

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0008898
Asunto: Solicitud de patente para: FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO 7-BROMO-5-(O-CHLOROFENIL)-3-PROPOXI-1,2-DIHIDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONA, EL MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y LA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LA COMPRENDE
Solicitantes: Anatoliy REDER & Dmytro POZIGUN
Fecha de solicitud: 6 de julio de 2021

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de los Solicitantes de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 3412, notificado el 10 de marzo de 2025.

I. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	WO2018067102	<i>“The use of 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one for inhibition of neuropathic pain and seizures of different etiology”</i>	12 Abril 2018
D3 ²	Pavlovsky, V. I., et al. <i>Pharmaceutical Chemistry Journal</i>	<i>“Synthesis and anticonvulsant activity of 3-alkoxy-1, 2-dihydro-3 H-1,4-benzodiazepin-2-ones”</i>	12 Diciembre 2012

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

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

D4 ³	US6288057	<i>“Physical form of dihydro-2,3-benzodiazepine derivative”</i>	11 Septiembre 2001
-----------------	-----------	---	--------------------

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que la combinación de los documentos D1 y D3 afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1, 2 y 7 actualmente presentadas; y que la combinación de los documentos D4 y D3 afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 3 a 6 actualmente presentadas. No obstante, respetuosamente me permito manifestar que los Solicitantes no están de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

En primer lugar, me permito resaltar que para determinar si un polimorfo resulta inventivo o no obvio o evidente, el *“Manual Andino Para el Examen de Patentes”* emitido por la Secretaría General de la Comunidad Andina en el año 2022 (en adelante, “Manual Andino”), indica lo siguiente en la página 201:

“Esta tarea forma parte de la práctica habitual del examinador quien, en líneas generales, debe evaluar si el polimorfo reivindicado sería obvio, partiendo del estado de la técnica más cercano y del problema técnico objetivo, considerando el estado de la técnica en su conjunto a fin de determinar si existe algún documento conteniendo indicios que motivarían a modificar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico mediante la provisión del polimorfo reivindicado. En todo caso, también se debe considerar el conocimiento general relacionado con el fenómeno de polimorfismo, para efectos de determinar la obviedad o no de la solución propuesta (...)” (énfasis añadido).

Sin embargo, D3 no enseña la búsqueda de otras formas cristalinas del compuesto de la reivindicación 1 (o de cualquier otro) de tal manera que una persona versada en la materia se hubiese visto motivada a modificar D1 para resolver el problema técnico proporcionando el polimorfo reivindicado.

En la página 4 del oficio que aquí se contesta, el Examinador ha indicado que el problema técnico objetivo que la invención reclamada pretende resolver es: *“¿Cómo modificar de la forma amorfa del compuesto 7-bromo-5-(ochlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona del documento D1 con el fin de obtener una forma cristalina alternativa?”*. No obstante, D3 no se refiere al compuesto de la reivindicación 1 (tal y como puede observarse

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

en la Tabla 1 de dicho documento) y el Examinador no consideró esta diferencia fundamental dentro de su análisis de nivel inventivo.

Por ejemplo, D3 establece claramente en la página 540 lo siguiente:

“Se sintetizaron una serie de nuevos 3-alcoxi-BD (V – XVI) por reacción de 7-bromo-3-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-onas (III y IV) con los alcoholes correspondientes (Esquema 1) a partir de 7-bromo-3-hidroxi-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (I) y 7-bromo-3-hidroxi-5-(2-cloro)fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (II) con el fin de estudiar las características estructurales y el efecto de la naturaleza del sustituyente en la posición 3 del anillo de benzodiazepina sobre las propiedades anticonvulsivas de los derivados de 3-hidroxi-BD” (énfasis añadido).

En ninguna parte de este documento se discuten diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, por lo que una persona versada en la materia no lo habría considerado en la fecha de prioridad con el objetivo de obtener una forma cristalina alternativa de ningún compuesto.

Respetuosamente, me permito destacar que una vez analizados los comentarios del Examinador en el oficio que aquí se contesta, pareciera que se está confundiendo la cristalización rutinaria con el polimorfismo. De hecho, incluso se afirma en la página 8 que “(...) *el documento D3 demuestra que la obtención de polimorfos en compuestos estructuralmente similares es una práctica común en la industria farmacéutica*”. Pareciera que el Examinador ha equiparado incorrectamente la cristalización rutinaria (un proceso estándar para aislar un compuesto sólido) con el polimorfismo (el fenómeno de múltiples arreglos cristalinos de la misma molécula).

D3 incluso explica en la página 541 que los cristales cambian porque los compuestos estudiados tienen estructuras químicas diferentes:

“Dependiendo del sustituyente en la posición 3 de las 3-alcoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-onas, la naturaleza de los enlaces de H en los cristales de los compuestos estudiados y, como resultado, el empaquetamiento molecular en el cristal, cambiaron”.

Sin embargo, en la presente solicitud se han comparado dos formas cristalinas del mismo compuesto.

Esta confusión conceptual se hace evidente, por ejemplo, al revisar los siguientes comentarios del Examinador en la página 4 del oficio que aquí se contesta:

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

Lo anterior simplemente no tiene sentido cuando se observan las líneas de D3 señaladas por el Examinador (página 545, columna izquierda, líneas 3-8):

“El estudio demostró que la introducción de un grupo ciclopropilmetilo (VIII) tuvo la mayor influencia en la actividad anticonvulsiva de los compuestos sintetizados. Aumentó la actividad, en comparación con I, prácticamente al doble 1 h después de la administración oral y 1,5 veces 24 h después. La introducción de un grupo etilo (VI), 2-metoxietoxi (X) y 2-hidroxietoxi (IX) tuvo una influencia ligeramente menor (Figs. 5 y 6)” (énfasis añadido).

A partir de estas enseñanzas es posible concluir que D3 se refiere al efecto de variaciones en la estructura de una molécula (lo cual da lugar a compuestos diferentes), más que al fenómeno de polimorfismo del mismo compuesto. D3 no enseña a buscar otras formas cristalinas de un compuesto y simplemente muestra que los compuestos de estructura similar tienen una forma cristalina que se puede medir mediante difracción de rayos X (XRD, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, la patente D3 no habría resuelto el problema técnico objetivo planteado por el Examinador, puesto que no sólo no divulga la estructura del compuesto de la reivindicación 1, sino que ni siquiera aborda el fenómeno del polimorfismo.

Como se mencionó anteriormente, en términos de polimorfismo, el documento complementario (D3) debería proporcionar evidencia que hubiera motivado al experto en la materia a modificar la técnica anterior más cercana (D1) para resolver el problema técnico (obtener una forma cristalina alternativa del compuesto de la reivindicación 1) proporcionando el polimorfo reivindicado. Sin embargo, ¿cómo podría D3 haber motivado a dicha persona a hacer esto si no se refiere al polimorfismo? Parece que el Examinador, mediante un análisis retrospectivo, buscó un documento que mencionara formas cristalinas de compuestos similares, pero o bien no analizó a fondo sus enseñanzas o, peor aún, las sacó deliberadamente de contexto.

Ahora bien, en cuanto a la reivindicación 3, me permito mencionar que en la página 201 del Manual Andino se establece lo siguiente:

“Si el Polimorfo reivindicado tiene un efecto inesperado sobre la forma del estado de la técnica más cercano, se reconocerá que es inventivo. De forma similar, se debe evaluar si el proceso de obtención del polimorfo implicó nivel inventivo. De forma que, si el efecto técnico del polimorfo es inesperado, el proceso se considerará inventivo” (énfasis añadido).

Así pues, me permito reiterar que no solo los datos en la descripción de la presente solicitud demuestran el efecto técnico mejorado de la Forma II, sino que además dicho efecto es inesperado con respecto a los documentos citados por el Examinador ya que, en la fecha de prioridad, no se habría encontrado en ellos ninguna enseñanza que hubiera motivado al experto en la materia a buscar polimorfos del compuesto de la reivindicación 1. Inesperado significa algo no esperado o improbable, y dada la falta de enseñanzas sobre un posible polimorfismo beneficioso del compuesto de la reivindicación 1 en D1 y D3, el desarrollo de un polimorfo con una ventaja técnica como la Forma II es inesperado. Por consiguiente, dado que el efecto técnico del polimorfo de la reivindicación 1 es inesperado, el proceso para obtenerlo también debe considerarse inventivo.

Además, me permito señalar que el documento D4 no solo divulga un compuesto completamente diferente al de la reivindicación 1, sino que el Examinador utiliza el documento D3 para subsanar sus deficiencias, el cual enseña la preparación de compuestos que no tienen la estructura del compuesto de la reivindicación 1. Por lo tanto, es absolutamente ilógico pensar que el método de preparación de un compuesto específico no revelado habría sido obvio. Esto es simplemente un análisis retrospectivo que el Examinador intenta respaldar con un

"conocimiento general del estado de la técnica", pero es evidente que sus conclusiones se basan en juicios personales que parten de lo que se reivindica.

En este sentido, me permito indicar que en la página 185 del Manual Andino se establece lo siguiente:

"La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. El examinador de patentes debe ubicarse en la posición de la persona versada en la materia para definir si el objeto de la solicitud es obvio, para esa persona versada, o se deriva de manera evidente del estado de la técnica. El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica" (énfasis añadido).

Sin embargo, es imposible tener alguna probabilidad razonable de éxito en llegar a un método de preparación de un compuesto específico que no está revelado en D4 y D3.

Por último, me permito resaltar que en la página 8 del oficio que aquí se contesta, el Examinador ha afirmado lo siguiente:

"El hecho de que un polimorfo específico de otro compuesto (Forma A del palmitato de cloranfenicol) tenga una biodisponibilidad menor que otro polimorfo (Forma B) no implica que la relación entre polimorfismo y biodisponibilidad sea impredecible en todos los casos".

No obstante, si de acuerdo con el Examinador dicha relación no es impredecible en todos los casos, esto significa que lo es en algunos y en otros no. Al parecer, el Examinador ha aceptado que la relación entre el polimorfismo y la biodisponibilidad puede ser predecible o no, o, en otras palabras, impredecible.

Asimismo, el Examinador también ha mencionado en la página 8 del oficio que aquí se contesta que "[c]ada compuesto presenta interacciones específicas con el medio biológico (...)", es decir, como se expuso en la respuesta al Oficio No. 6775 de 2024, la persona versada en la materia no solo hubiera tenido que realizar una amplia gama de experimentos, sin ninguna expectativa razonable de éxito, para encontrar polimorfos (si de hecho el compuesto es capaz de formar diferentes polimorfos), sino que además dicha persona hubiera tenido que probar cualquier polimorfo identificado para determinar sus posibles efectos farmacológicos, lo cual no es una experimentación de rutina y seguramente requeriría un esfuerzo inventivo.

El Examinador también ha indicado en la página 8 del oficio que aquí se contesta que “(...) *la reducción en la ED₅₀ de la Forma II respecto a la Forma I es atribuible a diferencias en solubilidad y tamaño de partícula, lo cual es un fenómeno previsible en la modificación de formas cristalinas*” (énfasis añadido). Sin embargo, tal y como se explica en el Ejemplo 3, página 29, de la descripción originalmente presentada, “[c]omo se muestra en la Tabla 2, el valor de la dosis efectiva media para la Forma II (0.17 mg/kg) es sustancialmente menor que para la Forma I cristalina gruesa (1.82 mg/kg). El valor de la dosis media efectiva para la Forma II es también sustancialmente menor (0.17 mg/kg) que para la Forma I micronizada (1.06 mg. kg), a pesar de que el tamaño medio de las partículas es sustancialmente el mismo (90 % de las partículas en volumen <~50 micras)” (énfasis añadido).

Por lo tanto, es evidente que los argumentos del Examinador no contradicen el efecto técnico inesperado de la forma cristalina reivindicada, y el experto en la materia no habría tenido ninguna expectativa razonable de que la Forma II exhibiera la biodisponibilidad mejorada demostrada en los ejemplos de la solicitud. Amablemente me permito hacer énfasis en que los polimorfos no son meras variantes estructurales de una molécula base, sino invenciones distintas con contribuciones técnicas únicas.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 7 del capítulo reivindicatorio presentado el 10 de julio de 2024 bajo el radicado No. NC2024/0009109 son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1, D3 y/o D4, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dichos documentos para llegar de manera obvia a la forma cristalina y el método reivindicados, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

III. RESULTADOS FAVORABLES EN OTRAS JURISDICCIONES

Finalmente, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que se tenga en cuenta que la materia reclamada en la presente solicitud ha sido considerada patentable en otras jurisdicciones. Por ejemplo, se han concedido solicitudes de patente correspondientes por parte de las oficinas de China (ZL201980085152.7), Corea del Sur (10-2709767), Europa (3898596), India (467289), Japón (7322151), México (411058), Estados Unidos de América (12129238), entre otras.

Sobre este particular, considero pertinente señalar que si bien cada país es autónomo al momento de estudiar una solicitud de patente, lo anterior es un claro indicio de la patentabilidad de la presente solicitud, toda vez que (i) el análisis en todas las oficinas de patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención, y (ii) los resultados de los exámenes de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de una invención, tal y como se señala en el Artículo 46 de la Decisión 486.

IV. PETICIÓN

4.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito amablemente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

4.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito respetuosamente se emita un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, para lo cual se realiza el pago de la tasa correspondiente.

V. ANEXOS

5.1. Pago por concepto de tasa por examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908