

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

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

RESPUESTA A TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de los solicitantes de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 11824, notificado el 29 de julio de 2025.

I. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	WO2018067102	<i>“The use of 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2- one for inhibition of neuropathic pain and seizures of different etiology”</i>	12 de abril de 2018
D5 ²	US3296249	<i>“5-monocyclic aryl-1,3-dihydro-2h-1, 4-benzodiazepin-2-ones”</i>	3 de enero de 1967
D6 ³	US20030153096	<i>“Water-soluble derivatives of lipophilic drugs”</i>	14 de agosto de 2003

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/a3fbe8d9058b8a/US20030153096A1.pdf>

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el Oficio No. 11824 de 2025 (en adelante, "Oficio"), el Examinador ha concluido que las reivindicaciones 1, 2 y 7 actualmente presentadas carecen de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D5, y que las reivindicaciones 3 a 6 actualmente presentadas carecen de nivel inventivo en vista de la combinación de las enseñanzas de los documentos D6 y D5. Sin embargo, el Solicitante no está de acuerdo con estas afirmaciones, al menos por las siguientes razones:

2.1. Los ejemplos de la presente solicitud muestran que la forma cristalina reivindicada tiene un efecto técnico inesperado

Primeramente, me permito resaltar que parece que el principal problema que el Examinador encuentra en esta solicitud es que los ejemplos supuestamente no respaldan un efecto técnico de mejora de la biodisponibilidad de la forma cristalina reivindicada. No obstante, el Solicitante insiste en que el problema técnico resuelto por la reivindicación 1 actualmente presentada es proporcionar un compuesto con mayor biodisponibilidad para el tratamiento del dolor nociceptivo y el dolor neuropático, y los ejemplos de la presente solicitud lo demuestran claramente.

El Examinador ha afirmado que "[n]o 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 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” (párrafo puente entre las páginas 3 y 4 del Oficio).

Sin embargo, cabe destacar que reducir el tamaño de partícula de los compuestos lipofílicos no optimiza necesariamente la solubilidad en agua, ya que puede reducir la humectabilidad de la sustancia. Por lo tanto, el enfoque de la micronización mecánica presenta limitaciones tecnológicas según el compuesto individual. Se puede lograr un aumento de la solubilidad (como ha señalado el Examinador) mediante el uso de aditivos solubilizantes. No obstante, su introducción en la forma farmacéutica forma parte del complejo proceso de desarrollo farmacéutico. Por el contrario, el uso de formas polimórficas adecuadas permite optimizar el proceso de disolución de la sustancia durante la administración oral. Así, la Forma II del compuesto (I) reivindicada presenta una ventaja técnica sobre la Forma I del compuesto (I) conocida. Este efecto técnico de la Forma II polimórfica no se habría esperado a partir de la información divulgada en D1, citado por el Examinador. La optimización del efecto terapéutico implica no solo una disminución de la toxicidad (lo cual rara vez se logra, dado que esta es una propiedad de la molécula), sino también un aumento del efecto farmacológico. Y esto es precisamente lo que demuestran los Ejemplos 3 y 4.

En la página 8 del Oficio, el Examinador ha indicado lo siguiente en relación con el efecto técnico de la invención reivindicada:

“(…) 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”.*

En otras palabras, el Examinador cree 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” (página 7 del Oficio). Sin embargo, el Solicitante está completamente en desacuerdo con el rechazo por parte del Examinador de los ejemplos en la presente solicitud, ya que estos sí muestran una ventaja técnica de la forma cristalina reivindicada.

En primer lugar, el Ejemplo 3 se refiere a una prueba de actividad antinociceptiva (analgésica) mediante un modelo de "movimiento de cola" de rata. El método de realización de la prueba se describe en la presente solicitud, y se utiliza el mismo método en cada muestra. La DE₅₀ (dosis efectiva promedio de actividad analgésica en este modelo para ratas) se calculó mediante el método de mínimos cuadrados.

Como se puede ver en el Ejemplo 3, se prepararon tres muestras del compuesto (I) de la siguiente manera (véase la página 28, líneas 3-23, de la solicitud originalmente presentada):

“La primera muestra se preparó por el uso de la muestra del ejemplo comparativo 1, es decir, la forma I, en su estado cristalino grueso natural. En particular, la muestra cristalina gruesa del Ejemplo Comparativo 1 se dispersa en una solución salina y se estabiliza con Tween 80). La estructura cristalina (forma I) permanece sin alteración.

La segunda muestra se preparó micronizando (moliendo mecánicamente) la muestra cristalina gruesa del Ejemplo Comparativo 1, para preparar una muestra de la Forma I que tuviera un tamaño medio de partícula más pequeño. En particular, la muestra micronizada se dispersa en una solución salina y se estabiliza con Tween 80). La estructura cristalina (Forma I) permanece sin alteración.

La tercera muestra es una muestra dispersa del Ejemplo Inventivo 1, es decir, el compuesto (I) en forma cristalina II. En particular, una muestra del Ejemplo Inventivo 1 se dispersa en una solución salina y se estabiliza con Tween 80). La estructura cristalina (Forma II) permanece sin alteración. La tercera muestra tiene un tamaño medio de partícula similar al de la segunda muestra para una comparación por separado”.

Como se observa, las tres muestras están estabilizadas con Tween 80. Por lo tanto, a diferencia de lo que afirma el Examinador, esto no representa una diferencia entre las muestras. Dado que las tres muestras están estabilizadas con Tween 80, la mejora en la biodisponibilidad no puede atribuirse a la presencia de Tween 80 (ya que es un factor constante en las tres muestras).

En cuanto a la etapa de micronización, me permito señalar que la tercera muestra tiene un tamaño de partícula promedio similar al de la segunda muestra (una vez micronizada) para una comparación directa. En particular, la segunda muestra se micronizó deliberadamente para reducir el tamaño de partícula a un tamaño muy similar al de la tercera muestra y, por lo tanto, directamente comparable con ella.

Por lo tanto, la segunda y la tercera muestra tienen prácticamente el mismo tamaño de partícula y están estabilizadas con el mismo agente, Tween 80. No existen diferencias significativas, salvo en la forma cristalina. Este ejemplo se preparó a propósito para poder comparar la biodisponibilidad de la Forma II con la de la Forma I, manteniendo todos los demás factores iguales, salvo la forma cristalina.

Los resultados se muestran en la Tabla 2 de la página 29 de la solicitud originalmente presentada y se reproducen a continuación para facilitar su consulta.

Tabla 2 de la presente solicitud

Forma cristalina del compuesto (I)	Forma I (cristalina gruesa)	Forma I (micronizada)	Forma II
Tamaño de partícula promedio	(90% de partículas por volumen < 530 micras)	(90% de partículas por volumen < 50 micras)	(90% de partículas por volumen < 50 micras)
DE ₅₀ (Dosis efectiva promedio (50%)), mg/kg	1.82	1.06	0.17

Se muestra que la segunda y tercera muestra cumplen la misma definición de tamaño de partícula promedio.

La DE₅₀ es significativamente menor para la Forma II (muestra 3) en comparación con la muestra de partículas pequeñas de la Forma I (es decir, la muestra 2). Esto significa que se requiere una dosis mucho menor de la Forma II para lograr el mismo efecto que la Forma I con el mismo tamaño de partícula, por lo que la Forma II presenta una biodisponibilidad inesperadamente mejor.

En la página 7 del Oficio, el Examinador ha asegurado que “(...) *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”.

Con respecto a la ED₅₀ reducida de la Forma I (micronizada) en comparación con la Forma I (gruesa), se espera que la ED₅₀ disminuya a medida que disminuye el tamaño de partícula, ya que hay mayor superficie disponible. Sin embargo, no es la primera muestra la que debe compararse con la tercera. En cambio, es la segunda muestra, que tiene el mismo tamaño de partícula promedio, la que debe compararse con esta última.

Los datos de la Tabla 2 demuestran una ventaja técnica del compuesto de Forma II reivindicado, ya que la DE₅₀ significativamente menor de la Forma II en comparación con la Forma I micronizada se atribuye únicamente a la diferencia en la estructura cristalina. Por lo tanto, parece que el Examinador ha malinterpretado deliberadamente los resultados presentados en el Ejemplo 3.

Pasando ahora al Ejemplo 4, este muestra la actividad analgésica de las Formas I y II del compuesto (I) en un modelo de dolor (calambres) inducido por ácido acético en ratones. El método de realización de la prueba se detalla en la página 30 de la solicitud originalmente presentada. Se describe la producción de dos muestras:

- Muestra 1: muestra dispersa de la Forma I, con un tamaño de partícula (D(50)) de aproximadamente 29 µm.
- Muestra 2: muestra dispersa de la Forma II, con un tamaño de partícula (D(50)) de aproximadamente 24,3 µm.

Aunque las muestras dispersas presentan tamaños de partícula ligeramente diferentes, son similares, y la ligera diferencia no es suficiente para afectar significativamente la DE₅₀. En particular, al observar el Ejemplo 3, la muestra 1 presenta granos significativamente más grandes y gruesos, donde el 90 % de las partículas fueron <530 micras. Esto se compara con la segunda muestra, que es idéntica en todos los aspectos, excepto por un tamaño de partícula mucho menor: el 90 % fue <50 micras.

Incluso tras una reducción tan significativa del tamaño de partícula (es decir, partículas al menos 10 veces más pequeñas en la segunda muestra), solo se observó una reducción del

41,8% en el valor de la DE₅₀. Por lo tanto, cuando la diferencia de tamaño es mínima (29 µm en comparación con 24,3 µm), cabe esperar que la reducción del valor de DE₅₀ sea mucho menor.

Los resultados de la Tabla 3, reproducida a continuación, muestran una disminución significativa en la ED₅₀ entre la Forma I dispersa y la Forma II dispersa.

Tabla 3 de la presente solicitud

Forma cristalina del compuesto (I)	Forma I dispersa	Forma II dispersa
DE ₅₀ (Dosis efectiva promedio (50%)), mg/kg	1.87 mg/kg.	0.89 mg/kg

En particular, a pesar de que el tamaño de partícula de la Forma II es ligeramente menor que el de la Forma I, la DE₅₀ es significativamente menor (es decir, de 1,87 a 0,89 mg/kg). Esto representa una reducción del 52% con respecto a la DE₅₀ de la Forma I. Si bien una pequeña parte de esto se puede atribuir al tamaño de partícula ligeramente menor, la mayor parte se atribuye claramente a la diferencia en la forma cristalina.

En comparación con el Ejemplo 3, una reducción del tamaño de partícula superior al 90 % (es decir, la forma micronizada con un tamaño de partícula inferior al 10 % del tamaño de la muestra gruesa) resultó en una reducción de la DE₅₀ del 42%. Por lo tanto, se podría esperar que una pequeña reducción del tamaño de partícula de 29 µm a 24,3 µm (es decir, una reducción de tan solo aproximadamente el 16% del tamaño de la Forma I) resultara en una reducción de la DE₅₀ de aproximadamente el 7,5%, considerando que la DE₅₀ esperada de un compuesto con un D50 de 24,3 µm es de 1,730 mg/kg (es decir, 1,87 x 0,925 = 1,730).

Como se puede observar, a pesar del tamaño de partícula ligeramente menor, la Forma II dispersa muestra una reducción mucho mayor (del 52%), hasta 0,89 mg/kg. Esta diferencia es un 44,5% mayor que la esperada únicamente por el tamaño de partícula ligeramente menor.

Esto se atribuye claramente a la diferencia en la forma cristalina de la muestra 2 en comparación con la muestra 1, como se explica en el párrafo puente entre las páginas 31 y 32 de la solicitud originalmente presentada debajo de la Tabla 3.

En resumen, los ejemplos SÍ muestran que la forma cristalina reivindicada tiene una ventaja técnica inesperada de mejor biodisponibilidad que la forma cristalina de la técnica anterior del mismo compuesto.

2.2. El método de fabricación de la forma cristalina reivindicada también es inventivo

Por otra parte, el Examinador ha mencionado que “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])” (página 5 del Oficio).

Sin embargo, me permito destacar que el párrafo [0049] de D6 describe los problemas generales del uso de benzodiazepinas lipofílicas en análisis cuantitativos y menciona brevemente un enfoque particular para la obtención de soluciones acuosas, indicando los límites de aplicabilidad según el pH del medio de disolución. No se indica allí la criticidad de la forma polimórfica para la obtención de una solución dada, ya que la fuerza impulsora son los equilibrios protolíticos. Se menciona el DMSO como ejemplo de un disolvente orgánico que garantiza la introducción de pequeñas cantidades de benzodiazepina (BD) en el tampón adecuado.

Además, en los párrafos [0084]–[0085] de D6, se describe la síntesis de un derivado de BD con un grupo carboxilo libre (que permite la conjugación con albúmina de suero bovino (BSA, por sus siglas en inglés)), y la disolución en DMSO se utiliza exclusivamente para la introducción de la fase orgánica de la BD modificada en la fase acuosa de BSA, sin contemplar el aislamiento de ninguna forma cristalina de BD.

Además, el Examinador ha señalado que “[s]in 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 recrystalización. 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)” (página 6 del Oficio).

No obstante, es importante destacar que el documento D5 describe procedimientos sintéticos para la obtención de derivados 3-hidroxi de BD y está asociado con procesos químicos de neutralización de la masa de reacción. Tras la acidificación con una solución acuosa de ácido acético, se aísla un precipitado en forma de cristales blancos de los compuestos objetivo, los cuales posteriormente se purifican mediante cristalización en etanol. Estas son operaciones tecnológicas rutinarias, cuyo objetivo no es obtener formas cristalinas específicas, sino aislar sustancias individuales en estado puro.

Adicionalmente, me permito hacer énfasis en que el “Manual Andino Para el Examen de Patentes” emitido por la Secretaría General de la Comunidad Andina en el año 2022 (en adelante, “Manual Andino”) establece lo siguiente:

“Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto” (página 189, énfasis añadido); y

“Si el Polimorfo reivindicado tiene un efecto inesperado sobre la forma del estado de la técnica más cercano, se reconocerá que es inventivo.

De forma similar, se debe evaluar si el proceso de obtención del polimorfo implicó nivel inventivo. De forma que, si el efecto técnico del polimorfo es inesperado, el proceso se considerará inventivo” (página 201, énfasis añadido).

En este sentido, dado que el efecto técnico de la forma cristalina de la reivindicación 1 actualmente presentada es inesperado como se ha demostrado anteriormente y, por tanto, el producto reivindicado es inventivo, el procedimiento para su obtención de las reivindicaciones 3 a 6 actualmente presentadas también es inventivo.

2.3. Polimorfismo vs. cristalización rutinaria

Ahora bien, el Solicitante solicita amablemente a ese Despacho que las enseñanzas de los documentos citados se estudien en el contexto dado en los mismos y no en el que "sirve" al Examinador para sustentar su objeción, ya que las enseñanzas del documento D5 han sido deliberadamente malinterpretadas por el Examinador, tal como lo hizo con el ya superado documento D3 en el Oficio No. 3412 de 2025.

Sobre este particular, me permito reiterar que el Examinador equipara incorrectamente la cristalización rutinaria (un proceso estándar para aislar un compuesto sólido) con el polimorfismo (el fenómeno de múltiples disposiciones cristalinas de la misma molécula). En ningún punto de D5 se menciona que el objetivo sea descubrir o evaluar diferentes disposiciones cristalinas de la misma molécula.

Los propios comentarios del Examinador confirman el verdadero propósito de D5:

"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" (página 4 del Oficio, énfasis añadido).

En la presente solicitud, se han comparado dos formas cristalinas del mismo compuesto. Como puede observarse, el Examinador se refiere claramente al aislamiento de "compuestos benzodiazepínicos estructuralmente relacionados", es decir, a la cristalización rutinaria de diferentes compuestos, en lugar de al fenómeno de polimorfismo del mismo compuesto.

En este sentido, cabe señalar que el Manual Andino establece lo siguiente:

“Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, no debe extraerse ni interpretarse fuera de este. Es decir, que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos” (página 187, énfasis añadido).

Al leer la divulgación del documento D5, el experto en la materia sólo habría obtenido sugerencias sobre cómo aislar compuestos de benzodiazepina estructuralmente relacionados en forma sólida, no que un solo compuesto puede tener diferentes formas cristalinas con efectos técnicos mejorados.

El Examinados incluso reitera esta confusión en el párrafo puente entre las páginas 7 y 8 del Oficio:

“(…) 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 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” (énfasis añadido).

Así pues, de los propios comentarios del Examinador se desprende claramente que el objetivo de D5 no es obtener formas cristalinas específicas de un único compuesto (polimorfismo), sino aislar compuestos de benzodiazepina estructuralmente similares en forma sólida (cristalización rutinaria).

Por lo tanto, respetuosamente me permito recordar al Examinador que el Manual Andino establece que “[e]valuar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica más cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia (...) consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica, en su conjunto, hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no solo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar un esfuerzo inventivo” (página 187, énfasis añadido).

No obstante, no existen enseñanzas en D5 que hubieran motivado al experto a resolver el problema técnico objetivo planteado por el Examinador (“¿Cómo modificar de la forma amorfa del compuesto 7-bromo-5-(ochlorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona del D1 con el fin de obtener una forma cristalina alternativa?” (página 4 del Oficio)) de manera obvia, ya que no solo no divulga la estructura del compuesto de la reivindicación 1 actualmente presentada, sino que ni siquiera aborda el fenómeno del polimorfismo.

En consecuencia, me permito solicitar respetuosamente al Examinador que no se estudie la materia reivindicada mediante un análisis retrospectivo indebido que intente rechazar la patentabilidad de la invención reivindicada sacando de contexto las enseñanzas de los documentos citados, ya que la tergiversación de las enseñanzas del documento D5 es muy similar a la que se hizo con el documento D3 en el examen de patentabilidad anterior.

Se recuerda amablemente al Examinador que el Manual Andino establece que “[s]e debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto, el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención” (página 187, énfasis añadido).

El experto en la materia, partiendo de D1, no habría tenido la motivación para llegar a la presente invención al intentar resolver el problema arriba mencionado en la fecha de prioridad combinándolo con D5. En particular, D1 y D5 no ofrecen ninguna pista ni sugerencia de que

cambiar la estructura cristalina a la de la presente invención resulte en una mayor biodisponibilidad en el tratamiento del dolor nociceptivo y el dolor neuropático.

2.4. El polimorfismo requiere esfuerzo inventivo

En la página 4 del Oficio, el Examinador ha indicado que “(...) 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 (...)”.

Con respecto a la afirmación del Examinador de que es convencional realizar la detección de polimorfos en el arte de la química farmacéutica, me permito resaltar que la tarea de la fabricación farmacéutica no se ocupa principalmente de la detección de polimorfos, sino de la fabricación del producto medicinal con propiedades controladas que garanticen el efecto farmacológico esperado.

Me permito reiterar que incluso las modificaciones polimórficas recién descubiertas no necesariamente poseen las propiedades biofarmacéuticas óptimas que garanticen su uso exitoso en la industria. El experto en la materia tendría que realizar una amplia gama de experimentos, sin ninguna expectativa realista de éxito, para encontrar otros polimorfos, si de hecho el compuesto es capaz de formar polimorfos diferentes. Posteriormente, el experto en la materia tendría que analizar los posibles efectos farmacológicos de cualquier polimorfo identificado.

Esta cantidad de trabajo no se considera experimentación rutinaria y representaría una carga excesiva para la persona versada en la materia. En particular, dicha persona no habría tenido la motivación para formar concretamente un polimorfo con la Forma II, ni conocimientos previos sobre cómo prepararlo específicamente. El experto en la materia tampoco habría tenido expectativas realistas de que la Forma II del compuesto (I) exhibiría la biodisponibilidad mejorada demostrada en los ejemplos de la presente solicitud.

El Examinador ha concluido que “(...) *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*” (página 4 del Oficio).

Sin embargo, si bien se reconoce que los métodos de cristalización son generalmente conocidos, ninguno de los documentos D1, D5 y D6 proporciona ninguna enseñanza que indique que la cristalización del compuesto (I) de la manera específica para obtener la Forma II de la reivindicación 1 actualmente presentada proporcionaría un compuesto con una biodisponibilidad mejorada. No existe ninguna enseñanza ni sugerencia en ninguno de los documentos D1, D5 y D6 que hubiera llevado a cristalizar específicamente el compuesto (I) de la manera que se describe en la reivindicación 3 actualmente presentada, en contraposición a la multitud de otros métodos de cristalización conocidos, para obtener la Forma II del compuesto (I) reivindicada. Tampoco existe ninguna enseñanza en D1, D5 y D6 que indique que hacerlo daría lugar a un polimorfo mejorado de la Forma II.

Por lo tanto, la persona versada en la materia, al partir de cualquiera de D1 y D6, y considerando las enseñanzas de D5 o el conocimiento general, no se habría visto motivada a modificar el compuesto (I) de Forma I para proporcionar el polimorfo de Forma II, con alguna expectativa realista de que el compuesto tendría las ventajas técnicas inesperadas descritas anteriormente.

Al respecto, el Manual Andino establece lo siguiente:

“La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. El examinador de patentes debe ubicarse en la posición de la persona versada en la materia para definir si el objeto de la solicitud es obvio, para esa persona versada, o se deriva de manera evidente del estado de la técnica. El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica” (página 185, énfasis añadido).

No obstante, la conclusión del Examinador sobre la obviedad de la invención reivindicada no se basa en modo alguno en el estado de la técnica citado. Como se ha demostrado anteriormente, la supuesta falta de nivel inventivo de la forma cristalina reivindicada se sustenta en opiniones del Examinador basadas en enseñanzas descontextualizadas de los documentos citados.

Por consiguiente, considero que las reivindicaciones 1 a 7 del capítulo reivindicatorio presentado el 10 de julio de 2024 son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1, D5 y D6, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dichos documentos para llegar de manera obvia a la forma cristalina reivindicada y su método de fabricación, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

III. PETICIÓN

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

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

IV. ANEXOS

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

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908