



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° **38953**

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 18 de junio de 2021 con el No. NC2021/0008043, por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE PAR4”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/067717 del 20 de diciembre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 931 el 30 de junio de 2021, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A, la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que desvirtúa la patentabilidad de las reivindicaciones 1 a 4, como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El Opositor señala que la presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad y particularmente se refiere a los siguientes aspectos por los que considera que se debe denegar el privilegio de patente:

1) En primer lugar, el Opositor manifiesta que la composición farmacéutica reivindicada carece de concisión y claridad puesto que los componentes se presentan de manera general, cobijando así una gran cantidad de posibles formulaciones que no encuentran sustento en la descripción. De igual manera, las reivindicaciones donde se reclama al co-cristal no son claras porque mencionan de manera general que el co-cristal puede caracterizarse por su estructura monocristalina, por un patrón PXRD, entre otros, lo cual no caracteriza de manera inequívoca al producto.

2) En segundo lugar, el Opositor manifiesta que existe un documento que afecta la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, como se describe a continuación:

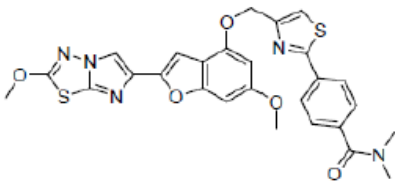
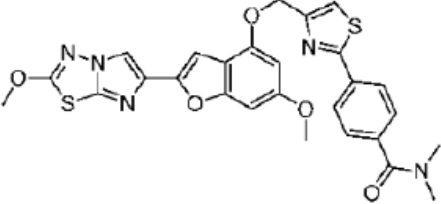
- WO/2013/163279, del 31 de octubre de 2013: El Opositor manifiesta que el documento de la referencia se refiere a compuestos de tiazol de fórmula I, un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster de profármaco o solvato, donde el compuesto es un inhibidor de la agregación plaquetaria.

El Opositor presenta la tabla 1, con la cual señala que se anticipan todas las características técnicas esenciales de la presente solicitud:



Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

Solicitud en estudio	Documento WO2013163279
	
(NC2021/0008043 – reivindicación 1, formula I)	(WO2013163279- descripción pág. 190; párr. [00175], ej.36)

E indica que la publicación muestra sales derivadas de ácido succínico o cítrico, como composiciones que comprenden el compuesto en combinación con otros principios activos.

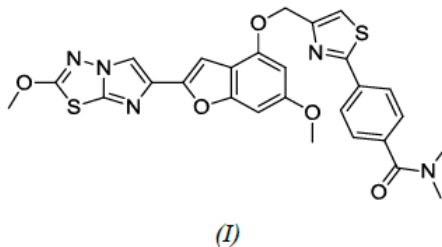
Asimismo, añade que las enseñanzas del documento muestran a “una persona versada en la materia que los derivados imidazotiazol presentarían una actividad antagonista de PAR4 con eficacia antitrombótica in vivo. Dado que la actividad biológica de los compuestos pretendidos por la presente solicitud, así como su estructura molecular, habían sido anticipados por el documento citado, se considera que los co-cristales de la presente solicitud no poseen nivel inventivo”.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante presenta la siguiente respuesta a la Oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A.

1) En primer lugar, el Solicitante modifica el capítulo reivindicatorio con el propósito de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, donde se define de manera apropiada el co-cristal, ya que se incluye los picos XRPD en ángulos de difracción 2 teta. Este capítulo reemplaza en su totalidad al capítulo reivindicatorio presentado al momento de radicar la Solicitud.

2) Frente a la falta de novedad y nivel inventivo el Solicitante argumenta que, D1 no enseña la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio, donde la Reivindicación 1 corresponde a “Un co-cristal del compuesto de la Fórmula (I):



y un co-formador, en donde el co-formador es ácido succínico o ácido cítrico.”

Que se define mediante el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD); espectroscopía Raman y espectroscopía Infrarroja.

D1 muestra en el ej. 36 un inhibidor de PAR4, pero no lo divulga como un co-cristal, y aún menos como un co-cristal de ácido succínico o ácido cítrico que tenga los parámetros fisicoquímicos descritos en las reivindicaciones, por lo cual, una persona medianamente versada en la materia teniendo en cuenta a D1 “habría logrado producir exclusivamente compuestos derivados de Imidazotiadiazol e Imidazopirazina o un estereoisómero,

Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster de profármaco, o forma solvato del mismo, lo cual como ya se mencionó previamente difiere por completo de los co-cristales reclamados en la presente invención, ya que estos comprenden el compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida y un co-formador, en donde el co-formador es ácido succínico o ácido cítrico...”

“Por lo tanto, los co-cristales reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto demuestran propiedades fisicoquímicas caracterizadas que dan como resultado parámetros de disolución y solubilidad, una farmacocinética y una biodistribución mejoradas. Lo anterior se refleja en los resultados obtenidos, por ejemplo, en los ensayos de parámetros de disolución (Tabla 6) y en los ensayos de parámetros farmacocinéticos (Tabla 7), entre otros”.

Respuesta de la Oficina

Al revisar los argumentos del Opositor y el documento WO/2013/163279 del estado del arte, esta Oficina se permite manifestar lo siguiente, respectivamente:

1) En primer lugar, se observa que en la etapa procesal en la que nos encontramos, el solicitante ha realizado modificaciones al pliego reivindicatorio bajo los radicados No. NC2021/0008043 del 21 de junio de 2024 y NC2021/0008043 del 8 de octubre de 2024, con las cuales se han subsanado las objeciones frente a las reivindicaciones.

2) En relación con el documento del estado de la técnica trasladado WO/2013/163279, esta Oficina observa que dicha anterioridad enseña un compuesto de fórmula I (4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida); una sal formada del compuesto con ácido succínico o cítrico; y composiciones que lo comprenden. Es decir, que el documento del estado de la técnica anticipa casi todas las características técnicas de la presente solicitud y por tanto se considera que afecta el requisito de nivel inventivo.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 21216 de 4 de diciembre de 2024, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el No. NC2021/0008043 el 15 de abril de 2025, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado No. NC2021/0008043 el 8 de octubre de 2024.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 4 incluidas en el radicado NC2021/0008043 el 8 de octubre de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

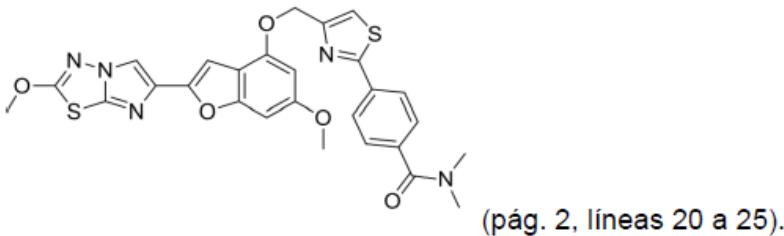
Resolución N° **38953**

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar co-cristales del antagonista del receptor 4 activado por proteasa (PAR4), (pág. 1, líneas 9 a 11).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona co-cristales que comprenden el compuesto de la fórmula (I)



Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de diciembre de 2018, 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	WO2013163279	“Imidazothiadiazole and imidazopyrazine derivatives as protease activated receptor 4 (PAR4) inhibitors for treating platelet aggregation”	31 de octubre de 2013
D3	Thakuria R. Et al., <i>International Journal of Pharmaceutics</i>	“Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs”	2013

D1¹ divulga compuestos derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor 4 (PAR4) activado por proteasa para el tratamiento de la agregación plaquetaria (resumen).

D3² divulga que la formación de co-cristales es una estrategia viable para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles, y demuestra el éxito de numerosos co-cristales farmacéuticos que han mejorado las propiedades fisicoquímicas de principios activos farmacéuticos entre ellos la solubilidad y las tasas de disolución de fármacos poco solubles (Resumen).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486).

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048407806/publication/WO2013163279A1?q=pn%3DWO2013163279>

²Thakuria R. Et al. (2013). Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 453, número 1, páginas 101-125. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517312009830>. Fecha de consulta: 29/11/2024



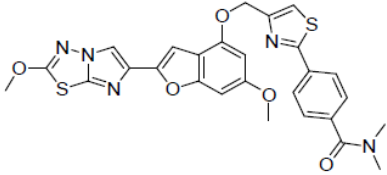
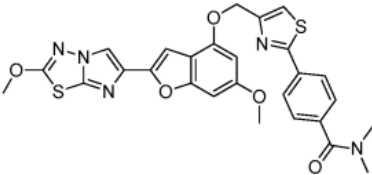
Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el co-cristal reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Un co-cristal del compuesto de la Fórmula (I) (...)” (NC2021/0008043 el 8 de octubre de 2024).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3 que representan el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un co-cristal del compuesto de la fórmula (I)  (I) El co-formador es ácido succínico, caracterizado por:	Un compuesto sólido de fórmula:  La sal se puede seleccionar de un ácido orgánico, como ácido succínico, entre otros; donde el compuesto se puede cristalizar (obtención de formas cristalinas) (Pág. 110, lín. 4; pág. 118, párr. [00110] y pág. 190, ej. 36)	
(a) estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria iguales a sistema cristalino, grupo espacial Triclínico, P-1 dimensiones de la celda unitaria a = 7,5±0,5Å alfa = 103±1 ° b = 9,6±0,5 Å beta = 92±1° c = 20,1±0,5 Å gamma = 98±1 ° volumen 1401±30 Å³ unidades de fórmula por celda unitaria 2 en donde la medición de la estructura monocristalina se realiza a temperatura ambiente;	-----	Divulga las ventajas del desarrollo de co-cristales farmacéuticos, donde mejora la solubilidad y la biodisponibilidad de fármacos pocos solubles, y ejemplifica varios co-cristales exitosos de fármacos poco solubles coformados con ácido succínico.
b) un patrón PXRD que comprende 4 o más valores 2θ seleccionados de 4,5±0,2, 9,5±0,2, 14,6±0,2, 16,3±0,2, 17,6±0,2, 21,4±0,2, 22,4±0,2, y 25,9±0,2, (obtenido a temperatura ambiente y CuKαλ= 1,5418 Å);	-----	Muestra que los co-cristales se caracterizan por difracción de rayos X y espectroscopia.
c) un espectro de infrarrojos (FT-IR) que tiene picos a 1627,9, 1704,4 y 3102,1 cm-1 (± 0,4 cm-1); o	-----	(resumen, páginas 106 a 108, 110, 111, 117 y 118)
d) un espectro FT-Raman que tiene picos a 975,3, 1185,0, 1242,9, 1455,6 y 3104,4 cm-1 (± 0,3 cm-1).	-----	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor 4 (PAR4), específicamente muestra el compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2- metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-



Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,Ndimetil benzamida, de igual manera, enseña sales de estos compuestos como las que se forman con ácidos orgánicos como el ácido succínico, entre otros (pág. 118, párr. [00110]) y que se pueden recrystalizar (pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 190, ej. 36 y pág. 440, párr. [00535]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1, consiste en que el compuesto de formula (I) forma un co-cristal con ácido succínico y en la caracterización fisicoquímica del co-cristal a través de la estructura monocristalina, el patrón PXRD y los espectros infrarrojo y FT-Raman.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el co-cristal reclamado, y su caracterización fisicoquímica proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la formación de un compuesto de formula (I) con ácido succínico había sido previsto en dicho documento (Pág. 110, lín. 4; pág. 118, párr. [00110] y pág. 190, ej. 36). Asimismo, se resalta que, no existen pruebas comparativas que demuestren un efecto técnico sorprendente o inesperado, en el capítulo descriptivo de la presente solicitud se observa en las páginas 42 y 43 datos de disolución y solubilidad del co-cristal de ácido succínico del compuesto comparados con la forma libre, pero no se encuentran datos entre la sal de ácido succínico del compuesto en forma amorfa y del co-cristal.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el compuesto divulgado en el documento D1, para proporcionar una molécula alternativa?

Sin embargo, la formación de co-cristales es una práctica común en el desarrollo de medicamentos, tal como lo presenta D3, que divulga que la formación de co-cristales es una estrategia que se usa ampliamente para mejorar las propiedades fisicoquímicas de compuestos conocidos, dentro de ellas la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad de fármacos poco solubles, entre otras; y demuestra que los co-cristales de principios activos conocidos por su baja solubilidad como carbamazepina, itroconazol, fluoxetina, norfloxacin, lamotrigina, entre otros, co-formados con ácido succínico han mejorado notablemente la solubilidad, biodisponibilidad, entre otras propiedades fisicoquímicas, asimismo, da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un co-cristal mediante caracterización de rayos X, espectroscopia, entre otros (resumen, páginas 106 a 108, 110, 111, 112, 117 y 118). Adicionalmente, es importante destacar que es ampliamente conocido en el estado de la técnica que la caracterización de los sólidos incluyendo las formas cristalinas, se realiza mediante cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras, como lo muestra Brittain H.G.³ (pág. 318).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un co-cristal con ácido succínico según lo divulgado en D3, en el compuesto de D1, junto con modificaciones rutinarias en la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto (pág. 1, párr. [0002]); D3 muestra que la relación entre el fármaco (carbamazepina) y el ácido succínico es 1 :0,5 y que se obtienen co-cristales puros (páginas 104 y 106).

³Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. *Informa healthcare*, Second Edition.

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

Las reivindicaciones 2 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al co-cristal del compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

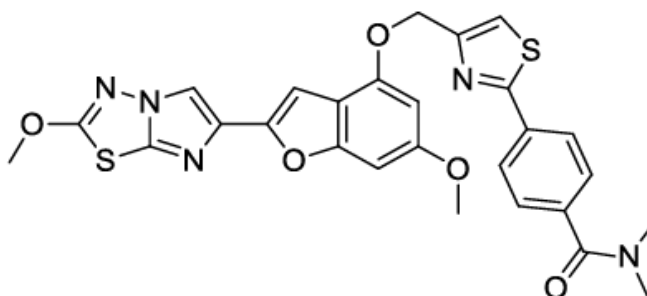
De igual manera la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 4 no tiene nivel inventivo porque una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), ya es sugerida en D1 (pág. 1, párr. [0002]) y D3 enseña la formación de co-cristales de principios activos para mejorar las propiedades fisicoquímicas de los compuestos para elaborar composiciones o formulaciones farmacéuticas (resumen, páginas 106 a 108, 110, 111, 112, 117 y 118).

Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente al nivel inventivo

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente al nivel inventivo:

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



(I)

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

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC3. La Guía de la SIC señala que “Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es “un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele



Ref. Expediente N° NC2021/0008043

ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”.

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

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

Frente a estos argumentos, se aclara que, esta Oficina está de acuerdo con el solicitante en que la diferencia encontrada entre la presente solicitud y D1 radica en que la sal formada entre el compuesto de fórmula I y el ácido succínico tiene una forma co-cristalina, por esta razón, pese a que D1 enseña el compuesto de fórmula I (4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo [2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,Ndimetil benzamida) y sugiere su sal formada con ácido succínico no afecta la novedad de la presente solicitud, pero sí el nivel inventivo.

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

Contrario a los argumentos del Solicitante, esta Oficina considera a D1 como el estado de la técnica más cercano a la presente solicitud, toda vez que divulga específicamente al compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2- metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,Ndimetil benzamida; sugiere que el compuesto puede formar sales con ácidos orgánicos seleccionados de succínico, entre otros y muestra claramente que estos compuestos cristalizan, es decir se pueden obtener diferentes formas cristalinas (pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 190, ej. 36 y pág. 440, párr. [00535]). Se reitera que, la diferencia encontrada es que D1 no enseña la forma sólida co-cristalina entre el compuesto de formula I y el coformador ácido succínico, ni su caracterización, por esta razón D1 no afecta la novedad, si no, el nivel inventivo de lo reclamado.





Ref. Expediente N° NC2021/0008043

*“En cuanto al efecto técnico es importante resaltar nuevamente, y contrario a la afirmación del Despacho, las características estructurales de los cristales de la presente invención les confieren **varios efectos técnicos ventajosos** que no se derivan de manera obvia a partir de las enseñanzas generales de D1.*

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

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

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

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

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

Frente al efecto técnico mencionado por el Solicitante, esta Oficina reitera, que no se observa un efecto técnico inesperado o sorprendente, primeramente, porque no existen datos comparativos entre la forma amorfa de la sal de ácido succínico del compuesto con el co-cristal reclamado, y en segundo lugar porque es ampliamente conocido en el estado de la técnica que la sola formación de la sal de un compuesto mejora las propiedades fisicoquímicas dentro de ellas la solubilidad, por ende, la velocidad de disolución y la



Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

biodisponibilidad⁴, por esta razón, la materia reclamada resulta obvia, y carece de nivel inventivo.

De igual manera, es importante aclarar al Solicitante que el análisis de nivel inventivo no se realiza evaluando las enseñanzas particulares de los documentos de manera independiente, sino que es la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 las que llevan hacer obvia la materia reclamada, como se ha mostrado de manera reiterativa en el análisis de nivel inventivo.

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

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

Se reitera al Solicitante que es cierto que D1 no enseña el co-cristal entre el compuesto de fórmula I y el ácido succínico, sin embargo, D1 enseña claramente al compuesto de fórmula I, sugiere la formación de la sal con ácido succínico y muestra que el compuesto cristaliza (pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 190, ej. 36 y pág. 440, párr. [00535]), información útil para la persona normalmente versada en la materia, para mejorar las propiedades fisicoquímicas del compuesto sin tener que recurrir a experimentación excesiva, asimismo, se reitera que el análisis de nivel inventivo no se realizó, teniendo en cuenta únicamente las enseñanzas de D1, si no, que es la combinación de lo divulgado en D1 y D3, lo que lleva hacer obvia la materia reclamada.

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

⁴Berge M. S. Et al. (1977). Pharmaceutical Salts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 66. Páginas 1-19. Recuperado desde : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354915391310>.

Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

De hecho, no resulta claro del análisis realizado por el Despacho por qué la una persona medianamente versada en la materia se habría visto motivada a buscar una solución en D3 a un problema que no es revelado en D1, especialmente cuando D3 ni siquiera está relacionado con el compuesto de interés. Es más, incluso si la persona medianamente versada en la materia hubiese considerado generar un co-cristal, no habría estado motivada a llegar a alguna solución en particular, toda vez que el arte previo no ofrece alguna guía para seleccionar entre las innumerables posibilidades para la formación de los mismos”.

Contrario a los argumentos del Solicitante, esta Oficina considera que la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 llevan hacer obvia la materia reclamada, toda vez que:

D1 muestra específicamente al compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2- metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,Ndimetil benzamida, sugiere la sal formada del compuesto con ácido succínico y divulga que el compuesto puede recrystalizar (pág. 110, lín. 4; pág. 118, párr. [00110]), pág. 150, párr. [00160]; pág. 190, ej. 36, pág. 440, párr. [00535]). La diferencia encontrada entre la presente solicitud y D1 es que el compuesto formado se encuentra en forma co-cristalina y en su caracterización fisicoquímica a través de la estructura monocristalina, el patrón PXRD, espectros IR y FT-Raman.

D3 complementa a D1, toda vez que enseña que la formación de co-cristales es una estrategia ampliamente conocida para mejorar las propiedades fisicoquímicas de compuestos conocidos, como la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad de fármacos poco solubles; y demuestra de manera específica (no general) que los co-cristales de principios activos conocidos por su baja solubilidad como carbamazepina, itroconazol, fluoxetina, norfloxacin, lamotrigina, entre otros; co-formados con ácido succínico han mejorado notablemente la solubilidad y biodisponibilidad, asimismo, da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un co-cristal mediante caracterización de rayos X, espectroscopia, entre otros (resumen, páginas 106 a 108, 110, 111, 112, 117 y 118).

Por lo tanto, el técnico medio, a partir de lo divulgado en D1 y D3, se vería motivado a incluir la forma co-cristalina del compuesto de fórmula I con ácido succínico y así llegar al objeto reclamado. Por lo tanto, la presente solicitud carece de nivel inventivo.

“En este sentido, es relevante resaltar que contrario a la afirmación del Despacho, la obtención y caracterización de formas cristalinas no corresponde a una simple experimentación rutinaria y el co-cristal del compuesto de Fórmula (I) no habría sido obvio para la persona medianamente versada en la materia, ya que como el Despacho lo debe saber, no hay nada obvio sobre las formas cristalinas en general. De hecho, de acuerdo con el conocimiento actual del campo de la química, ninguna forma cristalina es predecible. Pese a que la comunidad científica ha realizado un progreso considerable en el entendimiento de formas cristalinas, todavía no es posible predecir cuáles cristales, hidratos o solvatos se pueden obtener de un compuesto (si los hay) simplemente a partir de su fórmula molecular, ni mucho menos las propiedades fisicoquímicas de los mismos. En este sentido, y contrario a la opinión del Despacho, sigue siendo necesario recurrir a experimentación adicional exhaustiva para no sólo obtener un cristal particular, sino también para identificar sus propiedades funcionales particulares.

Además, no existe ninguna receta mágica para llevar a cabo dicha experimentación. Actualmente, existe una **gran variedad de técnicas y opciones** que se pueden emplear

Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

en la búsqueda de formas cristalinas. Cada compuesto presenta una situación única, con unos retos particulares. Las lecciones derivadas de un compuesto no aplican necesariamente para incluso compuestos estructuralmente cercanos o para compuestos con la misma actividad terapéutica. Específicamente, la estabilidad cinética (un aspecto fundamental en el campo farmacéutico), a diferencia de la estabilidad termodinámica, no puede ser predicha. Es más, ninguna de las propiedades de una forma cristalina que no ha sido sintetizada puede ser predicha, incluyendo la estabilidad de un polimorfo en actividades intermedias de agua y temperaturas altas. En este sentido, vale la pena insistir en que la existencia, naturaleza y propiedades fisicoquímicas de cualquier forma cristalina son inherentemente impredecibles, y por lo tanto no se derivan de manera obvia y evidente de lo conocido en el estado de la técnica⁶.

Considerando lo anterior, es claro que la persona medianamente versada en la materia no podría predecir la existencia del co-cristal del Compuesto I, y mucho menos el co-cristal específico mencionado en la Reivindicación 1, que presenta las características analíticas específicas. De hecho, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D3 por sí mismos o en combinación enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene”.

Dados los argumentos anteriores, esta Oficina aclara que, si bien es cierto que la obtención de una forma cristalina no corresponde a una simple experimentación rutinaria, también es cierto que, D1 muestra claramente que los compuestos derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina pueden recrystalizar (pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 440, párr. [00535]), información útil para el técnico medio, en la elaboración de formas cristalinas, que conlleva a que el co-cristal formado resulte obvio. De igual manera, D3 enseña claramente que la formación de co-cristales de compuestos conocidos con ácido succínico han presentado mejoras en las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos, por lo tanto, contrario a los argumentos del Solicitante, la formación específica del co-cristal reclamado resulta evidente frente al estado de la técnica, por lo que, carece de nivel inventivo.

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

Sumado a lo anterior, se debe tener presente que además de la evaluación de la forma química, también es necesario determinar si el compuesto (es decir, la sal formada) existe en forma cristalina o amorfa y si la forma cristalina presenta polimorfismos. También es necesario investigar si el compuesto existe en forma de hidrato o solvato y, de ser así, cómo dicha forma se ve afectada por la temperatura y la humedad y qué tan estable es

Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

una forma particular en estado sólido y en solución. La selección final de la “forma óptima” de un nuevo candidato a fármaco depende del equilibrio entre las propiedades fisicoquímicas de sus diversas formas químicas y físicas disponibles. Por lo tanto, los procesos de investigación y desarrollo para seleccionar la forma de sal óptima para un fármaco en particular dependen de muchos factores que son difíciles de predecir y, por tanto, no pueden considerarse bajo ningún punto de vista obvios o carentes de nivel inventivo.

Este aspecto es ampliamente reconocido en el campo técnico, de hecho, la imprevisibilidad se puede ilustrar con la historia de polimorfos particulares de clorhidrato de ranitidina y clorhidrato de paroxetina los cuales fueron desarrollados durante el proceso de escalado en una planta piloto, en donde dichas formas cristalinas fueron producidas de forma inesperada y accidental. Otro ejemplo es el caso de la atorvastatina de calcio, que tiene una forma cristalina que proporciona propiedades considerablemente mejoradas, la cual fue creada durante estudios clínicos de Fase 37.”

Es necesario precisar al Solicitante, que D1 enseña el tipo de sal (con un ácido orgánico, lo que tácitamente muestra que el compuesto existe en una forma libre básica) que el compuesto de fórmula I puede formar, donde se sugiere la sal formada con ácido succínico (pág. 118, párr. [00110]), y que el compuesto cristaliza (lo que muestra que el compuesto existe en forma cristalina) (pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 440, párr. [00535]), por lo que el técnico medio, podría resolver de manera implícita las preguntas presentadas por el Solicitante, en otras palabras, no tendría que partir de cero para proponer una forma co-cristalina del compuesto, como lo argumenta el Solicitante.

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

Frente a estos argumentos, esta Oficina manifiesta que, al parecer el Solicitante solamente tuvo en cuenta en sus argumentos que D1 divulga el compuesto de fórmula I y no tuvo presente lo sugerido en las sales y en su forma cristalina, como se ha mencionado a lo largo de este documento, D1 muestra que el compuesto puede formar sales con ácido orgánicos, donde se sugiere al ácido succínico, de igual manera muestra que el compuesto existe en forma cristalina.

Asimismo, se reitera que pese a que D1 no enseñe específicamente el co-cristal, esta diferencia la enseña D3, que muestra que la formación de co-cristales de compuestos conocidos con ácido succínico mejoran notablemente la disolución, por ende, la biodisponibilidad de compuestos con baja solubilidad, por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia, bajo las enseñanzas de D1 y D3, se vería motivada a formar el co-cristal reclamado.

“Asimismo, como es bien sabido por cualquier persona medianamente versada en la materia, una nueva sal de un fármaco puede influir en una variedad de propiedades



Ref. Expediente N° NC2021/0008043

importantes, por ejemplo, la solubilidad y la velocidad de disolución, la estabilidad química, la compatibilidad con excipientes o las actividades biológicas. De hecho, hay muchos ejemplos en los que la formación de una sal no conduce necesariamente a un aumento de la solubilidad o la biodisponibilidad. Sin embargo, en este caso, los resultados de las pruebas de disolución mostraron que el perfil de disolución tanto del co-cristal de ácido succínico era mejor que la forma libre (véase Tabla 6 y Figura 15 del capítulo Descriptivo).

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

Como se ha reiterado a lo largo del trámite, el co-cristal reclamado no demuestra un efecto técnico sorprendente o inesperado frente a la sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I, en las páginas 42 y 43, tablas 6 y 7 de la descripción de la presente solicitud, se encuentran datos de disolución, solubilidad y biodisponibilidad del co-cristal de ácido succínico del compuesto en comparación con su forma libre, sin embargo, no se encuentran datos que comparen estas propiedades con la sal de ácido succínico del compuesto en forma amorfa, por esta razón, esta Oficina concluye que no es posible atribuir un efecto técnico "eventual" relacionado exclusivamente con el co-cristal reclamado.

*“Considerando todo lo anterior, me permito llamar la atención del Despacho sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual indica que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁸. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁹ (énfasis fuera del texto).*

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

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



Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

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

En el presente caso, el co-cristal reclamado supera la prueba de problema-solución para formas cristalinas descritas en la Guía de la SIC, ya que no puede desarrollarse de manera evidente a partir de D1 en combinación con D3, que ni siquiera revelan un perfil de solubilidad o desempeño in vivo del compuesto del Ejemplo 36. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia que encontrara alguna motivación en D1 y/o D3 para llegar al co-cristal aquí reclamado se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos.

Además, vale la pena destacar que, según el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas dispersas del estado de la técnica pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹¹. Así, el análisis del nivel inventivo no se basa únicamente en encontrar meras invitaciones en el estado de la técnica para ensayar modificaciones arbitrarias y aleatorias (como argumentó el Despacho en el presente caso), sino en identificar enseñanzas específicas en tales documentos que brinden una orientación particular sobre las modificaciones necesarias para llegar inequívocamente a la invención sin ninguna duda o ambigüedad. No obstante, en este caso, ni D1 ni D3 proporcionan tales enseñanzas particulares que llevarían al experto en la materia al co-cristal reivindicado.

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

Nuevamente se reitera que, pese a los argumentos del Solicitante, esta Oficina no encuentra datos comparativos de demuestren un efecto técnico sorprendente o inesperado en el co-cristal reclamado, como lo argumenta el Solicitante, en las tablas 6 y 7 de las páginas 42 a 43 de la descripción se encuentran los siguientes datos:

Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

Tabla 6: disolución de co-cristales del compuesto de la fórmula (I) y la forma libre

Datos medios						
N=4	AUC (µg.min/mL)			Tasa de disolución (µg/mL/min)		Solubilidad máxima (µg/mL)
	Media	SD	%CV	Media	SD	Media
Ácido succínico	272.622	59.446	21.805	0.144	0.010	2.456
Ácido cítrico	988.900	153.850	15.558	0.584	0.093	6.358
Forma Libre	0	0	0	0	0	0

* Todos los valores de forma libre estaban por debajo del límite de detección, es decir, sin señal.

AUC - Área bajo la curva (calculada por regla trapezoidal),

Desviación estándar SD

Coefficiente de variación CV

Forma N-1 de co-cristales de ácido cítrico

Tabla 7

Tabla de parámetros farmacocinéticos

	Dosis (mg)	Cmax (ng/mL)		T max	AUC _{0-24h} (ng*h/mL)		BA (%)		CV (%)
		Media	SD		Media	SD	Media	SD	
Co-cristal de Ac. succínico	5	12,22	9,52	1,5	93,97	66,64	31,94	22,65	70,92
Co-cristal de Ac. cítrico	5	29,28	20,51	2,0	161,61	107,98	54,93	36,70	66,82

Cmax - concentración plasmática máxima en el perfil de la evolución temporal

AUC - área bajo la curva desde el tiempo 0-24 h

BA: biodisponibilidad en relación con una formulación de referencia bien absorbida

CV - coeficiente de variación

Forma N-1 de co-cristales de ácido cítrico

Como se observa no se encuentran datos comparativos entre el co-cristal formado entre el ácido succínico-compuesto y la sal amorfa de ácido succínico-compuesto, por tal razón, no se puede concluir cual es el efecto técnico del co-cristal reclamado. De igual manera, se insiste en que es la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 las que llevan hacer obvia y evidente la materia reclamada, por lo cual, la presente solicitud carece de nivel inventivo.

“Finalmente, tal como lo señalan la Guía de la SIC y el MAP y en virtud de la respuesta presentada por el Solicitante frente a la objeción por nivel inventivo a la luz de D1 y D2 elevada por el Despacho en el primer examen de fondo, vale la pena considerar los indicios de la existencia de nivel inventivo. En particular, la sección 5.7.4.5 de la Guía de la SIC establece que se considera que hay nivel inventivo cuando hay “Necesidad de más de dos documentos para examinar nivel inventivo.” (énfasis y subrayado fuera del texto), lo que ha ocurrido en el presente caso, en donde para evaluar un alcance aún más restringido de la misma materia analizada originalmente, el Despacho ha acudido a la búsqueda de dos documentos adicionales (el documento D3 y el documento citado a pie de página) utilizando a lo largo del trámite un total de (4) documentos para tratar de afectar



Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

el nivel inventivo de la materia reclamada en la presente solicitud. Salta a la vista que los documentos adicionales, al ser documentos de divulgaciones generales, no le permitirían al Despacho demostrar una inexistencia de nivel inventivo.

En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados al co-cristal reclamado en la presente invención no habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D1 solo o en combinación con D2. De tal manera que, en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido”.

Frente a estos argumentos, esta Oficina manifiesta que durante el trámite de la solicitud no se ha evaluado en ningún momento el nivel inventivo con 4 documentos como lo asevera el Solicitante, como se manifestó en el Oficio 21216 de 4 de diciembre de 2024 (tercer examen de patentabilidad), dados los argumentos presentados por el Solicitante, esta Oficina indicó que para dar mayor claridad al examen de patentabilidad, no se tendría en cuenta las enseñanzas de D2, por tanto, se añadió D3. Sin embargo, D2 se mantuvo como documento de pie de página simplemente para mostrar los conocimientos básicos del técnico medio, sin que este documento afecte el nivel inventivo. De igual manera, esta Oficina reitera que, son las enseñanzas de D1 y D3 (dos documentos), los que llevan hacer obvio lo reclamado en la presente solicitud.

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

Frente a este argumento, se aclara al Solicitante que esta Oficina y las decisiones que de ella emanan son independientes, es decir, que juzga la patentabilidad de una solicitud de patente, sin tener en consideración el análisis realizado en otra u otras oficinas competentes, en otras palabras, el examen realizado por otras oficinas no es vinculante y por ende no se debe uniformizar los pronunciamientos de las mismas.

Por todos los argumentos presentados por esta Oficina, se concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2021/0008043 el 15 de abril de 2025, solicitó la modificación del título a: “CO-CRISTAL DE LA SAL DE ÁCIDO SUCCÍNICO DE 4-(4-(((6-METOXI-2-(2-METOXIIMIDAZO[2,1-B][1,3,4]TIADIAZOL-6-IL)BENZOFURAN-4-IL)OXI)METIL)TIAZOL -2-IL)-N,N-DIMETIL BENZAMIDA, ÚTIL COMO INHIBIDOR DE PAR4”, la cual no se acepta porque no define la sigla PAR4. Teniendo en cuenta lo anterior y el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “CO-CRISTAL DE LA SAL DE ÁCIDO SUCCÍNICO DE 4-(4-(((6-METOXI-2-(2-METOXIIMIDAZO[2,1-B][1,3,4]TIADIAZOL-6-IL)BENZOFURAN-4-IL)OXI)METIL)TIAZOL-2-IL)-N,N-DIMETIL BENZAMIDA, ÚTIL COMO INHIBIDOR DEL RECEPTOR 4 ACTIVADO POR PROTEASA (PAR4)”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

Resolución N° 38953

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar fundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

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

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 24 de junio de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.06.24
23:01:00 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.