

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

Señores
PULMOCIDE LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMA CRISTALINA POLIMÓRFICA 1 DEL COMPUESTO 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-(((1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)METIL)-5-(2,4-DIFLUORO FENIL)TETRAHIDROFURAN-3-IL)METOXI)-3-METILFENIL)PIPERAZIN-1-IL)-N-(4-FLUOROFENIL)BENZAMIDA (PC945), Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE, CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/GB2020/053107

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 04 de diciembre de 2020.

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

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

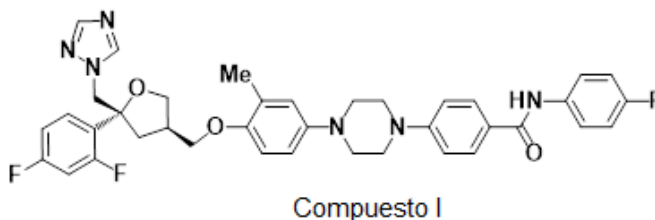
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 28 de agosto de 2025 bajo el número NC2022/0007808, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta Oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

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

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea la forma cristalina polimórfica 1 del compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-(((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil) benzamida y composiciones que lo comprenden.



Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 28 de agosto de 2025.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

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

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el No. NC2022/0007808 de 28 de agosto de 2025 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta Oficina acepta el siguiente título: "FORMA CRISTALINA POLIMÓRFICA 1 DEL COMPUESTO 4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)METIL)-5-(2,4-DIFLUOROFENIL)TETRAHIDRO FURAN-3-IL)METOXI)-3-METILFENIL)PIPERAZIN-1-IL)-N-(4-FLUOROFENIL) BENZAMIDA (PC945), Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE, CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA".

5. Unidad de invención

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

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Un compuesto de la Fórmula (I), en una forma cristalina en la que la forma cristalina es la **Forma Polimórfica 1**, (Reivindicación 1 y 2 – Parcialmente Reivindicaciones 5 a 9)

Grupo inventivo 2: Un compuesto de la Fórmula (I), en una forma cristalina en la que la forma cristalina es la **Forma Polimórfica 2**, (Reivindicación 3 y 4 – Parcialmente Reivindicaciones 5 a 9)

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

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

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

6. Determinación del Estado de la Técnica

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

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

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

D1¹ divulga el compuesto 4-(4-(4-(((3,5)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluoro fenil)tetrahidrofuran-3-il)metxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil) benzamida con actividad antifúngica (Rev. 1).

D3² divulga la forma cristalina IV de posaconazol y composiciones farmacéuticas que la contienen. Dicha composición farmacéutica puede utilizarse para tratar o prevenir infecciones fúngicas (resumen).

7. Examen de Patentabilidad

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

Grupo inventivo 1

7.1. Nivel Inventivo

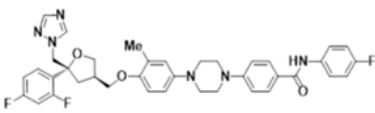
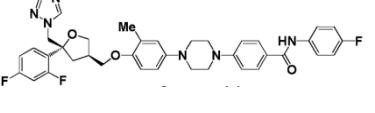
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0007808 de 28 de agosto de 2025) refiere a: “Un compuesto de la fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

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



Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un compuesto de la fórmula  que es 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil) tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4- fluorofenil) benzamida	Compuesto de fórmula  4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluoro fenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4- fluorofenil) benzamida Rev. 1	Compuesto antifúngico de fórmula (I) Posaconazol Pág. 1, [0002]
En una forma cristalina que es la Forma polimórfica 1 que tiene: un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene siete picos en 7,0, 7,4, 7,9, 18,2, 19,7, 20,8, y 24,7 grados 2-theta ($\pm$ 0,2) medido utilizando radiación Cu Kα	Describe todas las formas polimórficas del compuesto - Pág. 8 línea 1	Forma cristalina que es la Forma cristalina IV de posaconazol Caracterizado mediante DRXP IR TGA y DSC Pág. 2, [0033] a [0038]

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida y menciona todos los polimorfos del compuesto (Rev. 1, pág. 8 línea 1). El compuesto de D1 presenta actividad antifúngica potente, larga duración de su acción en pulmones y baja exposición sistémica y perfil aceptable de seguridad administrado de forma nasal (pág. 12 línea 20).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar que se trata de una Forma Polimórfica 1 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene siete picos en 7,0, 7,4, 7,9, 18,2, 19,7, 20,8, y 24,7 grados 2-theta ($\pm$ 0,2) medido utilizando radiación Cu K α .

El efecto que se logra al especificar que el Compuesto (I) corresponde a la Forma Polimórfica 1 y realizar su caracterización correspondiente, consiste en que dicha forma conserva su integridad cristalina al ser sometida a micronización y se reduce a un polvo con la distribución de tamaño de partícula (respirable) requerida, en contraste con la Forma 3 descrita en D1, de acuerdo con el anexo presentado bajo el radicado No. NC2022/0007808 de 20 de marzo de 2025.

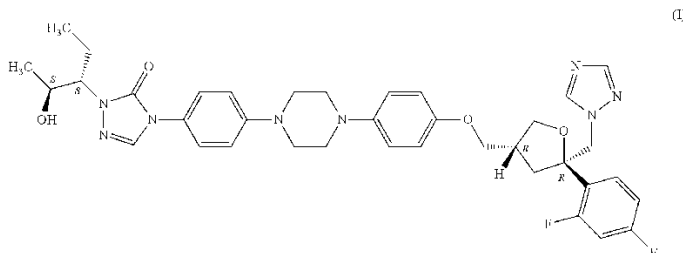
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener una forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) que presente estabilidad, por ejemplo, frente a un proceso de micronización?

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



Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808



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

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

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

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

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

En consecuencia, la composición reclamada en la reivindicación 5 tampoco tiene nivel inventivo porque, una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto está en forma de partículas suspendidas en un medio acuoso y la concentración del compuesto es de 1 a 10 mg/mL, se puede derivar de manera obvia bajo las anterioridades D1 y D3 (D1: pág. 8, líneas 9 a 11 – D3: pág. 5, [0080]), y porque no hay evidencia del efecto otorgado por la composición reclamada.

Además, D1 divulga que las composiciones también son preparadas como suspensiones en medios acuosos que comprenden agua y uno o más excipientes seleccionados de

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

reguladores de pH, agentes ajustadores de la tonicidad, reguladores de la viscosidad y surfactantes (pág. 9, líneas 1 a 5).

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

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 6 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 5, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016087878	1, 2, 5 a 9	Nivel inventivo
D3	US2011065722A1	1, 2, 5 a 9	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a modificaciones realizada al capítulo reivindicatorio.

El solicitante argumenta:

“(…) se elimina la Reivindicación 3;

- las nuevas Reivindicaciones 2 a 8, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 a 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4 a 8, respectivamente;*
- la característica (b), relativa a las dimensiones de la celda unidad de las Formas cristalinas 1 y 2, se ha eliminado de las Reivindicaciones 1 y 2 y se han incluido en las Reivindicaciones dependientes 2 y 4, respectivamente;*
- se modifica la Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 4) para especificar la concentración del compuesto de formula (I) en cualquiera de las formas cristalinas I y II;*
- se eliminó el término “al menos” de la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 5);*
- se ajustaron la numeración y las dependencias de las reivindicaciones a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. (…)”*

Esta Oficina señala que acepta las modificaciones radicadas bajo No. NC2022/0007808 de 28 de agosto de 2025, por cumplir con los requisitos legales establecidos en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Argumentos respecto a unidad de invención

El solicitante argumenta que:

“(…) En relación con la supuesta falta de unidad de invención, me permito respetuosamente volver a mencionar que la presente solicitud hace referencia a los

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

polimorfos 1 y 2 del compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida, en donde las formas solidas antes mencionadas representan formas alternativas de **estado sólido del mismo compuesto**, y por tanto tienen la **misma estructura química** (que corresponde a un único concepto inventivo), y propiedades fisicoquímicas adecuadas para su uso previsto como agente terapéutico tópico (un mismo efecto técnico para las diferentes modalidades).

Adicionalmente, ambas formas cristalinas presentan ventajas comunes, por ejemplo, su estabilidad termodinámica y cinética (esta última de especial importancia), así como su capacidad para micronizarse a un tamaño de partícula respirable y para formularse en un medio acuoso para administración inhalatoria, conservando al mismo tiempo su integridad polimórfica inicial. Además, y lo que es más importante, ambos polimorfos pueden formularse como suspensiones acuosas dispersables para su administración por inhalación mediante nebulización.

Estas propiedades esenciales constituyen un único concepto técnico inventivo, ya que tanto la forma polimórfica 1 como la forma polimórfica 2 representan respuestas novedosas y alternativas al “problema que se pretende resolver”. Dicho reto práctico consiste en la identificación de sustratos cristalinos adecuados que puedan diseñarse para obtener agentes antifúngicos eficaces formulados para su administración directa en el pulmón. Las dos nuevas formas polimórficas de la presente invención fueron elegidas como candidatas adecuadas para este fin aplicando los mismos criterios estrictos a su selección.

Por lo tanto, y de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (en adelante MAP) la unidad de la invención debe reconocerse cuando las reivindicaciones comparten una actividad común y características estructurales comunes¹. De forma miliar el MAP señala que “en referencia a la unidad de invención de un grupo de polimorfos reivindicado, se tendrá presente que, si las características distintivas nuevas e inventivas de los polimorfos son comunes a todos los polimorfos reivindicados, en tal caso se considerará que hay unidad de invención”³ (énfasis fuera del texto).

Teniendo en cuenta lo anterior, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, y a la luz del MAP, toda vez que las formas cristalinas reivindicadas **hacen parte de un único concepto inventivo**, el cual está definido por unas características estructurales particulares, las cuales les confieren el mismo efecto técnico a sus distintas variantes, de manera tal que una persona medianamente versada en la materia puede comprender la relación estructural y funcional entre las diversas modalidades del concepto inventivo reivindicado. Por tanto, considero totalmente subsanada la observación relacionada.

Esta Oficina señala una vez más que los polimorfos son reconocidos en la técnica como entidades cristalinas independientes, que pueden presentar diferencias significativas en sus parámetros fisicoquímicos. Por lo tanto, el hecho de compartir la misma estructura química no resulta suficiente para establecer la existencia de un único concepto inventivo. En este sentido, la característica nueva e inventiva radica en las formas cristalinas y no simplemente en la estructura química del compuesto. En el presente caso no se identifican características estructurales nuevas e inventivas comunes a las formas reivindicadas, por lo cual no se configura un concepto inventivo común que justifique la unidad de invención. Asimismo, el MAP aclara que la unidad de invención en polimorfos solo se reconoce si las características distintivas nuevas e inventivas son comunes a todos los polimorfos reivindicados. Aquí no se cumple dicho criterio, ya que cada forma cristalina se define por su propio patrón de difracción y sus parámetros de celda

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

característicos. En consecuencia, se mantiene la objeción de falta de unidad de invención previamente planteada.

Argumentos respecto a claridad

El solicitante argumenta que:

“(…) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicación 3 y a las modificaciones introducidas en la Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 4) en donde ahora se especifica que la concentración del compuesto de Fórmula I en las formas cristalinas 1 o 2 en la composición está en el rango de 1 a 10 mg/mL. Además, se eliminó el término “al menos” de la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 5).

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

Esta Oficina aclara que las objeciones trasladadas en el Oficio No. 6381 de 30 de abril de 2025 fueron superadas, toda vez que se eliminaron los términos imprecisos, se precisó la concentración del compuesto de Fórmula I y se eliminaron las expresiones no concisas. En consecuencia, el nuevo capítulo reivindicatorio se considera claro y conciso.

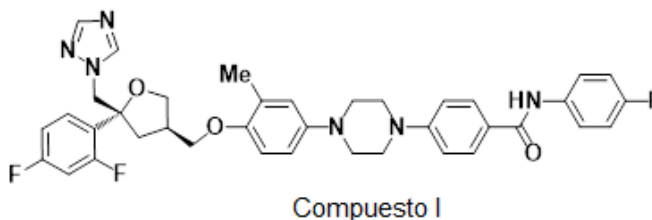
Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante argumenta que:

“(…) A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es (...). Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Tal como como mencioné en mi respuesta al primer examen D1 divulga el compuesto de fórmula (I) como una manifestación pobremente cristalina de dicho compuesto que actualmente se describe como Forma 3.



Caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo como el de la Figura 1:

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

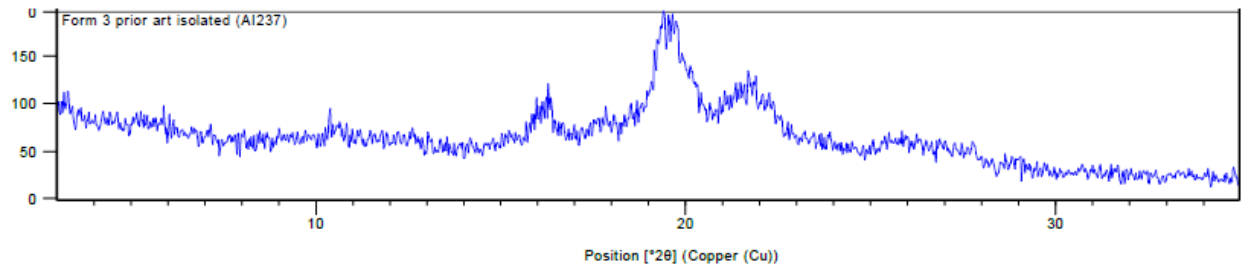


Figura 1.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

La presente solicitud difiere de lo enseñado en D1, en que reivindica las Formas polimórficas 1 y 2, que son distintas de la Forma 3, divulgada en D1. Si bien D1 menciona de forma muy general “todos los polimorfos de los compuestos descritos” el mismo no divulga el compuesto 1 en forma polimórfica 1 y 2, mucho menos que este tenga específicamente los parámetros fisicoquímicos descritos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En particular, D1 describe la preparación del Compuesto (I) mediante la reacción del ácido benzoico (II), en su forma monoclóruo, con 4-fluoroanilina, realizada a una escala de 1 kg (página 30, líneas 1 a 20). Los ensayos comparativos llevados a cabo por el Solicitante (Anexo 1, el cual se anexa nuevamente para su inmediata referencia) permitieron demostrar que la forma obtenida para el compuesto de Formula I en D3 corresponde a un estado poco cristalino, poco ordenado y prácticamente amorfo con un patrón de difracción de rayos X completamente diferente de las Formas I y II de la invención, y que además, sufre degradación sucesiva bajo condiciones de estrés (calentamiento y cizallamiento) lo que convierte esta forma del compuesto I en un candidato deficiente para la manipulación mediante técnicas de molienda por chorro para la formulación de un medicamento inhalado.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

(...) En efecto, tal como reconoce el 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. En particular, el Capítulo Descriptivo menciona que las formas cristalinas 1 y 2 tienen propiedades ventajosas en comparación con la forma 3 divulgada en D1.

Como se mencionó previamente, las formas cristalinas 1 y 2 de la invención presentan gran estabilidad termodinámica y cinética otorgándole al compuesto de Formula (I) capacidad para micronizarse a un tamaño de partícula respirable y para formularse en un medio acuoso para administración inhalatoria, conservando al mismo tiempo su integridad polimórfica inicial.

Por el contrario, **la Forma 3** correspondiente una forma prácticamente amorfa no satisface por sí misma las propiedades de estabilidad cinética y termodinámica para **el desarrollo de un medicamento antimicótico inhalado**. En efecto, los métodos de purificación adoptados en D1 y refinados tras varios años de investigación **no** lograron obtener una forma del compuesto I aceptable para el desarrollo preclínico, ya que contenía múltiples contaminantes, incluyendo entre otros, residuos de metales pesados de una transformación mediada por paladio utilizada en su preparación. Estos factores fueron suficientes para descartar la Forma 3 como candidata viable para el desarrollo. Lo anterior fue demostrado en el Anexo 1 presentado en respuesta al primer examen de fondo.

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

En contraste, las nuevas formas polimórficas aquí reclamadas poseen propiedades adecuadas para el desarrollo preclínico. Estas características incluyen, ser fácilmente micronizadas para administración por inhalación; mostrando una estabilidad de almacenamiento prolongada como sus suspensiones acuosas y una facilidad para redispersión mediante agitación.

*Por lo tanto, de las Formas polimórficas 1 y 2 en comparación con la Forma 3 presentan efectos técnicos ventajosos e inesperados que **no** podrían predecirse simplemente a partir de la divulgación de una forma vagamente cristalina como aquella enseñada en D1."*

Esta Oficina reitera que D1 describe claramente el Compuesto 1 reclamado y menciona que dicho compuesto puede obtenerse como polimorfos del mismo (Rev. 1, pág. 8 línea 1). Esta divulgación proporciona una motivación clara para que un experto en la materia, en busca de un compuesto con mejores propiedades, realizara un cribado de polimorfos del compuesto divulgado en D1. Además, dado el conocimiento general en la técnica sobre la posibilidad de obtener polimorfos cristalinos a partir de formas amorfas, dicho experto habría considerado de manera rutinaria la cristalización del Compuesto 1 con el objetivo de mejorar sus propiedades. Si bien D1 es silencioso en el momento de establecer la forma polimórfica I reclamada, esta Oficina reitera que esta ha sido considerada como la características distintiva entre D1 y la presente solicitud, y ante la cual se ha evidenciado un efecto relacionado con que dicha forma conserva su integridad cristalina al ser sometida a micronización y se reduce a un polvo con la distribución de tamaño de partícula (respirable) requerida, en contraste con la Forma 3 descrita en D1, conforme a los anexos aportados bajo radicado No. NC2022/0007808 de 20 de marzo de 2025.

No obstante, la obtención de formas polimórficas más estables, que faciliten el procesamiento farmacéutico y presenten mejores propiedades de disolución y biodisponibilidad (pág. 1, [0008]), ya se encuentra divulgada en D3. Este documento enseña que la forma cristalina IV de posaconazol exhibe estabilidad mejorada y es adecuada para su uso en composiciones farmacéuticas tales como suspensiones o dispersiones acuosas, por ejemplo, para administración oral. Asimismo, describe que dicha forma cristalina es apta para la producción y manipulación a gran escala, presenta la solubilidad en agua necesaria para la preparación de estas composiciones y ofrece una velocidad y un grado de absorción superiores debido a su mayor solubilidad, factores que repercuten favorablemente en la biodisponibilidad, en particular en combinación con su reducido tamaño de partícula y gran superficie específica (pág. 4, [0068]). Por lo tanto, el efecto atribuido a la forma polimórfica I de la presente solicitud no puede considerarse sorprendente, sino previsible a la luz de las enseñanzas de D3.

Continúa el solicitante y manifiesta que:

"Dado que no todos los materiales cristalinos se fragmentan adecuadamente cuando son sometidos al calentamiento y al cizallamiento mecánico y es posible que los sometidos a micronización sufran cambios no deseados (descomposición o pérdida de su estructura cristalina). Es importante volver a mencionar que las Formas polimórficas 1 y 2 de la presente invención no solo son estables bajo condiciones agresivas de manipulación (Figuras 10 y 13 del Capítulo Descriptivo), sino que también fueron aplicados con éxito en estudios con animales mediante administración inhalada.

Este comportamiento se ilustra claramente a partir de los datos presentados (Tabla 13 del Capítulo Descriptivo) y depende completamente de que las condiciones sean favorables, de modo que la tasa de interconversión entre los polimorfos sea lo

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

suficientemente rápida como para que el resultado sea observable en el marco temporal experimental. La concentración de agua, un potente antidisolvente en estas mezclas, es un factor clave en el destino del sólido de Forma 2, mientras que el tiempo y la temperatura también contribuyen. Como era de esperar, los tiempos de exposición prolongados y las temperaturas más altas conducen a un agotamiento más rápido de la Forma 2 y su transformación en la Forma 1, permaneciendo inalteradas todas las demás condiciones.

*Además, el efecto de aumentar el nivel de agua en estas mezclas orgánicas acuosas es deprimir rápidamente la concentración de la sustancia farmacológica que está presente en la solución. Dada la naturaleza altamente lipofílica del Compuesto (I) y su bajísima solubilidad en agua, se alcanza rápidamente un umbral más allá del cual la cantidad de compuesto (en cualquier forma) aún en solución es tan baja que sus constituyentes están sujetos a control cinético. En estas condiciones ambientales (contenido de agua moderado a alto), la dominancia termodinámica deja de operar y la interconversión se vuelve insignificante, casi imperceptible. Una consecuencia de estas propiedades fisicoquímicas es que las suspensiones acuosas formuladas del compuesto (I), como Forma 2, presentan una desfavorabilidad termodinámica, pero una alta estabilidad cinética. Esto permite administrar dicho compuesto en una forma cristalina favorable (Forma 2), aunque el material suspendido revertiría a la Forma 1 si su solubilidad lo permitiera. Esta característica inesperada y ventajosa, **permite administrar la forma cristalina seleccionada, con una biodisponibilidad superior.***

En atención a lo anterior, esta Oficina aclara que la Figura 10 describe el patrón de XRPD de la Forma polimórfica 1 obtenida a partir de acetona acuosa (H₂O al 5 %) después de la micronización; mientras que la Figura 13 corresponde al patrón de XRPD de alta resolución de la Forma polimórfica 2 obtenida de THF/TBME, después de la micronización. Cabe precisar que la presentación de difractogramas aislados no constituye una demostración concluyente de estabilidad bajo condiciones de manufactura.

Por otra parte, si bien los datos de la Tabla 13 (Entradas 1, 2, 4 y 5) muestran que cada polimorfo se conserva en su estado inicial cuando se encuentra de manera aislada, la misma tabla revela que, al partir de una mezcla de los dos polimorfos, el sistema se transforma completamente en la Forma 2 (Entradas 3 y 6). Esto contradice el argumento de “estabilidad general”, evidenciando que la estabilidad depende del estado inicial del sistema. La permanencia de un polimorfo en condiciones controladas no equivale a demostrar robustez frente a la interconversión en escenarios de procesamiento donde, de manera inevitable, pueden coexistir fases mixtas.

Asimismo, En MEK/agua 5 %, la mezcla binaria se transforma en su totalidad en Forma 1 (Entrada 9), lo que demuestra que la interconversión ocurre bajo condiciones que simulan procesos industriales (donde la humedad es inevitable). En THF/agua 5 %, los resultados son aún más contundentes: tanto la Forma 2 individual (Entrada 11) como la mezcla binaria (Entrada 12) se convierten en la Forma 1, confirmando que en presencia de bajos niveles de agua, la Forma 1 es la termodinámicamente preferida. Estos datos demuestran que las Formas 1 y 2 no son estables bajo condiciones agresivas de manipulación, ya que presentan una marcada propensión a transformarse dependiendo del disolvente y del contenido de agua. En particular, la Forma 2 no permanece estable en presencia de agua en THF (Entrada 11) y solo se conserva en MEK acuosa cuando se encuentra de manera aislada (Entrada 8), pero no cuando coexiste con la Forma 1 (Entrada 9). Lo anterior sugiere que la “estabilidad cinética” no es una propiedad generalizable, sino limitada a condiciones experimentales muy específicas y no representativas de escenarios farmacéuticos reales.

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

El solicitante argumenta que:

“D. Deducir el problema técnico a solucionar.

*“En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC explica 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 (énfasis fuera del texto).*

En vista de lo anterior, y considerando lo mencionado en el punto anterior, considero válido insistir en reformular el problema técnico de la siguiente manera: “¿Cómo desarrollar compuestos cristalinos del Compuesto 1 que presenten capacidades superiores, tales como estabilidad termodinámica y cinética, la biodisponibilidad, la capacidad para micronizarse a un tamaño de partícula respirable y aptas para ser formuladas en un medio acuoso para administración inhalatoria conservando al mismo tiempo su integridad polimórfica inicial, en comparación del compuesto pobremente cristalino?

Contrario a lo anterior, el Despacho señala que el problema técnico es: “¿Cómo obtener una forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) que presente estabilidad, por ejemplo, frente a un proceso de micronización?” Sin embargo, al no identificar todos los efectos técnicos de las formas polimórficas reclamadas, la formulación del problema técnico propuesta por el Despacho no los incluye.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

“(…) Como se mencionó previamente la forma del compuesto I divulgada en D1 es muy diferente estructural y funcionalmente de las formas cristalinas 1 y 2 que se reclaman en la presente invención. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia basada únicamente en las divulgaciones y enseñanzas de D1 y frente al problema de cómo desarrollar compuestos cristalinos del Compuesto 1 que presenten capacidades superiores, tales como estabilidad termodinámica y cinética, la biodisponibilidad, la capacidad para micronizarse a un tamaño de partícula respirable y aptas para ser formuladas en un medio acuoso para administración inhalatoria conservando al mismo tiempo su integridad polimórfica inicial, en comparación del compuesto pobremente cristalino, no estaría en absoluto motivada a modificar aleatoriamente la forma del compuesto I mencionada en D1, esperando obtener inequívocamente las formas cristalinas 1 y 2 con las características que aquí se reclaman.

En otras palabras, D1 no proporciona ningún tipo de información relevante sobre cómo y cuáles formas solidas específicas se podrían obtener, mucho menos si las mismas podrían o no presentar las propiedades listadas anteriormente, sin necesidad de acudir a experimentación adicional exhaustiva.

ii) En segundo lugar, las falencias de las enseñanzas de D1 para llegar a la presente invención no se resuelven con las enseñanzas de D3, como afirma equivocadamente el Despacho. Particularmente, D3 divulga la forma cristalina IV del poconazol, composiciones cristalinas del mismo, así como su método de preparación (Resumen). D3 menciona que previo al desarrollo de la forma IV ya se habían encontrado las formas I a III, de las cuales, solo la forma III pudo ser empleada en el desarrollo de productos farmacéuticos, dado que las formas I y II eran demasiado inestables para este propósito y en consecuencia, se hacía necesaria la búsqueda de nuevas formas del poconazol con propiedades incluso mejores a las de la forma I (párrafos 007 y 008).

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

En este sentido, D3 menciona específicamente que la forma IV del poconazol se caracteriza por un patrón de difracción que comprende picos en ángulos 2-theta de aproximadamente 3,2°, 6,6°, 10,9°, 16,9°, 18,4° y 25,1° (párrafos 0010 y 0011). Además, incluso aunque D3 menciona que la forma polimórfica IV se puede obtener a partir de las formas I y II como material de partida, es necesario que estén también presentes cristales semilla en la forma cristalina IV para que se pueda dar la transformación. Es decir, en D3 se demuestra que no siempre es fácil establecer el material de partida requerido para obtener una forma cristalina en particular, de hecho, en todos los ejemplos divulgados en D3 para obtener la forma IV se emplea solo la forma amorfa o la forma III.

Lo único que D3 plantea es aquello que hace parte del conocimiento general de la persona medianamente versada en la materia y es, utilizar como material de partida para la obtención de nuevas formas polimórficas las formas amorfas o cristalinas ya conocidas de un compuesto particular, lo que es a todas luces obvio y aplica para cualquier otro compuesto, pero no proporciona indicación alguna acerca de i) cual de las formas conocidas debe emplear como material de partida para obtener una forma polimórfica nueva; ii) cuales serían las condiciones requeridas para su obtención y iii) mucho menos proporciona información acerca de las posibles propiedades que tendría la nueva forma polimórfica obtenida (si es que se obtiene). Por lo tanto, y contrario a lo afirmado por el Despacho, D3 no proporciona información útil para ninguna persona medianamente versada en la materia que le sirva de complemento a la información proporcionada en D1 para el desarrollo de nuevos polimorfos, mucho menos para el desarrollo de específicamente las formas 1 y 2 de la invención."

Esta Oficina reitera que D1 divulga el Compuesto I en forma sólida y que puede obtenerse los polimorfos del mismo (Rev. 1, pág. 8 línea 1). A partir de esta divulgación, la persona versada en la materia estaría motivada a investigar las posibles formas polimórficas del compuesto como parte rutinaria del desarrollo farmacéutico.

Por su parte, D3 enseña que, frente a la inestabilidad de ciertos polimorfos, el experto busca sistemáticamente nuevas formas cristalinas con propiedades mejoradas. En este contexto, D3 describe que la forma cristalina IV de posaconazol exhibe una estabilidad superior al emplearse en composiciones farmacéuticas, tales como suspensiones o dispersiones acuosas, por ejemplo, para administración oral. Adicionalmente, esta forma cristalina resulta adecuada para la producción y manipulación a granel, presenta la solubilidad en agua requerida para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas y ofrece una mayor velocidad y grado de absorción debido a su solubilidad, factores que inciden positivamente en la biodisponibilidad, en particular en combinación con su pequeño tamaño de partícula y elevada superficie específica (pág. 4, [0068]). Este razonamiento es de carácter general y aplicable a cualquier compuesto orgánico de interés farmacéutico.

En relación con el argumento del solicitante, quien sostiene que D3 no enseña cuál forma obtener ni en qué condiciones, cabe precisar que ello no es necesario. El estándar de obviedad no exige una guía inequívoca, sino la existencia de una motivación razonable para llevar a cabo ensayos rutinarios. Tal motivación está claramente presente en D1 (conocimiento del compuesto) y en D3 (necesidad de explorar polimorfos más estables).

El solicitante argumenta que:

"En este punto, valdría la pena preguntarle al Despacho ¿en qué parte de D3 se menciona que a través del cribado de polimorfos de un compuesto cualquiera es siempre posible obtener formas sólidas alternativas con propiedades fisicoquímicas mejoradas? De

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

hecho, no resulta claro del análisis realizado por el Despacho por qué la persona medianamente versada en la materia consultaría D1 en combinación con D3 teniendo en cuenta que ambos documentos hacen referencia a compuestos diferentes que, aunque presenten similitudes estructurales e incluso actividad biológica similar, son químicamente diferentes y no tienen necesariamente que comportarse de la misma manera. De hecho, el que dos compuestos se parezcan no es garantía de que ambos presentan el mismo comportamiento polimórfico. Es decir, el Despacho habría podido utilizar cualquier documento en el que se divulguen polimorfos de compuestos similarmente conocidos y llegar a las mismas conclusiones erróneas, porque en efecto, no hay motivación alguna para consultar las divulgaciones D3 para complementar las enseñanzas de D1.

El hecho de que en D3 se divulgue el desarrollo de un polimorfo (forma IV) del poconazol con propiedades mejoradas para el desarrollo de productos farmacéuticos en comparación con la forma I no significa que estas enseñanzas le sean de utilidad a la persona medianamente versada en la materia, porque precisamente lo que la persona medianamente versada en la materia está buscando es mejorar las propiedades del compuesto I a través de nuevas formas polimórficas. Mismas que no son desarrolladas siquiera mencionadas en D3. Es más, la persona medianamente versada en la materia, y luego de la lectura del D3 lo que tendría que preguntarse en la razón por la cual, no es posible obtener la forma IV a partir de las formas I y II sin que sea necesaria la presencia de semillas de la forma IV. Esto demuestra justamente la no obviedad en el desarrollo de nuevas formas polimórficas y el desafío que subyace obtenerlas.

Al respecto, y en gracia de discusión me permito proporcionar información adicional acerca de D3 la cual se presenta en el Anexo 2 adjunto al presente memorial.”

Esta Oficina sostiene que la investigación de polimorfos constituye una práctica rutinaria del experto en la materia cuando se dispone de un compuesto farmacéutico de interés, tal como el divulgado en D1. No es correcto afirmar que el análisis de la Oficina parte de la premisa de que “siempre” es posible obtener nuevas formas sólidas con propiedades mejoradas. Esta búsqueda obedece precisamente a la necesidad de identificar formas cristalinas estables, seguras y con propiedades adecuadas de manufactura y biodisponibilidad, lo cual es un objetivo técnico general en el desarrollo de ingredientes farmacéuticos activos.

Por otro lado, si bien D3 divulga un compuesto distinto, se advierte que el análisis de nivel inventivo no exige identidad química, sino que exista una enseñanza general que incentive al experto a aplicar conocimientos conocidos en un contexto análogo. D3 proporciona exactamente esa enseñanza: muestra que la selección de polimorfos más estables, con mejores propiedades fisicoquímicas, es un paso habitual y deseable en el desarrollo de cualquier principio activo. Por tanto, D3 no es citado como una receta específica para el Compuesto I, sino como evidencia del razonamiento general que guía al experto: frente a la inestabilidad o limitaciones de una forma sólida, se buscan sistemáticamente otras formas polimórficas.

En consecuencia, los argumentos del solicitante no desvirtúan que la combinación de D1 y D3 sí provee la motivación técnica suficiente: (i) D1 divulga el Compuesto I en forma sólida; y (ii) D3 enseña la importancia general de buscar formas polimórficas más estables y con mejores propiedades para fines farmacéuticos. Por lo tanto, el cribado de polimorfos del Compuesto I habría sido una actividad rutinaria y evidente para la persona versada en la materia, carente de nivel inventivo.

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

El solicitante prosigue su argumentación:

“Así, las enseñanzas de D1 no conducen solas ni en combinación con D3, de forma evidente a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar las formas polimórficas 1 y 2 como las de la presente invención, mucho menos divulgan los efectos técnicos ventajosos e inesperados como se menciona anteriormente. Por lo tanto, D3 tampoco podría orientar a la persona medianamente versada en la materia en la obtención de las formas polimórficas 1 y 2 con las características específicas que aquí se reclaman.

En consecuencia, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁵.

En este sentido, me permito nuevamente señalar que 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 sólidas reclamadas en la presente solicitud, dado que ninguno de los documentos las describe. Incluso si la persona medianamente estuviera motivada a desarrollar compuestos polimorfos, como en su momento lo estuvieron los investigadores, las formas 1 y 2 aquí reclamadas eran desconocidas no se habían divulgado, y se prepararon específicamente como candidatas para formulaciones diseñadas para administrar una u otra de estas nuevas manifestaciones del principio activo, en forma de suspensión acuosa nebulizada para administración inhalada. La aplicabilidad industrial de estos agentes como medicamentos antifúngicos eficaces reside y se deriva de sus características específicas de estado sólido, que les permiten micronizarse a un tamaño de partícula respirable y producir una suspensión acuosa dispersable que, al nebulizarse, administra al paciente una dosis terapéutica reproducible, segura y eficaz.

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

El solicitante argumenta que:

“Así las cosas, la única forma de llegar a las formas polimórficas aquí reclamadas, sería a través de una serie de numerosos ensayos y del ingenio y astucia de los inventores,

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

los cuales **a partir de la simple observación de la forma 3, no hubieran podido predecir, las formas cristalinas aquí reclamadas ni las ventajas o efectos técnicos superiores que las mismas presentan.** Con lo cual me permito respetuosamente recordar que la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁶ (énfasis fuera del texto). En efecto, la persona medianamente versada en la materia bien podría haber llegado a obtener formas polimórficas con características tales que no permitiesen el desarrollo de productos farmacéuticos (tal como las formas II y III divulgadas en D3) o con características que limitaran el desarrollo a productos farmacéuticos muy diferentes a los de la invención.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que **exista una sugerencia** o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁷. De manera similar, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁸. Adicionalmente, la Guía de la SIC establece que “si el polimorfo reivindicado tiene **un efecto inesperado sobre la forma del estado de la técnica más cercano, se reconocerá que es inventivo.**”⁹ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia guiada por las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D3, **no habría llegado de forma puntual y sin ambigüedades a los cristales reclamados, mucho menos a los efectos técnicos listados a lo largo del Capítulo Descriptivo, y resumidos en el presente memorial**, ya que D1 no sugiere una forma sólida diferente del compuesto y menos aún un cristal particular con los características esenciales que se mencionan en las Reivindicaciones 1 y 2, por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

Además, de acuerdo con el MAP, el enfoque de problema-solución tiene como objetivo determinar si el objeto de la invención reivindicada (en particular, las diferencias estructurales entre las reivindicaciones y el estado de la técnica más cercano) resulta obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia, no si proporciona efectos superiores (aunque sí ocurre en este caso), donde obviamente se entiende como si dicha persona estuviera motivada para modificar o adaptar el estado de la técnica como se indica en las reivindicaciones. Consecuentemente, resulta evidente que, en el presente caso, aunque D1 generalmente describe de forma general que del compuesto I se podrían presentar polimorfos alternativos y D2 describe técnicas generales para preparar polimorfos, la persona medianamente versada en la materia no podría estar **inevitablemente** motivada hacia las formas cristalinas 1 y 2, que eran desconocidas a la luz de D1. Por lo tanto, las formas cristalinas reivindicadas no pueden ser obvias basándose en D1 y D3, y se debe reconocer el nivel inventivo de la invención.”

En atención a lo anterior, si bien es cierto que D1 y D3 no describen de forma explícita la Formas Polimórfica 1 del compuesto (I), ello no resulta necesario para que la invención carezca de nivel inventivo. En efecto, según el enfoque problema-solución citado por el propio solicitante, lo relevante no es si las formas reclamadas están descritas literalmente,

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

sino si resultan obvias a partir del estado de la técnica para una persona versada en la materia con base en el conocimiento general y la motivación técnica disponible.

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

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

Finaliza el solicitante y argumenta que:

*“Finalmente, en relación con la sugerencia del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes formas cristalinas alternativas mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en D3 o en documentos similares, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar un estándar de “posibilidad de alcanzar”, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien **si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna)**, lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia **podría** haber desarrollado las formas solidas aquí reclamadas, sino en si dicha persona lo **habría hecho** guiada por las enseñanzas del arte previo.*

*A partir de lo anterior, me permito nuevamente enfatizar que incluso si las técnicas para producir formas cristalinas son rutinarias y de conocimiento general para cualquier persona medianamente versada en la materia, **no es predecible, qué conformación estructural, es decir que forma cristalina**, va a adoptar un compuesto específico, ni tampoco saber a ciencia cierta a partir de que material de partida producir determinado polimorfo, tal como ocurre en D3. Incluso si las técnicas de cristalización han progresado enormemente, así como los conocimientos actuales del campo técnico, no es predecible ninguna forma cristalina. A pesar de que la comunidad científica ha logrado un progreso notable en la comprensión de las formas cristalinas, **aún no es posible predecir a partir de una fórmula molecular el panorama de las formas cristalinas**, incluido el número de polimorfos, hidratos y solvatos que podrían ser posibles (si los hay), cómo se podrían hacer las formas cristalinas aún desconocidas, o cuáles podrían ser sus propiedades. En efecto, y contrario a la opinión del Despacho, aún con el volumen de investigación en el*

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

campo técnico, no es posible predecir ni siquiera con un mínimo de confianza el panorama de formas cristalinas de esa molécula.

En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de las formas solidas reclamadas en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D3. 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.”

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

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

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

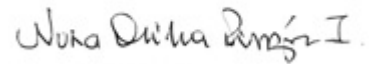
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran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

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

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

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.



Nubia Milena Pinzon Ibañez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 16411 de 25 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0007808		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/GB2020/053107		04 de diciembre de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/12/2019				X					
Solicitante PULMOCIDE LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		3-4 parcial/ 5 a 9	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1, 2, 5 a 9
Palabras clave utilizadas	PC954, OPELCONAZOLE, POLYMORPH, CRYSTAL, FORMS PULMOCIDE LIMITED, "THERMODYNAMIC AND KINETIC STABILITY" OR "BIOAVAILABILITY" OR "MICRONIZATION" OR "MICROPULVERIZATION" OR "SIZE REDUCTION, MICRONIZATION" OR "PULVERIZATION"
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 405/06, A61K 31/4196, A61P 31/10 CPC:

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	-	-	-	-	-
ISA	WO2016087878	09/06/2016	1, 3 a 8	Reiv. 1 pag 8 a 10	Y
STNext	US2011065722A1	17/03/2011	1, 3 a 8	Pág. 1, 4, 5, 6. Rev. 1	Y
ORBIT	WO2016185225A1	24/11/2016	-	-	A
PATBASE	US2013281446A1	25/04/2013	-	-	A
ORIGIN	WO2017093491A1	08/06/2017	-	-	A
	WO1996004257A1	15/02/1996	-	-	A
	WO1999018097A1	15/04/1999	-	-	A
Brittain HG. Polymorphism in pharmaceutical solids. Drugs and the pharmaceutical sciences. 1999;95:183-226.					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (23/09/2025)					