

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0000117

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMAS POLIMÓRFICAS DE (R)-4-(1-((3-(DIFLUOROMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)SULFONIL)-1-FLUOROETIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDINA -1-CARBOXAMIDA”

Solicitante: MYOKARDIA, INC

Nuestra Ref.: P2021/000322

RESPUESTA AL OFICIO No. 192,
NOTIFICADO EL 09 DE ENERO DE 2025
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado originalmente el 12 de enero de 2022. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 33, 36, 43, 44, 49, 52, 58, 61 a 64, 69 a 72, 74 a 93 y 101 a 121;
- se incluye la nueva Reivindicación 17, que encuentra soporte en el párrafo [0103] del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 34, y se ajusta para incluir la caracterización del patrón de difracción de rayos X en polvo, los

- endotermas mayores y las dimensiones de celda unitaria de acuerdo con las antiguas Reivindicaciones 36, 50, 51 y 54;
- la nueva Reivindicación 12 corresponde a la antigua Reivindicación 48, se elimina la expresión “*inicio de la fusión de aproximadamente 170°C*”, y se caracteriza el termograma DSC del polimorfo, lo que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 50 y 51;
 - las nuevas Reivindicaciones 13 y 14 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 50 y 51, y se reemplaza “*segunda endoterminia*” y “*segundo punto de fusión*” por “*endoterminia mayor*” a fin de proporcionar mayor claridad a la materia reclamada. Además, en la Reivindicación 13 se elimina la expresión “*aproximadamente*”;
 - las nuevas Reivindicaciones 18 a 21, que corresponden a las antiguas Reivindicaciones 55 a 57 y 59, se modifican para reclamar composiciones farmacéuticas, y hacerlas dependientes de la Reivindicación 17;
 - se elimina la expresión “*sustancialmente*” de las nuevas Reivindicaciones 18 a 20,
 - en las Reivindicaciones 18, 21 y 22 se reemplaza “*otras formas*” por “*otras formas polimórficas*” para dar mayor claridad a la materia reclamada;
 - en las Reivindicaciones 23 a 26, que corresponden a las antiguas Reivindicaciones 65 a 68, se definen los diluyentes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes, respectivamente, de acuerdo con las antiguas Reivindicaciones 69 a 72;
 - la nueva Reivindicación 27, que corresponde a la antigua Reivindicación 73, se hace dependiente de las Reivindicaciones 1 a 16;
 - se modifica el preámbulo de las nuevas Reivindicaciones 28 a 34, que encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 94 a 100, para referirse a un proceso;
 - se modifica la numeración y dependencias de acuerdo con los anteriores cambios.

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

2. a- El Despacho señala que la presente invención carece de unidad de invención *a posteriori*, pues el concepto inventivo común que corresponde al compuesto de Fórmula I, ya se encuentra divulgado en la patente WO2016/118774 (D1). Por otro lado, el Despacho identifica (2) grupos inventivos a saber:

- **Grupo inventivo I:** Forma A, producto, composición y proceso que la comprende (Reivindicaciones 1 a 33, 65 a 73, 93, 101, 102, y 105 a 112).
- **Grupo inventivo 2:** Forma B, producto, composición y proceso que la comprende (Reivindicaciones 34 a 54, 55 a 64, 94, 100, 103, 104, y 113 a 121).

El Despacho sugiere limitar la invención a un solo grupo inventivo y presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias.

b- En relación con la supuesta falta de unidad de invención, me permito nuevamente llamar la atención sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la presente solicitud se ha limitado al grupo inventivo II identificado por el Despacho. Así, me permito señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) la unidad de la invención debe reconocerse cuando las reivindicaciones comparten una actividad común y características estructurales comunes¹, 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*”² (énfasis fuera del texto). Lo que ocurre en el presente caso donde los polimorfos del compuesto 1 corresponden a polimorfos del mismo compuesto, y **comparten estructuras similares como se ve en su caracterización fisicoquímica.**

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superada la objeción de unidad de invención, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de unidad de invención establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486, y a la luz del MAP, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 74 a 92 reclaman métodos de tratamiento no patentables.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto,

¹ Comunidad Andina de Naciones – Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 9.1

² Ibidem, Sección 9.5.5

particularmente la eliminación de las Reivindicaciones 74 a 92. Por tanto, considero completamente superada la objeción relacionada.

4- a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, y presentan el mismo alcance. El Despacho solicita presentar un Capítulo Reivindicatorio conciso de acuerdo con la materia que se encuentra enteramente sustentada en la descripción. El Despacho sugiere presentar primero las reivindicaciones de producto, posteriormente las de composición y por último las de proceso;
- las Reivindicaciones 1 a 33, 55 a 57, y 101 a 102 no son claras, pues no caracterizan la composición por sus componentes y proporciones;
- las Reivindicaciones 1 a 73, 93 a 121 no son claras, pues contienen elementos esenciales de la invención, los cuales deberían estar en la Reivindicación independiente. Además, el Despacho señala que las reivindicaciones que mencionen formas cristalinas deben ser caracterizadas por sus parámetros fisicoquímicos, tales como el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, o por los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) y los datos del método DSC;
- las Reivindicaciones 9, 10, 17, 43, 44 y 52 hacen referencia a las Figuras;
- los términos “*sustancialmente*”, “*etc*”, “*ciertos*”, y “*aproximadamente*” en las Reivindicaciones 3, 15, 20 a 22, 36, 48, 50, 55 a 57, 70, 71, 118 y 119 son imprecisos, y no permiten limitar el alcance de la invención;
- las Reivindicaciones 65 a 68, 113, 114, 115, 116 no son concisas y carecen de soporte porque presentan términos generales tales como “*diluyentes*”, “*desintegrantes*”, “*aglutinantes*”, “*lubricantes*” los cuales, aunque corresponden a términos conocidos, abarcan una extensa gama de posibilidades, que no encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo;
- la expresión “*ej.*” en las Reivindicaciones 71 y 119, no permite limitar el alcance de la Reivindicación;
- las Reivindicaciones 71 y 119 hacen referencia a la marca registrada Veegum®, que no define el producto, porque sus características técnicas pueden cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo

nombre. El Despacho sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión y eliminar la referencia a la marca registrada;

- las Reivindicaciones 93 a 100 se refieren a polimorfos, pero los definen mediante su proceso de fabricación, lo cual no es aceptable en este caso;
- las Reivindicaciones 21 y 29 a 32 no son claras puesto que se refieren a la forma D del compuesto, pero dicha forma no ha sido caracterizada a lo largo de las reivindicaciones.

b- i) En respuesta a estas objeciones, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, conforme a lo mencionado previamente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 74 a 93, por lo cual considero superadas las objeciones frente a materia no patentable. Asimismo, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 33, 36, 43, 44, 49, 52, 58, 61 a 64, 69 a 72, y 101 a 121, por lo que considero superada cualquier objeción frente a las mismas.

ii) Por otra parte, me permito señalar que, con el propósito de facilitar el trámite, el término “*sustancialmente*”, fue eliminado de las nuevas Reivindicaciones 18 a 20 (antiguas Reivindicaciones 55 a 57), de forma que ahora establecen que ninguna cantidad de las respectivas formas polimórficas de I-491 está presente en las composiciones reclamadas. De manera similar, el término “*aproximadamente*” fue eliminado de la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 50), por lo cual considero superadas las objeciones respecto a dichos terminos.

iii) En cuanto a las nuevas Reivindicaciones 23 a 26, (antiguas Reivindicaciones 65 a 68), y como mencione en el primer punto del presente memorial, se definieron los “*diluyentes*”, “*desintegrantes*”, “*aglutinantes*”, y “*lubricantes*” de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 69 a 72. De este modo, el alcance reclamado está claramente delimitado y resulta completamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito respetuosamente señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, lo que se demostrara en el presente memorial. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así

poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a una persona medianamente versada en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender que tal expresión es alusiva a ciertas modalidades de la invención.

iv) Adicionalmente, llamo la atención sobre las modificaciones introducidas en las nuevas Reivindicaciones 28 a 34 (antiguas Reivindicaciones 94 a 100). Particularmente, siguiendo las amables sugerencias del Despacho, estas reivindicaciones se modificaron para reclamar un proceso definido mediante sus etapas esenciales. En particular, la definición del proceso por sus etapas esenciales encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. De forma que considero que la objeción al respecto queda superada.

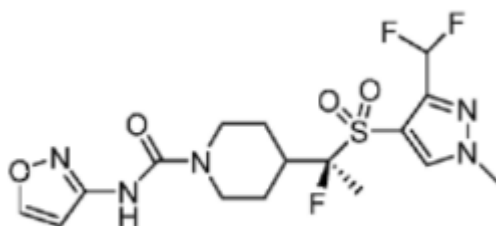
v) De este modo, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance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

5. a- El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de D1 y el libro "*Polymorphism in pharmaceutical solids*"³ (D2).

En particular, el Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 (grupo inventivo 1), composiciones que comprenden compuestos de urea con piperidina sustituida con 4-metilsulfona que son útiles para el tratamiento de la miocardiopatía dilatada

³ Brittain, Harry G., editor. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. 2nd ed., CRC Press, 2009.

(MCD) y afecciones asociadas con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y/o derecho o la reserva sistólica. De forma particular describe el compuesto 20:



Compuesto 20 de D1

El Despacho señala que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y la composición que incluye el compuesto divulgado en D1 consiste en que no se mencionan de forma específica la forma cristalina A del compuesto (R)-4-(1-((3- (difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida. Sin embargo, no se evidencia un efecto diferente al proporcionado por D1 asociado a la forma cristalina A del compuesto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que resuelve la invención es: *¿Cómo modificar la composición conocida en D1 para proporcionar composiciones alternativas?*

Sin embargo, emplear distintas formas cristalinas de un compuesto activo para formular composiciones farmacéuticas ya está divulgado en D2, que enseña como las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica son responsables de variaciones en las propiedades fisicoquímicas como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpia, presión de vapor, estabilidad, habito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, entre otras; por lo tanto la variación en las propiedades de las fases cristalinas tienen un efecto sobre el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Una vez se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y como podrían interconvertirse. Como mínimo se debe determinar qué forma cristalina es la más estable porque dicha forma sería la elegida para continuar con el desarrollo.

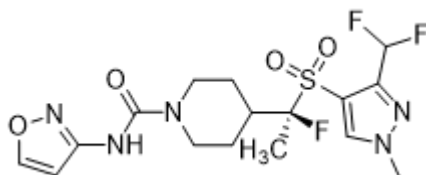
En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir otras formas sólidas del compuesto de Fórmula (I-491) de acuerdo con las enseñanzas de D2, en la composición de D1, para así llegar de manera obvia a la Reivindicación 1.

Adicionalmente, el Despacho señala que las Reivindicaciones dependientes 2 a 33 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la Reivindicación 1, por lo cual tampoco tienen nivel inventivo.

Finalmente, el Despacho señala que la Reivindicación 93 también carece de nivel inventivo, pues menciona que la Forma A de I-491, es preparado mediante un proceso que comprende las etapas de recrystalizar I-491 en una mezcla de metanol y agua mediante evaporación lenta, pero dicho método ya está divulgado en D1. Además, no hay evidencia del efecto técnico logrado por el método reivindicado.

El Despacho menciona que sería obvio para la persona medianamente versada en la materia realizar la cristalización del compuesto deseado, encontrar los solventes y tiempo óptimos para obtener distintas formas polimórficas de dicho compuesto al considerar que la cristalización a partir de solución es el método más comúnmente utilizado como proceso para la recuperación de productos en la industria farmacéutica, y además permite consolidar el producto en una forma cristalina específica con propiedades físicas consistentes y bien caracterizadas.

b- i) En respuesta a esta objeción, en primer lugar, me permito reiterar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la totalidad del Capítulo Reivindicatorio se dirigió exclusivamente al grupo inventivo II. En particular la Reivindicación 1 reclama un polimorfo de la Fórmula (I-491):



en donde el polimorfo es la Forma B de I-491, y

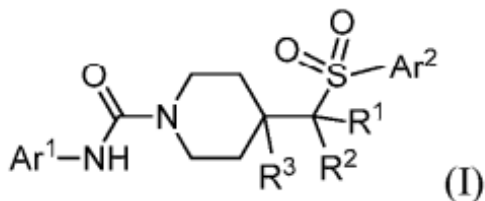
(i) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° y seleccionados entre 7,32; 7,88; 10,20; 10,88; 13,40; 14,68; 15,24; 15,42; 16,28; 17,70; 18,48; 19,02; 20,18; 20,70; 21,56; 21,98; 22,94; 23,16; 23,86; 24,24; 24,78; 25,38; 26,40; 26,88 y 28,74 grados; y/o

(ii) se caracteriza por un endoterma mayor a 185-200°C;

(iii) se caracteriza por un endoterma mayor a 192,7 °C $\pm$ 2 °C; y/o

(iv) dimensiones de celda unitaria de a=11,93 Å, b=13,24 Å, c=13,51 Å, α =65,40°, β =80,08° y γ =89,18°.

ii) Ahora bien, D1 divulga compuestos de formula (I):



La presente solicitud difiere de lo enseñado en D1, en aún y cuando la formula Markush descrita incluye el compuesto el compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida (denominado I-491 en la presente solicitud), este lo hace como un compuesto amorfo, y no hace referencia a las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud, es decir, la Forma B.

En este punto, me permito resaltar que la diferencia entre lo divulgado en D1 y la materia reclamada consiste en la naturaleza de los compuestos (forma amorfa vs. forma cristalina), así D1 describe una formula Markush que incluye definiciones para obtener el compuesto 1 en forma amorfa, pero D1 no divulga el compuesto 1 en forma Cristalina B que tenga los parámetros fisicoquímicos descritos en las reivindicaciones.

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

iii) 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. En particular, los inventores descubrieron que I-491 presenta, de manera inesperada, múltiples formas polimórficas. La existencia de múltiples formas polimórficas puede ser problemática, ya que un compuesto puede interconvertirse entre formas polimórficas al exponerse a ciertas condiciones ambientales (por ejemplo, en presencia de ciertos solventes, entre otros). Dado que las diferentes formas polimórficas pueden presentar propiedades considerablemente distintas, la interconversión polimórfica representa un desafío para quienes desarrollan productos farmacéuticos seguros y eficaces.

Incluso si se asumiera, hipotéticamente, que la estructura del polimorfo reivindicado pudiera derivarse de manera obvia a partir de los documentos citados (lo cual no es el caso), la persona medianamente versada en la materia no podría prever razonablemente los efectos técnicos descritos en la Solicitud. Como se demuestra en el Ejemplo 4, la Forma B de I-491 es notablemente estable. De todas las formas polimórficas divulgadas, la Forma B resulta ser la más estable a temperaturas inferiores a 70 °C. Además de esta notable estabilidad, la Forma B también presenta, de manera sorprendente, un carácter no higroscópico, tal como se observa en la isoterma DVS del Ejemplo 6, párrafo [0163] del Capítulo Descriptivo.

A partir de lo anterior, es claro que no existe enseñanza ni sugerencia en los documentos citados que indique que alguna forma cristalina particular de I-491 exhiba la combinación específica de propiedades beneficiosas que posee la Forma B, por lo cual su nivel inventivo debería ser reconocido.

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

Además, no existe ninguna receta para llevar a cabo dicha experimentación. Actualmente, existe una **gran variedad de técnicas y opciones** que se pueden emplear en la búsqueda de formas cristalinas. Cada compuesto presenta una situación única, con unos retos particulares. Las lecciones derivadas de un compuesto no aplican necesariamente para incluso compuestos

estructuralmente cercanos o para compuestos con la misma actividad terapéutica. Específicamente, la estabilidad cinética (un aspecto fundamental en el campo farmacéutico), a diferencia de la estabilidad termodinámica, no puede ser predicha. Es más, ninguna de las propiedades de una forma cristalina que no ha sido sintetizada pueden ser predichas, incluyendo la estabilidad de un polimorfo en actividades intermedias de agua y temperaturas altas. En este sentido, la existencia, naturaleza y propiedades fisicoquímicas de cualquier forma cristalina son inherentemente impredecibles, y por lo tanto no se derivan de manera obvia y evidente de lo conocido en el estado de la técnica.

Para dar soporte a lo anterior, me permito llamar la atención del Despacho sobre los polimorfos de hidrocloreto de ranitidina e hidrocloreto de paroxetina, los cuales fueron desarrollados durante el proceso de escalado en una planta piloto, en donde dichas formas cristalinas fueron producidas de forma inesperada y accidental. Otro ejemplo es el caso de la atorvastatina de calcio, que tiene una forma cristalina que proporciona propiedades considerablemente mejoradas, la cual fue creada durante estudios clínicos de Fase 3.⁴ 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 B así como su utilidad era impredecible, y no se deriva de D1 individualmente o en combinación con D2. Los esfuerzos inventivos de los inventores fueron necesarios para identificar las formas cristalinas B reclamadas que no existía previamente a pesar de la existencia de planes generales de investigación como se describe en D2.

⁴ Bernstein J. and MacAlpine J. 2019. Pharmaceutical Crystal Forms and Crystal-Form Patents: Novelty and Obviousness. Chapter 16. In *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development*. First Edition. Edited by Rolf Hilfiker and Markus von Raumer. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Sections 16.3.2 – 16.4.

v) De hecho, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D2 por sí mismos o en combinación enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene. Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia de la lectura de D1 y D2 no habría llegado de forma obvia y sin ambigüedades a las formas solidas reclamadas en la presente solicitud, dado que ninguno de los documentos las describe. En el mejor de los casos, y suponiendo que la persona medianamente versada hubiera estado motivada a desarrollar formas cristalinas, D1 presenta un total de 312 compuestos, y D1 no incluye ni hace mención de que alguno de los mismos corresponda a un compuesto favorito, por tanto dicha persona no habría elegido específicamente el compuesto 20.

A partir de lo anterior, y siguiendo con mi análisis hipotético, si la persona medianamente versada escogiera puntualmente el compuesto 20, entre los 312 compuestos de D1, y decidiera hacer formas cristalinas, siguiendo las metodologías de D2, es probable que dicha persona obtuviera formas cristalinas diferentes a las aquí reclama, y en el mejor de los casos, tendría que hacer un sinnúmero de ensayos para probar las propiedades de estabilidad, vida media, cristalografía, etc, de dicha forma cristalina hipotética. Con lo cual me permito respetuosamente recordar que la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁵ (énfasis fuera del texto).

vi) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁶. De manera similar, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁷. Adicionalmente, la Guía de la SIC establece que “*si el polimorfo reivindicado*

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, 2024., sección 2.13.2

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁷ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

tiene un efecto inesperado sobre la forma del estado de la técnica más cercano, se reconocerá que es inventivo.⁸

En el presente caso, ambas condiciones se cumplen, en tanto, la persona medianamente versada en la materia guiada por las enseñanzas de D1 o D2, individualmente o en combinación, no habría llegado de manera clara y evidente al polimorfo de forma B con todas sus características técnicas particulares. Mucho menos dicha persona podría haber previsto razonablemente los efectos técnicos específicos de dicho polimorfo, sino que por el contrario necesitaría recurrir a experimentación adicional extensiva para llegar a alguna conclusión particular respecto a sus propiedades.

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

A partir de lo anterior, me permito nuevamente enfatizar que incluso si las técnicas para elaborar formas cristalinas son rutinarias y de conocimiento general para cualquier persona medianamente versada en la materia, no es predecible, que conformación estructural, es decir que forma cristalina, va a adoptar un compuesto específico, tal y como el mismo D2 reconoce. Incluso si las técnicas de cristalización han progresado enormemente, así como los conocimientos actuales del ampo tenido, 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

⁸ Ibídem. Sección. 3.4.7

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, a pesar del esfuerzo considerable de un buen número de químicos muy talentosos, no es posible predecir ni siquiera con un mínimo de confianza el panorama de formas cristalinas de esa molécula.

viii) En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de las formas solidas reclamadas en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificación a las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.