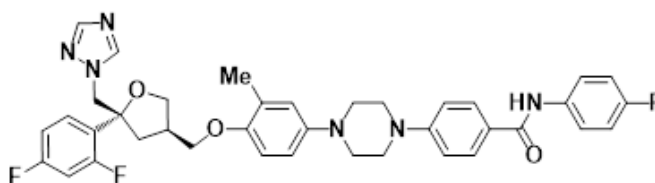
### 1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 20 de marzo de 2025 bajo el número NC2022/0007808, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta Oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

### 2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar una forma cristalina del Compuesto I que presente estabilidad física y química adecuada, así como otras propiedades relevantes para su administración tópica al pulmón. Entre dichas propiedades se incluyen la susceptibilidad a la micronización, la capacidad de formularse como una suspensión acuosa de fácil dispersión, además de lograr una biodisponibilidad adecuada y propiedades farmacocinéticas aceptables.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea la forma cristalina polimórfica 1 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 y composiciones que lo comprenden.



Compuesto I

### 3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 20 de marzo de 2025.

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

#### 4. De la solicitud de patente

##### 4.1. Título

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

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “FORMA CRISTALINA POLIMÓRFICA 1 DEL COMPUESTO 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)METIL)-5-(2,4-DIFLUOROFENIL)TETRAHIDROFURAN-3-IL)METOXI)-3-METIL FENIL)PIPERAZIN-1-IL)-N-(4-FLUOROFENIL)BENZAMIDA (PC945), Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE, CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA”.

##### 4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Esta Oficina informa que,

La reivindicación 3 no es concisa porque las definiciones de “*diluyente*” y “*vehículo farmacéuticamente aceptable*”, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga sustento en la descripción.

La reivindicación 3 no es clara porque no define las proporciones de los componentes que intervienen en la composición. Se le recuerda al solicitante que las composiciones se definen por sus componentes específicos que son las características esenciales de la invención y por las proporciones en que éstos intervienen en la misma. Se sugiere definir las proporciones de dichos componentes.

Las reivindicaciones 4 y 5 emplean la expresión “*al menos*”, que es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica por lo cual, se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

#### 5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a dos grupos inventivos diferentes.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

**Grupo inventivo 1:** Un compuesto de la Fórmula (I), en una forma cristalina en la que la forma cristalina es la **Forma Polimórfica 1**, (Reivindicación 1 – Parcialmente Reivindicaciones 3 a 8)

**Grupo inventivo 2:** Un compuesto de la Fórmula (I), en una forma cristalina en la que la forma cristalina es la **Forma Polimórfica 2**, (Reivindicación 2 – Parcialmente Reivindicaciones 3 a 8)

De acuerdo con lo anterior, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de diciembre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

| Ítem | Documento      | Título                               | Fecha de publicación |
|------|----------------|--------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2016087878A1 | “ANTIMYCOTIC COMPOUND”               | 9 de junio de 2016   |
| D3   | US2011065722A1 | “A CRYSTALLINE FORM OF POSACONAZOLE” | 17 de marzo de 2011  |

D1<sup>1</sup> divulga el compuesto 4-(4-(4-(((3,5)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil) benzamida con actividad antifúngica (Rev. 1).

D3<sup>2</sup> divulga la forma cristalina IV de posaconazol y composiciones farmacéuticas que la contienen. Dicha composición farmacéutica puede utilizarse para tratar o prevenir infecciones fúngicas (resumen).

## 7. Examen de Patentabilidad

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

1 <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/052006914/publication/WO2016087878A1?q=WO2016087878A1>  
2 <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039951578/publication/US2011065722A1?q=US2011065722A1>



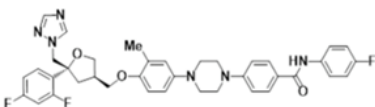
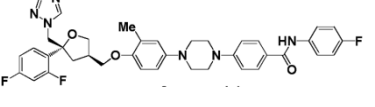
Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

Grupo inventivo 1

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0007808 de 20 marzo de 2025) refiere a: “Un compuesto de la fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS<br>ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | D3                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>Un compuesto de la fórmula</div> <div></div> <div>que es 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</div>                                                    | <div>Compuesto de fórmula</div> <div></div> <div>4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluoro fenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4- fluorofenil) benzamida</div> <div>Rev. 1</div> | <div>Compuesto antifúngico de fórmula (I)</div> <div>Posaconazol</div> <div>Pág. 1, [0002]</div>                                                                                   |
| <div>En una forma cristalina que es la Forma polimórfica 1 que tiene:</div> <div>a) 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 (± 0,2) medido utilizando radiación Cu Kα</div> <div>b) dimensiones de celda unitaria de 16.80 Å, 23.58 Å y 25.58 Å, y ángulos α, β y γ de 90°.</div> | <div>Describe todas las formas polimórficas del compuesto</div> <div>Pág. 8 línea 1</div> <div>-</div> <div>-</div>                                                                                                                                                                                                        | <div>Forma cristalina que es la Forma cristalina IV de posaconazol</div> <div>Caracterizado mediante</div> <div>DRXP<br/>IR<br/>TGA y DSC</div> <div>Pág. 2, [0033] a [0038]</div> |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en 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 (Rev. 1, 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 (pág. 12 línea 20).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar una Forma Polimórfica 1 caracterizada por (a) 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 (± 0,2) medido utilizando radiación Cu Kα; y (b) dimensiones de celda unitaria de 16,80 Å, 23,58 Å y 25,58 Å, y ángulos α, β y γ de 90°.

El efecto que se logra al especificar que el Compuesto (I) corresponde a la Forma Polimórfica 1 y realizar su caracterización correspondiente, consiste en que dicha forma conserva su integridad cristalina al ser sometida a micronización y se reduce a un polvo con la distribución de tamaño de partícula (respirable) requerida, en contraste con la



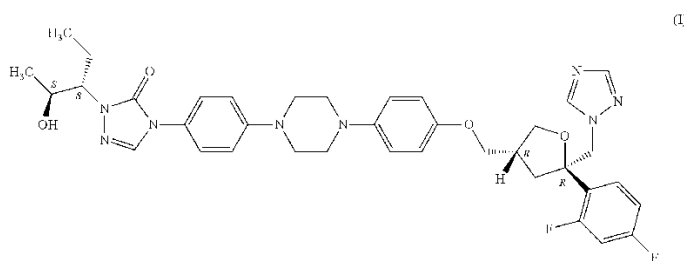
Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

Forma 3 descrita en D1, de acuerdo con el anexo presentado bajo el radicado No. NC2022/0007808 de 20 de marzo de 2025.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener una forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) que presente estabilidad, por ejemplo, frente a un proceso de micronización?

Sin embargo, la obtención de formas polimórficas que sean más estables, faciliten un mejor procesamiento farmacéutico y presenten mejores propiedades de disolución y una biodisponibilidad mejorada (pág. 1, [0008]) ya está divulgado en D3. Este documento describe un compuesto de fórmula (I), comúnmente conocido como posaconazol, y su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas (pág. 1, [0003]).



D3 enseña la Forma cristalina IV de posaconazol, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos 2-theta de  $3,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $6,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  y  $25,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  (Rev. 1). Asimismo, D3 enseña que la forma cristalina IV exhibe una estabilidad mejorada al utilizarse en composiciones farmacéuticas, tales como suspensiones o dispersiones acuosas, por ejemplo, para administración oral. Además, esta forma cristalina es adecuada para la producción y manipulación a granel, presenta la solubilidad en agua necesaria para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas, y ofrece una mejor velocidad y un mayor grado de absorción debido a su solubilidad, factores que inciden positivamente en la biodisponibilidad, particularmente en combinación con su pequeño tamaño de partícula y gran superficie específica (pág. 4, [0068]). En virtud de este conocimiento, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), ya conocido en D1, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma sólida alternativa con diferentes propiedades fisicoquímicas. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 1 también se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre las formas cristalinas reveladas en D3 en el compuesto conocido en D1, junto con modificaciones rutinarias en la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Se resalta que, D1 divulga una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención en combinación con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables (pág. 8, líneas 9 a 11).

Por su parte, D3 divulga una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina IV y puede formularse sola o junto con al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable (pág. 5, [0080]).

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

En consecuencia, la composición reclamada en la reivindicación 3 tampoco tiene nivel inventivo porque, una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, se puede derivar de manera obvia bajo las anterioridades D1 y D3 (D1: pág. 8, líneas 9 a 11 – D3: pág. 5, [0080]), y porque no hay evidencia del efecto otorgado por la composición reclamada.

Además, D1 divulga que las composiciones también son preparadas como suspensiones en medios acuosos que comprenden agua y uno o más excipientes seleccionados de reguladores de pH, agentes ajustadores de la tonicidad, reguladores de la viscosidad y surfactantes (pág. 9, líneas 1 a 5).

Adicionalmente, D3 menciona que la forma cristalina IV de posaconazol puede administrarse por cualquier vía adecuada. Usualmente, la composición farmacéutica se formula para administración oral, parenteral, entre otras, incluyendo presentaciones en forma de suspensión (pág. 5, [0081]-[0082]). En una realización preferida, la composición farmacéutica se presenta como una suspensión o dispersión acuosa que comprende la forma cristalina IV de posaconazol y un tensioactivo no iónico, junto con, al menos un espesante en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, como agua purificada (pág. 6, [0094]).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 4 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

**8. Conclusión**

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

| Ítem | Documento      | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|----------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2016087878   | 1, 3 a 8                   | Nivel inventivo      |
| D3   | US2011065722A1 | 1, 3 a 8                   | Nivel inventivo      |

**9. Respuesta a los argumentos del solicitante**

**Argumentos respecto a modificaciones realizada al capítulo reivindicatorio.**

El solicitante argumenta:  
*“(…) 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: 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 $\alpha$ ” lo que encuentra soporte en las páginas 20 y 21 del Capítulo Descriptivo;  
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;*



Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

se incluye la frase “medido utilizando radiación Cu K $\alpha$ ” lo que encuentra soporte en las páginas 20 y 21 del Capítulo Descriptivo;  
en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 5):  
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. (...)”

Esta Oficina señala que acepta las modificaciones radicadas bajo No. NC2022/0007808 de 20 marzo de 2025, por cumplir con los requisitos legales establecidos en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

### Argumentos respecto a unidad de invención

El solicitante argumenta que:

“(…) 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)tetrahidrofuran-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<sup>1</sup>.

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 comunes<sup>2</sup>. 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”<sup>3</sup> (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

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

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.”

Esta Oficina aclara que la unidad de invención se reconoce únicamente cuando las características distintivas nuevas e inventivas de los polimorfos son comunes a todos los polimorfos reivindicados. En este sentido, la característica nueva e inventiva radica en las formas cristalinas y no simplemente en la identidad química del compuesto. Dado que en el presente caso no se identifican características estructurales nuevas e inventivas comunes a todas las formas reivindicadas, no se configura un concepto inventivo común que justifique la unidad de invención. Adicionalmente, se señala que, a diferencia de lo afirmado por el solicitante, la presente solicitud no cumple con los requisitos de nivel inventivo, motivo por el cual las distintas modalidades reivindicadas no se encuentran ligadas por un concepto inventivo común. En consecuencia, se mantiene la objeción de falta de unidad de invención previamente planteada.

#### Argumentos respecto a reivindicaciones relativas a un uso

El solicitante argumenta que:

*“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.”*

Esta Oficina aclara que, dado que se eliminaron las reivindicaciones dirigidas a un uso, la objeción queda superada.

#### Argumentos respecto a claridad

El solicitante argumenta que:

“(…) 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.

Esta Oficina aclara que las objeciones trasladadas en el Oficio No. 19587 de 07 de noviembre de 2024 fueron, en su mayoría, superadas, dado que se eliminaron los términos no limitativos y las referencias a figuras. Además, se sustituyó “Lipoid S100” por “fosfatidilcolina” y se precisó el “agente de ajuste de la tonicidad cargado” como cloruro de sodio, superándose así todas las objeciones señaladas.

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

El solicitante argumenta:

*“(…) 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. (…)”*

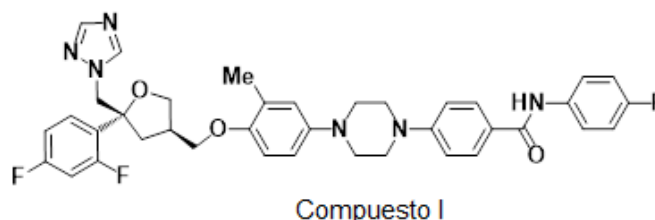
Esta Oficina aclara que, si bien es cierto, el término “al menos” es reconocido en el campo, tampoco es menos cierto, que dicho término se considera impreciso y no permite distinguir la invención de estado de la técnica. Si bien, hay un rango implícito, se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras y concisas por sí mismas, además, no deben de tener términos ambiguos que lleve a la confusión o la interpretación errónea de la invención. De igual manera, se mantiene la objeción sobre el empleo de los términos no concisos “*diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable*”. Si bien dichos términos son conocidos por un experto en la materia, su definición abarca múltiples posibilidades que la solicitud no ha considerado, lo que implica que no representan una generalización razonable conforme a lo demostrado en la solicitud. En consecuencia, estas objeciones se mantienen, como se evidencia en el numeral 4.2 del presente Oficio.

#### Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante argumenta que:

*“(…) 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 (...). 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*

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

*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.**

*(...) 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 pobremente 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: (...)”*

En primer lugar, se resalta que en el Oficio No. 19587 de 7 de noviembre de 2024, así como en el presente Oficio, el análisis de patentabilidad se realizó para el primer grupo inventivo, es decir, el Polimorfo 1 del compuesto 1. En consecuencia, solo se tiene en cuenta lo relacionado con dicha forma.

Por otro lado, D1 describe claramente el Compuesto 1 reclamado y menciona que dicho compuesto puede obtenerse como polimorfos del mismo (Rev. 1, pág. 8 línea 1). Esta divulgación proporciona una motivación clara para que un experto en la materia, en busca de un compuesto con mejores propiedades, realizara un cribado de polimorfos del compuesto divulgado en D1. Además, dado el conocimiento general en la técnica sobre la posibilidad de obtener polimorfos cristalinos a partir de formas amorfas, dicho experto habría considerado de manera rutinaria la cristalización del Compuesto 1 con el objetivo de mejorar sus propiedades. Por lo tanto, se mantiene la falta de nivel inventivo.

Continúa el solicitante y manifiesta que:

*“(...) 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*

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

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 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

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

*animales mediante administración inhalada, lo que subraya el hecho de que se habían alcanzado parámetros físicos aceptables.”*

En atención a lo anterior, esta Oficina toma en consideración los ensayos presentados por el solicitante y acepta los resultados incluidos en el anexo radicado bajo el No. NC2022/0007808 de 20 de marzo de 2025. En efecto, se concede razón al solicitante en cuanto al efecto técnico observado con la Forma Polimórfica 1 del Compuesto (I), en el sentido de que dicha forma conserva su integridad cristalina al ser sometida a procesos de micronización, permitiendo su reducción a un polvo con una distribución de tamaño de partícula adecuada para administración inhalatoria, en contraste con la Forma 3 descrita en D1.

No obstante, dicho efecto no puede considerarse sorprendente frente a lo divulgado en D3, el cual enseña la Forma Cristalina IV del Compuesto (I), caracterizada por presentar una estabilidad mejorada cuando se utiliza en composiciones farmacéuticas tales como suspensiones o dispersiones acuosas, por ejemplo, para administración oral. Además, esta forma cristalina es adecuada para la producción y manipulación a granel, presenta la solubilidad en agua necesaria para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas, y ofrece una mejor velocidad y un mayor grado de absorción debido a su solubilidad, factores que inciden positivamente en la biodisponibilidad, particularmente en combinación con su pequeño tamaño de partícula y gran superficie específica (pág. 4, [0068]). Por tanto, el efecto técnico alegado por el solicitante respecto de la estabilidad estructural frente a procesos de micronización y su aplicabilidad en formulaciones inhalables resulta previsible a la luz de las enseñanzas de D3.

El solicitante argumenta que:

***“D. Deducir el problema técnico a solucionar.***

*“(…) 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.***

*“(…) 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*

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

*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.  
(...)”*

Esta Oficina aclara que, D2 se empleó para realizar el examen de patentabilidad en el Oficio No. 19587 de 7 de noviembre de 2024. Tras la modificación del capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2022/0007808 de 20 de marzo de 2025), y los argumentos del solicitante, para el actual examen de patentabilidad no se emplea dicho documento.

No obstante, se mantiene la objeción de falta de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas combinadas de D1 y D3, dado que ambos documentos pertenecen al mismo campo técnico y describen compuestos con actividad antifúngica, conforme a lo expuesto en el numeral 7.1 del presente Oficio.

El solicitante argumenta que:

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

*Para dar soporte a lo anterior, me permito llamar la atención del Despacho sobre los polimorfos de hidrocloreto de ranitidina e hidrocloreto de paroxetina, los cuales fueron desarrollados durante el proceso de escalado en una planta piloto, en donde dichas formas cristalinas fueron producidas de forma inesperada y accidental. Otro ejemplo es el caso de la atorvastatina de calcio, que tiene una forma cristalina que proporciona propiedades considerablemente mejoradas, la cual fue creada durante estudios clínicos de Fase 3.7 Incluso D2 menciona otros ejemplos que muestran intentos fallidos para reproducir productos de cristalización previamente reportados, tales como paracetamol, xilitol, ácido 3-aminobenzenosulfónico, entre otros (véanse páginas 19 a 21 de D2). De hecho, D2 también menciona que un método computacional para predecir todos los polimorfos de una molécula farmacéutica determinada solamente sería confiable si incorporara todos los factores que afectan cuáles polimorfos se pueden encontrar, pero dada la diversidad de métodos que pueden generar nuevos polimorfos y la desaparición debido a cambios en los perfiles de impurezas, modelar todos los factores relevantes es casi imposible.*

*En vista de lo anterior, me permito resaltar que, a pesar de que la persona medianamente versada en la materia conozca los métodos de investigación y tenga el objetivo de identificar dichos cristales durante el curso del desarrollo investigativo, muchos factores no llevaron a los inventores de D1 a identificar los cristales reclamados. **La existencia de 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*

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

*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.”*

Esta Oficina aclara que, si bien es cierto que la cristalización de nuevos polimorfos puede implicar cierto grado de complejidad experimental y que la predicción exacta de su estructura o comportamiento fisicoquímico puede ser limitada, esta circunstancia no implica per se que su obtención sea inventiva. Se reitera que, D1 ya describe una forma sólida del compuesto (I), que puede presentarse como distintos polimorfos, y en combinación con D3, que enseña formas cristalinas de compuestos antifúngicos con propiedades adecuadas para su procesamiento, incluyendo estabilidad, comportamiento frente a la micronización y biodisponibilidad, se desprende una motivación técnica clara para el versado en la materia a fin de buscar otras formas sólidas del compuesto de D1 que resulten aptas para su formulación. D3 incluso enseña que a partir de una forma cristalina se pueden mejorar propiedades como la estabilidad, la solubilidad en agua y el comportamiento frente a la micronización, lo cual sugiere directamente que otras formas cristalinas con propiedades similares serían previsibles y deseables. En este contexto, el hecho de que ciertas formas cristalinas como la Forma 1 presente propiedades fisicoquímicas superiores (por ejemplo, estabilidad al ser micronizadas) no resulta sorprendente ni impredecible, en la medida en que dichas propiedades son precisamente aquellas que el experto persigue al realizar dicha investigación sistemática.

La mención a ejemplos como los casos de ranitidina, paroxetina o atorvastatina no modifica esta conclusión, dado que se trata de situaciones particulares en las que ciertas formas cristalinas fueron identificadas en etapas avanzadas de desarrollo, pero ello no implica que su obtención haya sido resultado de una actividad inventiva en sentido estricto, sino del uso sistemático de herramientas disponibles para el cribado de polimorfos. La aparición accidental de formas sólidas durante el escalado tampoco constituye evidencia de imprevisibilidad técnica, sino un fenómeno común en el desarrollo de productos farmacéuticos.

*El solicitante argumenta que:*

*“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*

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

*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 problema**”<sup>8</sup> (énfasis fuera del texto).*

*(...)*

*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 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.”*

Si bien es cierto que D1 y D3 no describen de forma explícita la Formas Polimórfica 1 del compuesto (I), ello no resulta necesario para que la invención carezca de nivel inventivo. En efecto, según el enfoque problema-solución citado por el propio solicitante, lo relevante no es si las formas reclamadas están descritas literalmente, sino si resultan obvias a partir del estado de la técnica para una persona versada en la materia con base en el conocimiento general y la motivación técnica disponible.

En este caso, D1 ya divulga el compuesto (I) como tal, y enseña que puede existir en forma sólida y obtenerse polimorfos del mismo. D3, por su parte, proporciona una motivación técnica clara y concreta para buscar formas cristalinas estables y procesables, haciendo énfasis en propiedades como la estabilidad frente a la micronización, la adecuada solubilidad y la aptitud para formulaciones orales o inhaladas. D3 incluso resalta que dichas propiedades pueden mejorarse significativamente mediante el uso de formas polimórficas apropiadas, lo cual sugiere de forma directa y no ambigua que la exploración de polimorfos es una estrategia lógica y rutinaria para optimizar productos farmacéuticos.

Por lo tanto, y contrariamente a lo afirmado por el solicitante, la persona versada en la materia, motivada por la enseñanza de D1 y D3, y siguiendo las prácticas estándar de investigación de formas sólidas, habría llegado de manera evidente a formas cristalinas alternativas del compuesto (I) con propiedades similares a la de la Formas 1, que no pueden considerarse imprevisibles ni producto de nivel inventivo, sino del desarrollo sistemático y técnico ya anticipado por el estado de la técnica.

Finaliza el solicitante y argumenta que:

*“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*

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

*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.”*

Se reitera una vez más que, D1 ya divulga el compuesto (I), y D3 enseña explícitamente que la obtención de formas cristalinas es una herramienta útil y habitual para mejorar propiedades relevantes en el desarrollo de medicamentos, como la estabilidad frente a la micronización, la buena dispersabilidad y la biodisponibilidad. El versado en la materia, motivado por estos objetivos, se habría sentido motivado a aplicar metodologías estándar de cribado cristalino para identificar formas sólidas alternativas del compuesto (I), sin que esto implique nivel inventivo en sentido estricto.

El argumento del solicitante, centrado en la *imprevisibilidad absoluta* de las formas cristalinas que puede adoptar un compuesto determinado, exagera un aspecto que, si bien es teóricamente cierto a nivel molecular, no invalida el hecho de que la práctica de buscar y caracterizar polimorfos es una actividad sistemática, rutinaria y ampliamente establecida en el campo farmacéutico. De hecho, como también lo admite D3, las técnicas para generar y seleccionar formas cristalinas se encuentran al alcance del experto y son empleadas precisamente para identificar formas que presenten propiedades deseables desde el punto de vista farmacológico. El hecho de que no pueda preverse la estructura exacta del cristal no significa que su obtención y caracterización constituya un acto inventivo.

En consecuencia, el argumento del solicitante no logra desvirtuar la conclusión de falta de nivel inventivo, pues no basta con afirmar que el resultado no era predecible en términos absolutos; lo relevante es que la combinación de D1 y D3 motivaba clara y técnicamente al versado en la materia a realizar la investigación que condujo mediante técnicas conocidas y con expectativas razonables de éxito a la obtención de formas cristalinas funcionales del compuesto (I), como las que se reclaman. En consecuencia, la presente solicitud carece de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

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

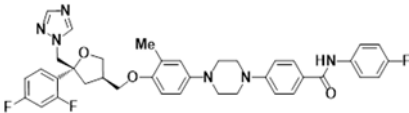


Sandra Isabel Calderon Rodriguez  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 6381 de 30 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|--|
| Solicitud No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                       | Examen de patentabilidad                        |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| NC2022/0007808                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                       | 1°                                              |                                        | 2°                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | X                                     | 3°                                     |                                               | Revoca              |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       | Fecha solicitud internacional:                  |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| PCT/GB2020/053107                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                       | 04 de diciembre de 2020                         |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        | Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                        | Presentación                                  |                     |  |
| 06/12/2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Solicitante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| PULMOCIDE LIMITED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Art. 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                     | Art. 15                                         | -                                      | Art. 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                                     | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |                                               | 2 parcial/<br>3 a 8 |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                       |                                                 |                                        | 1, 3 a 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |                                                 |                                        | PC954, OPELCONAZOLE, POLYMORPH, CRYSTAL, FORMS<br>PULMOCIDE LIMITED<br>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                 |                                        | CIP:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | C07D 405/06, A61K 31/4196, A61P 31/10 |                                        |                                               |                     |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                       |                                                 |                                        | CPC:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                        | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |                     |  |
| SIPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                     | -                                               | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                                        | -                                             |                     |  |
| ISA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | WO2016087878                                                          | 09/06/2016                                      | 1, 3 a 8                               | Reiv. 1 pag 8 a 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                        | Y                                             |                     |  |
| STNext                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | US2011065722A1                                                        | 17/03/2011                                      | 1, 3 a 8                               | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                                        | Y                                             |                     |  |
| ORBIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO2016185225A1                                                        | 24/11/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                                        | A                                             |                     |  |
| PATBASE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | US2013281446A1                                                        | 25/04/2013                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                                        | A                                             |                     |  |
| Brittain HG. Polymorphism in pharmaceutical solids. Drugs and the pharmaceutical sciences. 1999;95:183-226.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.</p> <p>“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.</p> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> |                                                                       |                                                 |                                        | <p>“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> |                                       |                                        |                                               |                     |  |
| Fecha del reporte de búsqueda: (30/04/2025)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                        |                                               |                     |  |

