

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

Señores
Anatoliy REDER y Dmytro POZIGUN

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “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”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/UA2019/000020.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de enero de 2019.

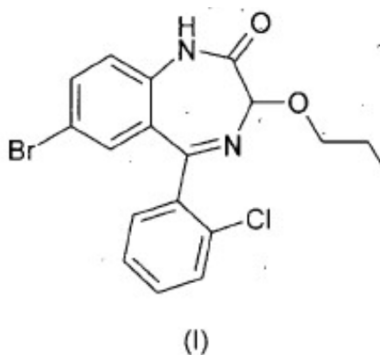
PRIORIDAD: UA 201812659 del 20 de diciembre de 2018.

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

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar una nueva forma cristalina del compuesto 7-bromo-5-(o-chlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, un método de fabricación de la forma cristalina, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina (pág. 1, líneas 1 a 20).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del compuesto (I)



2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 10 de julio de 2024 bajo el radicado N° NC2024/0009109.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de diciembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

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	WO2018067102	"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"	12 de abril de 2018
D5	US3296249	"5-monocyclic aryl-1,3-dihydro-2h-1, 4-benzodiazepin-2-ones"	03 de enero de 1967
D6	US20030153096	"Water-soluble derivatives of lipophilic drugs"	14 de agosto de 2003

D1¹ divulga el uso de 7-bromo-5-(o-chlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona como un medicamento que inhibe el dolor neuropático sin la formación de defectos en la mucosa gástrica (efecto ulcerogénico), y posee una propiedad anticonvulsiva (Resumen).

D5² divulga composiciones de materia clasificada en el arte de la química como benzodiazepin-2-onas sustituidas, intermedios para las mismas y procesos para elaborar y utilizar dichas composiciones (Col. 1, lín. 15-18).

D6³ divulga un estándar de referencia hidrosoluble es útil para inmunoensayos de fármacos lipofílicos. El estándar de referencia es un compuesto de fórmula (I), que es una benzodiazepina de fórmula (II) (Resumen y Reivindicación 24).

4. Examen de Patentabilidad

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

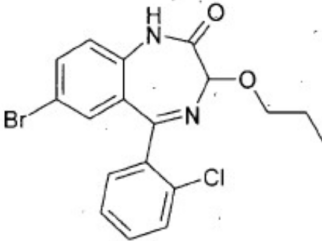
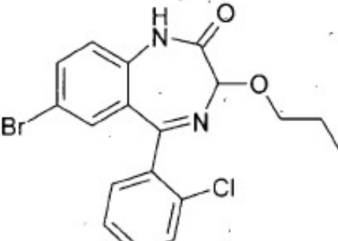
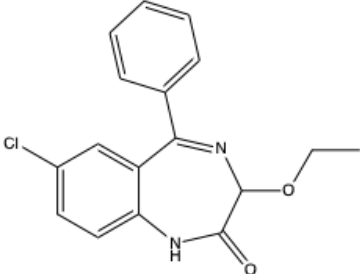
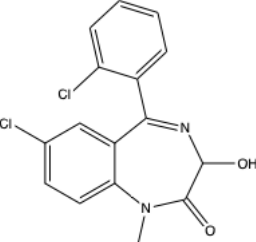
4.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0009109 del 10 de julio de 2024) refiere a: *"Una forma cristalina del compuesto (I) (...)".* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

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
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/b7/ba/31/71105a05439bce/US3296249.pdf>
³ <https://patentimages.storage.googleapis.com/da/bd/73/a3f8e8d9058b8a/US20030153096A1.pdf>

Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D5
Una forma cristalina del compuesto (I):  (I)	 (I) (pág. 1 y todo el documento)	Compuestos  (Col 6, lín. 18-36, Ejemplo 8)  (Col 7, lín. 66-75, Ejemplo 20)
en la que la forma cristalina muestra su reflexión más fuerte, indicada como valor 2Θ , a $25 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de rayos X en polvo, en la que la forma cristalina además muestra reflexiones, indicadas como un valor 2Θ , a cada uno de $17.8 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, $20.9 \pm 0.2^\circ$ y $27.5 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de polvos de rayos X; y en la que la forma cristalina tiene un punto de fusión de 187°C a 190°C	No menciona	Las realizaciones tangibles del aspecto de composición de la invención poseen las propiedades físicas generales inherentes de ser sólidos cristalinos blancos de alto punto de fusión; son sustancialmente insolubles en agua (Col 1, lín. 54-63) Cristal blanco con P.f. $251-2^\circ$ (Col 6, lín. 18-36, Ejemplo 8)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el uso de 7-bromo-5-(o-chlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona como un medicamento que inhibe el dolor neuropático sin la formación de defectos en la mucosa gástrica (efecto ulcerogénico), y posee una propiedad anticonvulsiva (Resumen).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que la forma cristalina muestra su reflexión más fuerte, indicada como valor 2Θ , a $25 \pm 0.2^\circ$, además de las reflexiones, indicadas como un valor 2Θ , a cada uno de $17.8 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, $20.9 \pm 0.2^\circ$ y $27.5 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

No se evidencia un efecto técnico inesperado asociado a la especificación de dicha forma cristalina particular. Si bien la solicitud compara la Forma I y la Forma II del compuesto (I), los resultados farmacológicos presentados (Descripción, pág. 29, Ejemplo 3, Tabla 2; pág. 31, Ejemplo 4, Tabla 3) muestran diferencias atribuibles a factores esperables como el tamaño de partícula y el uso de excipientes solubilizantes (como Tween-80), más que a una ventaja inherente de la forma cristalina II. De hecho, el mismo ejemplo 3 evidencia que la micronización de la Forma I genera una disminución significativa en la ED_{50} , lo que confirma que la reducción en dosis efectiva está directamente relacionada con la modificación del tamaño de partícula. Asimismo, la DL_{50} reportada para ambas formas, en la presente solicitud, no muestra diferencias significativas (Descripción, pág. 26, lín. 22-25), lo que descarta mejoras en términos de toxicidad. Por otra parte, aunque D1 no

Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

presenta una caracterización sólida del compuesto, divulga una dosis de referencia de 0,5 mg/kg con efecto analgésico, y la solicitud no aporta datos que permitan establecer una mejora sustancial en términos de biodisponibilidad bajo condiciones comparables, ni presenta parámetros farmacocinéticos como Cmax, AUC o tasa de absorción que permitan soportar dicha conclusión. En consecuencia, la mejora alegada es predecible a partir de propiedades fisicoquímicas conocidas del polimorfismo y no constituye un efecto técnico inesperado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar de la forma amorfa del compuesto 7-bromo-5-(o-chlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona del D1 con el fin de obtener una forma cristalina alternativa?

Sin embargo, el incluir una forma cristalina de este tipo de compuestos para mejorar su manejo físico ya está divulgado en D5, que se refiere a compuestos benzodiazepínicos estructuralmente relacionados, los cuales se aíslan y purifican en forma cristalina. En diversos ejemplos (Col. 7, lín. 66-75, Ejemplo 20; Col. 6, lín. 18-36, Ejemplo 8), se describe la obtención de sólidos blancos cristalinos con puntos de fusión bien definidos (por ejemplo, 251–252 °C), lo que evidencia que la cristalización es un procedimiento rutinario de aislamiento para este tipo de estructuras. Además, el documento destaca que los compuestos benzodiazepínicos obtenidos presentan propiedades físicas generales como ser "sólidos cristalinos blancos de alto punto de fusión", "sustancialmente insolubles en agua" y adecuados para su formulación farmacéutica (Col. 1, lín. 54–63). Estos antecedentes refuerzan que, al tratarse del mismo núcleo químico y de estructuras similares, una persona normalmente versada en la materia tendría la motivación suficiente para intentar aislar una forma cristalina del compuesto divulgado en D1.

Además, es de conocimiento general que el polimorfismo es un fenómeno ampliamente documentado en la industria farmacéutica, donde la obtención de diferentes formas cristalinas es una práctica rutinaria en el desarrollo de medicamentos. Particularmente, se conocen procesos de obtención y caracterización de polimorfos, resaltando cómo estos afectan propiedades como la solubilidad, biodisponibilidad y velocidad de disolución. Del mismo modo, entre estas técnicas de caracterización, el uso del patrón de difracción de rayos X es ampliamente reconocido como una herramienta estándar para identificar y distinguir formas polimórficas (Capítulo 12, págs. 436 a 473)⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar formas cristalinas alternativas como en D5, o basada en el conocimiento general, sobre el compuesto farmacéutico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual, se considera obvia.

D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos allí revelados (ejemplos 1 a 6).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 y 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 3 (NC2024/0009109 del 10 de julio de 2024) refiere a: *"Un método de fabricación de la forma cristalina definida en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el método que comprende (...)".* A

⁴ Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. *Informa healthcare*, Second Edition.



Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D6	D5
Un método de fabricación de la forma cristalina definida en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el método que comprende:	Preparación del inmunógeno de benzodiazepina (Descripción, pág. 10, párr. [0084]) Preparación de derivado de benzodiazepina activado sólido (Descripción, pág. 10, párr. [0086])	Preparación de los compuestos de la invención (Col. 3. lín. 28-49)
(i) disolver el compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo para proporcionar una solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo;	Tanto el Nordiazepam como el Oxazepam son lipofílicos en su forma de base libre y presentan una solubilidad limitada en las soluciones tampón acuosas utilizadas en inmunoensayos. Las bases libres de estos compuestos se solubilizan típicamente con una pequeña cantidad de disolvente orgánico, como DMSO (Descripción, pág. 5, párr. [0049]) Disolución en DMSO (Descripción, pág. 10, párr. [0084]-[0085])	A. Suspendir 10 g de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 ml de anhídrido acético (Col. 3. lín. 28-49)
(ii) añadir la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua para proporcionar una suspensión del compuesto (I);	Mezcla con fases acuosas (Descripción, pág. 10, párr. [0084]-[0085])	B. Añadir 6 ml de hidróxido de sodio 4 N a una suspensión de 3,4 g de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 80 ml de alcohol (Col. 3. lín. 28-49)
(iii) permitir que el compuesto (I) suspendido en la suspensión del compuesto (I) precipite para proporcionar la forma cristalina como se define en la reivindicación 1.	se indujo la cristalización, obteniéndose un sólido que se filtró y se lavó con un poco de acetato de etilo. La recristalización en acetato de etilo y hexano produjo agujas blancas (Descripción, pág. 10, párr. [0086])	Dejar reposar hasta que se disuelva por completo para que precipite un sólido. Redisuelva el sólido añadiendo 80 ml de agua. Acidificar la solución con ácido acético para obtener cristales blancos. Recristalizar en etanol (Col. 3. lín. 28-49)

D6 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un método para preparar compuestos benzodiazepínicos en solución utilizando sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente orgánico, seguido de la adición de fases acuosas con el objetivo de obtener formas estables para aplicaciones en inmunoensayos. En particular, D6 enseña que compuestos como Nordiazepam y Oxazepam, al ser lipofílicos, se solubilizan en pequeñas cantidades de disolventes orgánicos como DMSO y luego se combinan con soluciones acuosas, generando mezclas que permiten recuperar el compuesto sólido para su análisis o uso posterior (Descripción, pág. 5, párr. [0049]; pág. 10, párrs. [0084]–[0085]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el método divulgado en D6 consiste en que la presente solicitud especifica que el compuesto (I) cristaliza mediante precipitación espontánea tras la adición de agua a la solución en DMSO, mientras que en D6 no se menciona explícitamente la formación de un sólido por



Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

precipitación, sino la obtención de una mezcla bifásica que posteriormente se manipula para preparar soluciones de análisis o inmunoensayo, sin describir un proceso de cristalización controlada.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un paso de precipitación espontánea del compuesto (I) en una mezcla DMSO/agua proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D6, puesto que dicho documento ya preveía el manejo y recuperación de compuestos lipofílicos desde soluciones DMSO/acuosas, indicando que estos compuestos pueden manipularse y estabilizarse en fases mixtas sin necesidad de procesos adicionales complejos. En particular, se reporta la obtención de cristales en forma de agujas blancas por adición de agua y solventes orgánicos, con una morfología definida y propiedades físicas estables, lo que demuestra que el control de la cristalización ya era una práctica técnica común para compuestos de esta clase (pág. 10, párr. [0085]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D6 con el fin de obtener una forma sólida del compuesto (I) mediante un procedimiento simplificado de aislamiento, para proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir una etapa de precipitación espontánea de este tipo de compuestos para aislarlos en forma cristalina ya está divulgado en D5, que se refiere a la obtención de compuestos 1,4-benzodiazepínicos estructuralmente relacionados, en donde se describe la formación de cristales blancos mediante la adición de agua a soluciones alcohólicas, seguida de su filtración y recristalización. En particular, el documento D5 reporta que, tras la disolución del compuesto en etanol o alcoholes similares, la adición de agua produce precipitación del sólido, que se recoge como cristales definidos (Col. 3, lín. 55–68; Col. 4, lín. 65–75; Col. 6, lín. 18–36).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el paso de precipitación acuosa espontánea del D5 en el método de D6, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 4 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

5. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018067102	1, 2 y 7	Nivel inventivo
D5	US3296249	1 a 7	Nivel inventivo
D6	US20030153096	3 a 6	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a la falta de nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, “(...) D3 no enseña



Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

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” y que, “No obstante, D3 no se refiere al compuesto de la reivindicación 1 (tal y como puede observarse en la Tabla 1 de dicho documento) y el Examinador no consideró esta diferencia fundamental dentro de su análisis de nivel inventivo”. Agregó el solicitante que, “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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta nivel inventivo aún continúa siendo pertinente, en la medida que en la presente etapa del examen, el análisis de nivel inventivo ya no se fundamenta en el documento D3, sino en los documentos D1 y D5, los cuales fueron identificados como más pertinentes para evaluar la materia objeto de protección, particularmente la reivindicación 1 relacionada con la forma cristalina del compuesto (I). En este sentido, el documento D1 continúa siendo considerado como el estado de la técnica más cercano, toda vez que divulga expresamente el mismo compuesto 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona y su uso como medicamento con propiedades analgésicas y anticonvulsivas (pág. 1, resumen), constituyendo así una base directa para evaluar modificaciones estructurales o físicas como lo es una forma cristalina específica.

La diferencia entre la invención reivindicada y el compuesto divulgado en D1 radica en que la presente solicitud alega una forma cristalina particular definida por un patrón de difracción de rayos X y un punto de fusión. Sin embargo, tal como se analizó en el presente examen de patentabilidad, no se evidencia un efecto técnico inesperado asociado a dicha forma cristalina, ya que las diferencias observadas en los ejemplos (Descripción, págs. 27–32, Ejemplos 3 y 4) son atribuibles a variables técnicas conocidas como el tamaño de partícula, el uso de excipientes como Tween-80 o la micronización, más que a una ventaja intrínseca del polimorfo. De hecho, el mismo ejemplo 3 evidencia que la simple reducción del tamaño de partícula de la Forma I genera una mejora comparable en la ED₅₀, lo cual indica que el comportamiento farmacológico es atribuible a factores físico-técnicos predecibles. Así mismo, no se aportan parámetros farmacocinéticos como C_{max}, AUC o tasa de absorción que sustenten una mejora biofarmacéutica clara e inesperada.

Por su parte, el documento D5 complementa lo divulgado en D1 al evidenciar que, para compuestos benzodiazepínicos estructuralmente similares, la obtención de formas cristalinas blancas de alto punto de fusión es una práctica común (Col. 1, lín. 44–53). En los ejemplos 8 y 20 (Col. 6 y 7), se describen explícitamente procesos de cristalización y caracterización del estado sólido, lo cual refuerza que una persona versada en la materia tendría no solo la motivación, sino también los medios técnicos disponibles para intentar obtener y aislar una forma cristalina del compuesto ya conocido en D1, sin requerir actividad inventiva. En consecuencia, no resulta correcto afirmar que los documentos del estado de la técnica no abordan el fenómeno del polimorfismo. Si bien no se describe explícitamente como “polimorfismo” en todos los casos, los procedimientos de cristalización, caracterización por punto de fusión y purificación por recristalización ya constituyen prácticas rutinarias mediante las cuales se accede a diferentes formas

Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

sólidas, particularmente en la familia de las benzodiazepinas, donde este fenómeno es ampliamente conocido en la literatura farmacéutica. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 resulta evidente para una persona normalmente versada en la materia a la luz de D1 en combinación con D5.

En segundo lugar, el solicitante señaló 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’*. Agregó también el solicitante que, *“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”, y que, ‘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)”*”.

En segundo lugar, esta Oficina se permite reiterar que el análisis de nivel inventivo ya no se fundamenta en los documentos D3 ni D4, como fue presentado en el examen anterior, sino en los documentos D6 como estado de la técnica más cercano y D5 como documento complementario, los cuales permiten sustentar que el método reivindicado carece de nivel inventivo. El documento D6 enseña el uso de DMSO como disolvente para compuestos benzodiazepínicos poco solubles, y la formación de soluciones mixtas con agua, con el fin de facilitar su manipulación y análisis (párr. [0049]; párrs. [0084]–[0085]). Aunque no se describe explícitamente un proceso de precipitación espontánea como en la solicitud, sí se evidencia que este tipo de solventes y sistemas bifásicos eran utilizados de forma rutinaria para manejar y aislar formas sólidas de esta clase de compuestos. El documento D5 complementa esta enseñanza al divulgar que compuestos benzodiazepínicos similares pueden obtenerse como cristales blancos bien definidos mediante la adición de agua a soluciones orgánicas (Col. 3, lín. 55–68; Col. 4, lín. 65–75), lo que demuestra que la precipitación controlada era una estrategia conocida en la preparación de formas sólidas de compuestos con esta estructura.

Respecto a la alegada impredecibilidad entre polimorfismo y biodisponibilidad, esta Oficina aclara que no ha afirmado que dicha relación sea determinista o lineal en todos los casos. Sin embargo, en el presente expediente, la mejora farmacológica alegada (menor ED₅₀) no constituye un efecto técnico inesperado, toda vez que la misma puede ser explicada por otros factores conocidos, tales como:

- El uso de Tween-80 como agente solubilizante (Ejemplo 3, pág. 29), cuya presencia puede alterar significativamente la disolución oral.
- La micronización previa de las formas sólidas, que modifica la superficie de exposición al medio gastrointestinal y, por tanto, la tasa de absorción.
- La diferencia en tamaño de partícula entre la Forma II (24.3 µm) y la Forma I micronizada (29 µm), la cual, puede tener un impacto en compuestos de baja solubilidad acuosa.

Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

A ello se suma que el documento D1 ya divulga que el compuesto objeto de la solicitud presenta efecto analgésico a una dosis tan baja como 0.5 mg/kg por vía oral (Resumen), lo cual refuerza que ya era conocido el efecto terapéutico a dosis cercanas a las que ahora se alegan. Además, los datos de DL₅₀ reportados para las Formas I y II no muestran diferencias significativas (1121 ± 190 mg/kg vs. 1475 ± 402 mg/kg), lo que confirma que no hay mejora en términos de seguridad o toxicidad.

En consecuencia, los efectos reportados en la solicitud pueden atribuirse a factores fisicoquímicos predecibles asociados a la cristalización, el tamaño de partícula y la formulación, sin que se evidencie una ventaja técnica no anticipable o sorprendente derivada de la forma cristalina como tal. Por tanto, el método propuesto para obtener dicha forma, basado en la disolución en DMSO y adición de agua, no constituye una solución técnica no evidente, sino una variación esperada a partir de técnicas estándar ampliamente conocidas en el campo técnico de los compuestos benzodiazepínicos.

En tercer lugar, el solicitante manifestó que, *“(…) 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”*.

Respecto al tercer argumento del solicitante, esta Oficina aclara que, en virtud del principio de independencia, las decisiones adoptadas por otras Oficinas no son vinculantes para esta Superintendencia. Las solicitudes de patente son examinadas de forma autónoma conforme a los criterios establecidos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina, los cuales constituyen el marco legal aplicable en esta jurisdicción. Por lo tanto, el hecho de que la materia haya sido concedida en otros países no implica automáticamente que cumpla con los requisitos de patentabilidad exigidos, ni desvirtúa los fundamentos técnicos y jurídicos por los cuales esta Oficina considera que la solicitud en estudio carece de actividad inventiva.

Por último, el solicitante solicitó que, *“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”*.

Finalmente, esta Oficina aclara que ya se emite un nuevo examen de fondo conforme a lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, toda vez que el solicitante efectuó el pago correspondiente para dicho efecto. En consecuencia, las consideraciones aquí presentadas corresponden al análisis técnico derivado de esta nueva etapa del trámite.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma,

Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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



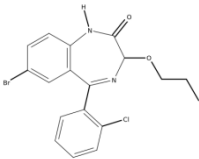
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0008898		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/UA2019/000020		30/01/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
20/12/2018				X					
Solicitante									
Anatoliy REDER, Dmytro POZIGUN									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 7
Palabras clave utilizadas	 S benzodiazepine AND (crystal* OR polymorph*) AND ("x-ray diffraction" OR XRPD) and "x-ray diffraction" and benzodiazepine S benzodiazepine AND (crystallization OR precipitation) AND (dimethyl sulfoxide OR DMSO) AND water S "Anticonvulsant" and crystalline S benzodiazepine AND (crystallization OR precipitation) AND C07D243/26 AND crystal AND DMSO
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 243/14, C07D 243/24, A61K 31/5513, A61P 25/02

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	Sin resultados adecuados	N/A	N/A	N/A	N/A
ISA EPO Origin	WO2018067102	12/04/2018	1, 2 y 7	Descripción, pág. 1. Reivindicación 1	Y
ISA	⁽¹⁾ Brittain H.G.	2009	N/A	N/A	A
	UA108246	10/04/2015	N/A	N/A	A
	Pavlovsky V.I. et al., <i>NEURO PHYSIOLOGY</i>	2013	N/A	N/A	A
PATBASE	GB1022642	16/03/1966	N/A	N/A	A
JPO ORBIT	JP2007516276	21/06/2007	N/A	N/A	A
	JP2008174495	31/07/2008	N/A	N/A	A
CNIPA	CN107400115	28/11/2017	N/A	N/A	A
STNext	RU2440120	20/01/2012	N/A	N/A	A
	RU2430094	27/09/2011	N/A	N/A	A



Oficio N° 11824 de 28 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

	(²) Fleischman, S. G., <i>et al.</i>	17/06/2003	N/A	N/A	A		
	(³) Yasuda, M., <i>et al.</i>	1996	N/A	N/A	A		
Google patents	WO2007087555	02/08/2007	N/A	N/A	A		
	UA108246	10/04/2015	N/A	N/A	A		
	US6288057	11/09/2001	N/A	N/A	A		
	US20030153096	14/08/2003	3 a 6	Descripción, pág. 10, párr. [0084]-[0087]	Y		
	US3296249	03/01/1967	1 a 7	Col 6, lín. 18-36, Ejemplo 8; Col 7, lín. 66-75, Ejemplo 20; Col 1, lín. 44-53	Y		
Research Gate	(⁴) Larionov, V. B., <i>et al.</i>	03/2018	N/A	N/A	A		
Springer	(⁵) Pavlovsky, V. I., <i>et al.</i>	12/12/2012	N/A	N/A	A		
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		(¹) Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. <i>Informa healthcare</i>, Second Edition. (²) Fleischman, S. G., Kudva, S. S., McMahon, J. A., Moulton, B., Walsh, R. D. B., Rodríguez-Hornedo, N., & Zaworotko, M. J. (2003). Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: Multiple-component crystalline solids involving carbamazepine. <i>Crystal Growth & Design</i>, 3(6), 909–919. Recuperado de https://doi.org/10.1021/cg034035x. (³) Yasuda, M., Nakamatsu, S., Yamazaki, Y., Hatta, H., Aritaka, N., Amemiya, T., & Yamamoto, M. (1996). Study on the crystal form, solubility, and absorption improvement of poorly soluble drug (R)-1-[2,3-Dihydro-1-(2'-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea (YM022). <i>Yakugaku Zasshi</i>, 116(8), 639-646. Recuperado de https://doi.org/10.1248/yakushi1947.116.8_639. (⁴) Larionov, V. B., Golovenko, M. Ya., & Reder, A. S. (2018). Propoxazepam conformation and its orientation in the GABAA-receptor binding site. <i>Ukrainian Biopharmaceutical Journal</i>, 18(150). Recuperado de https://doi.org/10.24959/ubphj.18.150. (⁵) Pavlovsky, 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. <i>Pharmaceutical Chemistry Journal</i>, 46, 540-545. Recuperado de : https://doi.org/10.1007/s11094-012-0842-9					
		(2) Categorías de documentos citados					
		“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
		Fecha del reporte de búsqueda: 23/07/2025					