

Expediente No. NC2022/0000117
Fecha: 22 Octubre 2025

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0000117
Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMAS POLIMÓRFICAS DE (R)-4-(1-((3-(DIFLUOROMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)SULFONIL)-1-FLUOROETIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDINA -1-CARBOXAMIDA”
Solicitante: MYOKARDIA, INC
Nuestra Ref.: P2021/000322

RESPUESTA AL OFICIO No. 9581,
NOTIFICADO EL 18 DE JUNIO DE 2025
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 15 de mayo de 2025, en respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 6 a 8, 13, 14 y 16 a 34;
- se agregan las Reivindicaciones 2 a 4, que encuentran soporte en la Reivindicación 1;
- se eliminan los términos “dos o más”, “mayor” y “al menos” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio;

- se modifican los picos de difracción de rayos X en las Reivindicaciones 6 a 8, lo que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 1;
- se modifica la Reivindicación 12 para caracterizar al polimorfo por un endoterma a 170-185°C;
- se ajustan la numeración y las dependencias a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio con base en las modificaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 2 y 12 a 14 carecen de claridad en tanto emplean los términos “*dos o más*”, “*al menos*”, “*mayor a*” y “*pequeño evento*”, los cuales son imprecisos;
- la Reivindicación 17 carece de concisión en tanto emplea el término “*portador farmacéuticamente aceptable*”, el cual abarca una gran cantidad de posibilidades;
- las Reivindicaciones 17, 23 y 27 carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo ya que no hay evidencia del desarrollo de una composición con los componentes allí mencionados;
- el Capítulo Reivindicatorio carece de concisión porque presenta 3 reivindicaciones independientes de tipo composición que repiten información de forma innecesaria.

Por otro lado, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa. En particular, considerando que el Solicitante incluye una gran cantidad de posibles composiciones farmacéuticas que pueden contener el compuesto de interés. No obstante, no se evidencia cómo la persona medianamente versada en la materia podría realizar dichas composiciones ni el efecto técnico que aportan las mismas.

b- i) En respuesta a estas objeciones, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado

adjunto, conforme a lo mencionado previamente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 6 a 8, 13, 14 y 16 a 34 así como los términos “dos o más”, “mayor” y “al menos” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio. Por lo tanto, considero superadas las objeciones relacionadas.

ii) En relación con la falta de claridad de la Reivindicación 1, me permito señalar que con el único objetivo de facilitar el trámite, la misma ha sido modificada para reclamar 7 picos prominentes del patrón de difracción de rayos X de la forma B, como se observa en la Figura 10 del Capítulo Descriptivo.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito llamar la atención sobre la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) donde se establece que “un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación por sus parámetros fisicoquímicos tales como el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, (...) el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP) (...), las espectroscopías Raman e Infrarroja, la espectroscopía RMN- ¹³C, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC”¹, y añade que “la Difracción de Rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado”²(énfasis fuera del texto). Por lo tanto, la definición del polimorfo mediante los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo y las endotermas es suficiente y apropiada de acuerdo con lo establecido en la Guía de la SIC.

iii) Ahora bien, en cuanto a la supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo, me permito reiterar la eliminación de las reivindicaciones dirigidas a composiciones farmacéuticas. Por lo cual, considero completamente superada dicha objeción.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que de acuerdo con el Manual Andino para el Examen de Patentes (en adelante MAP): “el propósito de la descripción es asegurar que, por un lado, la solicitud se encuentre descrita con la suficiente información técnica a detalle para que una persona capacitada en el campo técnico respectivo pueda ponerla en práctica o reproducirla, y por el otro lado, que la descripción de a conocer el aporte o el avance tecnológico en el campo técnico respectivo”¹(Subrayado añadido). De

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina. Manual Andino para el Examen de patentes. 2022, Sección 3.1.2

manera similar, la Guía de la SIC establece que “*la invención se considerará suficientemente respaldada por su divulgación cuando ésta le indique a la persona versada en la materia la mejor manera de llevar a efecto la invención que conozca el inventor a la fecha de la presentación de la solicitud, sin que para ello deba recurrir a experimentación indebida*”.

²(Subrayado añadido).

Así, me permito mencionar que el Solicitante no está obligado a limitar la materia reclamada únicamente a lo que está descrito en los ejemplos, ya que los ejemplos de una solicitud de patente deben ser considerados como modos de realización ilustrativos de la invención más que limitativos. Así, vale la pena señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, y no sólo las modalidades específicamente ilustradas en los ejemplos. Además, vale la pena recordar que los ejemplos de una solicitud de patente deben ser considerados como modalidades ilustrativas de la invención y no limitativas, es decir, los ejemplos en realidad corresponden a ilustraciones prácticas del concepto inventivo desarrollado, y de ninguna manera pueden considerarse como el único alcance reivindicable posible, es decir los ejemplos de hecho corresponden a ilustraciones prácticas del concepto inventivo desarrollado, pero no son las únicas modalidades posibles cubiertas por dicho concepto inventivo. En consecuencia, la inclusión de características no esenciales limitaría de manera injusta el concepto inventivo desarrollado por los inventores, y permitiría que un tercero modificara dichos elementos, tomando ventaja del conocimiento divulgado por esta solicitud sin cometer una infracción, desdibujando así completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

En vista de todo lo anterior, considero que el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente soporte para el alcance reclamado en las reivindicaciones y es totalmente compatible con este, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486. Por lo tanto, solicito respetuosamente al Despacho retirar la objeción correspondiente.

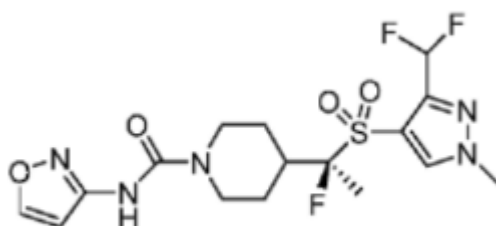
iv) De este modo, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus

² Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. 2014. Sección 2.7, páginas 88-93.

conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho reitera que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de WO2016/118774 (D1) y el documento “*Polymorphism in pharmaceutical solids*”³ (D2).

i) En particular, el Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, porque divulga compuestos de urea con piperidina sustituida con 4-metilsulfona que son útiles para el tratamiento de la miocardiopatía dilatada (MCD) y afecciones asociadas con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y/o derecho o la reserva sistólica. De forma particular describe el compuesto 20:



Compuesto 20 de D1

El Despacho señala que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y la composición que incluye el compuesto divulgado en D1 consiste en que, en dicho documento, no se mencionan de forma específica formas cristalinas del compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidin 1-carboxamida. En particular, la forma cristalina B caracterizada porque incluye un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° y seleccionados entre 7,32; 7,88; 10,20; 10,88; 13,40; 14,68; 15,24; 15,42; 16,28; 17,70; 18,48; 19,02; 20,18; 20,70; 21,56; 21,98; 22,94; 23,16; 23,86; 24,24; 24,78; 25,38; 26,40; 26,88 y 28,74. Sin embargo, se considera que no hay evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, en especial, considerando que D1 enseña que el compuesto de interés es útil para el tratamiento de afecciones asociadas con la disfunción sistólica.

Por lo tanto, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención puede ser formulado como: “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 para proporcionar una forma cristalina de dicho compuesto?”

³ Brittain, Harry G., editor. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. 2nd ed., CRC Press, 2009.

Sin embargo, el Despacho menciona que identificar y caracterizar distintas formas cristalinas de un compuesto activo ya es divulgado por D2, el cual enseña cómo las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica son responsables de variaciones en las propiedades fisicoquímicas como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpía, presión de vapor, estabilidad, hábito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, entre otras; por lo tanto, la variación en las propiedades de las fases cristalinas tiene un efecto sobre el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Una vez se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y cómo podrían interconvertirse; como mínimo, se debe determinar qué forma cristalina es la más estable, porque dicha forma sería la elegida para continuar con el desarrollo.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia se encontraría motivada a incluir otras formas sólidas del compuesto de Fórmula (I-491), como la forma B, según las enseñanzas de D2, en el compuesto de D1, llegando al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual, dicha reivindicación y sus dependientes, *i.e.*, las Reivindicaciones 2 a 16, las cuales no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la misma, carecen de nivel inventivo.

Adicionalmente, el Despacho indica que la composición farmacéutica reclamada en la Reivindicación 17 tampoco tiene nivel inventivo porque una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable se puede derivar de manera obvia bajo las enseñanzas de D1 y D2, y porque no se evidencia algún efecto técnico logrado por la composición reivindicada. Asimismo, se menciona que, de forma similar, las Reivindicaciones dependientes 18 a 22 tampoco incluyen alguna característica que aporte nivel inventivo a la Reivindicación 17 de la cual dependen, por lo que también carecen de nivel inventivo. Además, el Despacho menciona que dicho análisis también afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 23 a 27, ya que dichas reivindicaciones se refieren a composiciones que incluyen la forma cristalina B del compuesto de interés.

ii) Por otro lado, el Despacho indica que D1 también se considera que como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 28, porque divulga compuestos de urea con piperidina sustituida con 4-metilsulfona que son útiles para el tratamiento de la miocardiopatía dilatada (MCD) y afecciones asociadas con la disfunción

sistólica del ventrículo izquierdo y/o derecho o la reserva sistólica. De forma particular describe el compuesto 20 antes mencionado.

En particular, se destaca que la diferencia entre la invención definida por la Reivindicación 28 y el método divulgado en D1, yace en que se recrystaliza la forma cristalina B del compuesto (R)-4-(1-((3- (difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida con una mezcla de acetonitrilo y agua. No obstante, se considera que no hay evidencia de que dicha diferencia proporcione un método con algún efecto técnico diferente al proporcionado por D1, en especial desde que dicho documento ya divulgaba un método para obtener el compuesto mencionado.

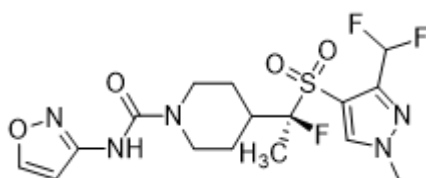
A partir de lo anterior, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención se puede formular como: *“¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?”*.

Sin embargo, el Despacho destaca que D2 ya divulga distintas técnicas para la obtención y optimización de compuestos cristalinos. En particular, enseña distintas técnicas para realizar la cristalización de distintos compuestos, entre las etapas comunes se encuentra determinar los solventes, temperaturas y tiempo óptimos para obtener distintas formas polimórficas o cristales de dicho compuesto, considerando que la cristalización a partir de solución es el método más comúnmente utilizado como proceso para la recuperación de productos en la industria farmacéutica, ya que permite consolidar el producto en una forma cristalina específica con propiedades físicas consistentes y bien caracterizadas. Igualmente, es ampliamente conocido que una vez se ha determinado la fase espacial de una sustancia y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas o solvatomórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y cómo podrían interconvertirse; como mínimo, se debe determinar qué forma de cristal es el estado más estable, porque, a menos que las circunstancias atenuantes dicten lo contrario, esa forma sería la que se elegiría para el desarrollo continuo. Así mismo, D2 menciona al acetonitrilo y al agua entre los solventes que se utilizan en la cristalización típica de compuestos.

A la luz de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre las técnicas de cristalización de compuestos como se revela en D2, en el método conocido en D1, y proporcionar un método alternativo según las enseñanzas de dicho documento y su conocimiento previo, llegando al objeto de la Reivindicación 28. Por lo tanto, dicha reivindicación y sus dependientes, *i.e.*, las

Reivindicaciones 29 a 34, que no aportan alguna característica que aporte nivel inventivo sobre la reivindicación de la cual dependen carecen de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, es importante señalar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 se modificó de forma que reclama un polimorfo de la Fórmula (I-491):



en donde el polimorfo es la Forma B de I-491, y

(i) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 7,88; 10,20; 15,42; 16,28; 19,02; 20,70; 26,88 y;

(ii) se caracteriza por una endoterma a 185-200°C; y/o

(iii) se caracteriza por una endoterma a 192,7 °C $\pm 2^\circ$ C; y/o

(iv) dimensiones de celda unitaria de a=11,93 Å, b=13,24 Å, c=13,51 Å, $\alpha=65,40^\circ$, $\beta=80,08^\circ$ y $\gamma=89,18^\circ$.

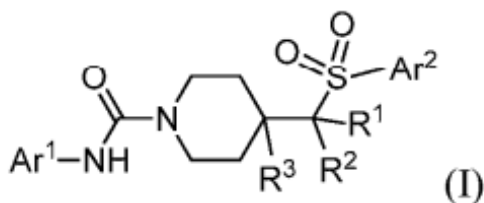
Así, es relevante notar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto posee un alcance más restringido con respecto a las solicitudes de patente concedidas en Europa (EP3999504) y Estados Unidos (17/678,569). En particular, considerando que la Reivindicación 1 de la patente europea reclama la Forma B de I-491 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X con dos o más picos, un endoterma, un punto de fusión y las dimensiones de celda unitaria. Por su parte, la patente estadounidense caracteriza la Forma B de I-491 mediante un dos o más picos en el patrón de difracción de rayos X. Asimismo, la contraparte chilena (2022-00050) caracteriza la Forma B únicamente por 3 o más picos en el patrón de difracción de rayos X. Por el contrario, la presente solicitud caracteriza la Forma B de I-491 mediante un patrón de difracción de rayos X con 7 picos y al menos alguno de los siguientes parámetros: un endoterma y unas dimensiones de celda unitaria

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁸. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la*

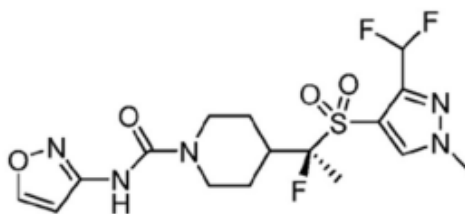
subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

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 “*un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito*”. Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud. D1 divulga compuestos de formula (I):



entre los que se encuentra el compuesto 20:

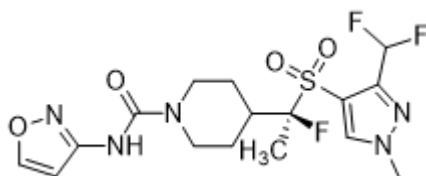


B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

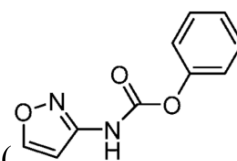
Particularmente, tal y como señala el Despacho en su análisis la diferencia entre D1 y la presente invención radica en que D1 no divulga la forma cristalina aquí reclamada, *i.e.*, la Forma B.

Particularmente, como se señala en los párrafos [0038] y [0039] del Capítulo Descriptivo; “Se ha descubierto que una serie de polimorfos de (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida (I-491) y sus sales farmacéuticamente aceptables aumentan la contractilidad mejorando la liberación de fosfato de la miosina sin prolongar la sístole ni acortar la diástole. (...). La Forma B se

Así, es relevante enfatizar que la característica distintiva de la presente invención con respecto al estado de la técnica es que el compuesto se divulga por primera vez en forma cristalina, concretamente en un polimorfo de la Fórmula (I-491):



En este aspecto, se debe mencionar que el Compuesto 20 de D1 fue sintetizado de acuerdo con el siguiente proceso:



- solución del Compuesto 20.9 () en acetonitrilo a 65°C por 5 minutos;

- Página 10 de 18

Por el contrario, en la presente solicitud, la Forma B de dicho compuesto fue preparada como sigue:

1. El compuesto crudo I-491 se agitó en forma de suspensión durante dos semanas en diversos disolventes y a distintas temperaturas, según se indica en las Tablas 2 y 3 de la presente solicitud; y

2. Las formas polimórficas resultantes, incluida la Forma B, se recolectaron posteriormente mediante filtración al vacío (Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo).

O

1a. Las Formas A, B y D se utilizaron en una técnica de cristalización por conversión en suspensión en acetonitrilo y agua a distintas temperaturas, según se indica en la Tabla 4 de la presente solicitud; y

2a. Las formas polimórficas resultantes, incluida la Forma B, se recolectaron posteriormente mediante filtración al vacío. (Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo).

A partir de lo anterior, es posible notar que, si bien para D1 se usa metanol y diclorometano como solventes para la etapa cromatográfica, la presente solicitud empleó diversos disolventes donde se excluye el uso de diclorometano. Lo anterior, permite notar que el Compuesto 20 de D1 y la Forma B aquí reclamada fueron obtenidos usando diferentes condiciones, *i.e.*, solventes, temperaturas y tiempos diferentes.

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

Según las afirmaciones del Despacho, la anterior diferencia no proporciona efecto técnico alguno, sin embargo, me permito diferir y reiterar que 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, los inventores descubrieron que I-491 presenta, de manera inesperada, múltiples formas polimórficas. La existencia de múltiples formas polimórficas puede ser problemática, ya que un compuesto puede interconvertirse entre formas polimórficas al exponerse a ciertas condiciones ambientales (por ejemplo, en presencia de ciertos solventes, entre otros). Dado que las diferentes formas polimórficas usualmente presentan propiedades considerablemente distintas, la interconversión polimórfica representa un desafío a la hora de desarrollar formas seguras y eficaces de un compuesto terapéutico.

Como se demuestra en el Ejemplo 4, la Forma B de I-491 presenta una estabilidad polimórfica notable. De todas las formas polimórficas divulgadas, la Forma B resulta ser la más estable a temperaturas inferiores a 70 °C, lo cual es particularmente ventajoso en el contexto de los compuestos terapéuticos. Además de esta notable estabilidad, la Forma B también presenta, de manera sorprendente, un carácter no higroscópico, tal como se observa en la isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) del Ejemplo 6, párrafo [0163] del Capítulo Descriptivo.

A la luz de lo anterior, es claro que la Forma B exhibe un efecto combinado relacionado con una estabilidad polimórfica elevada y un carácter no higroscópico, el cual sería inesperado para la persona medianamente versada en la materia. Además, se debe resaltar que no hay sugerencia o enseñanza alguna en el arte previo sobre alguna forma cristalina específica de I-491 proporcionaría dicha combinación particular de propiedades, por lo cual su nivel inventivo debería ser reconocido.

Es más, como una persona medianamente versada en la materia sabría, no es posible predecir las implicaciones que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes moléculas, incluso aquellas que parezcan mínimas, sobre su estabilidad o solubilidad. De hecho, en el campo de la farmacia química, se reconoce que existe un alto grado de imprevisibilidad: los efectos biológicos, farmacológicos y farmacotécnicos derivados de modificaciones estructurales son, en gran medida, imposibles de anticipar. Ello incluye no solo los cambios en la configuración tridimensional de la molécula, sino también la manera en que dicha molécula cristaliza, su comportamiento en solución y las interacciones moleculares que de ello resultan, las cuales pueden alterar radicalmente su estabilidad o su solubilidad. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado una motivación directa y puntual para desarrollar la forma cristalina B reclamada a partir de las enseñanzas de D1, haciendo que los mismos no resulten obvios.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”¹⁰. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”¹¹ (Énfasis añadido).

Tomando lo anterior en consideración, el problema técnico resuelto por la presente invención puede formularse así: “¿Cómo proporcionar formas cristalinas farmacéuticamente aceptables del compuesto 20 de D1 con estabilidad polimórfica elevada y un carácter no higroscópico?”

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.

i) De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa 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 sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente 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” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

ii) Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1, y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para desarrollar específicamente formas cristalinas, cuando dicho documento ni siquiera motiva a experimentar desarrollar dichas conformaciones que puede adoptar un compuesto, mucho menos tendría alguna motivación de elegir específicamente el compuesto 20 para desarrollar sus formas cristalinas, en particular la forma cristalina B o menos tendría alguna expectativa razonable de éxito de obtener el difractograma de rayos X en polvo de la Reivindicación 1, sin necesidad de acudir a experimentación adicional excesiva.

Ahora bien, las falencias de las enseñanzas de D1 para llegar a la presente invención no se resuelven con aquellas de D2, como afirma equivocadamente el Despacho. D2 corresponde a un manual general sobre polimorfos que describe técnicas cristalográficas conocidas. Al respecto, es posible observar que el mismo libro reconoce las limitaciones de dichos métodos mencionando que “Dada la diversidad de métodos que pueden generar nuevos polimorfos (1) y la desaparición de polimorfos debido a cambios en los perfiles de impurezas (2),

modelar todos los factores relevantes actualmente parece casi imposible.” (Página 65 – mi traducción). En otras palabras, dicho libro reconoce que es virtualmente imposible predecir la estructura cristalina que un compuesto específico puede adquirir. El mismo libro señala que “este capítulo [Capítulo 6 – predicción de formas cristalinas] busca demostrar los tipos de perspectivas sobre el polimorfismo que pueden surgir de la combinación de varias herramientas computacionales con trabajo experimental, teniendo debidamente en cuenta las limitaciones de las técnicas.” (página 65 – mi traducción). Incluso el mismo libro reconoce que incluso si las técnicas de predicción pueden dar una idea, las mismas deben ser corroboradas por técnicas experimentales.

iii) Considerando lo anterior, me permito resaltar que, de acuerdo con el conocimiento actual del campo de la química, ninguna forma cristalina es predecible. Pese a que la comunidad científica ha realizado un progreso considerable en el entendimiento de formas cristalinas, todavía no es posible predecir cuáles cristales, hidratos o solvatos se pueden obtener de un compuesto (si los hay) simplemente a partir de su fórmula molecular, ni mucho menos las propiedades fisicoquímicas de los mismos. En este sentido, y contrario a la opinión del Despacho, si bien las técnicas para la obtención de formas cristalinas son del conocimiento general para la persona medianamente versada en la materia, no es posible predecir su conformación estructural, es decir, la forma cristalina, que un compuesto adoptaría (si la hubiera).

Además, no existe un protocolo universal para llevar a cabo la experimentación requerida. Una **gran variedad de técnicas y parámetros** debe ser analizada en cada caso particular. Cada compuesto presenta una situación específica con retos específicas, y el conocimiento derivado de un compuesto no se aplica necesariamente a otro, incluso en moléculas relacionadas estructuralmente. Específicamente, la estabilidad cinética, un aspecto fundamental en el campo farmacéutico, no puede ser prevista, a diferencia de la estabilidad termodinámica. Es más, ninguna de las propiedades de una forma cristalina que no ha sido sintetizada pueden ser anticipadas. Por lo tanto, la existencia, naturaleza y propiedades fisicoquímicas de cualquier forma cristalina son inherentemente impredecibles, y por lo tanto no pueden ser derivadas de manera obvia y evidente a partir del arte previo.

A partir de lo anterior, se puede afirmar que la existencia de polimorfismo para un compuesto determinado es impredecible, y el polimorfismo, la formación de polimorfos y cualquier tipo de estructuras tridimensionales y propiedades fisicoquímicas resultantes de los mismos son comprendidas para la persona medianamente versada en la materia como elementos completamente impredecibles. De hecho, algunos compuestos solo han sido identificados

como materiales amorfos que carecen de estructuras cristalinas definidas. Además, La literatura científica relacionada con el polimorfismo establece de manera contundente que la existencia de una forma cristalina de un compuesto es impredecible, no evidente, novedosa e inventiva. Ejemplos de extractos de varias referencias técnicas que respaldan la posición del Solicitante incluyen:

*“En términos del conocimiento y la comprensión actuales, ninguna forma cristalina es predecible. Para poner esa afirmación en términos más concretos, a pesar del hecho de que la comunidad de químicos que trabajan con cristales moleculares ha logrado un progreso notable en la comprensión y el trabajo con esos materiales, todavía no es posible predecir, a partir de una fórmula molecular, el panorama de formas cristalinas, incluido el número de polimorfos, hidratos y solvatados que podrían ser posibles (si los hay), cómo se podrían obtener las formas cristalinas aún desconocidas o cuáles podrían ser sus propiedades.”*⁴ (mi traducción).

*“Qué polimorfo de un fármaco cristalino se formará bajo ciertas condiciones no puede predecirse”*⁵ (mi traducción).

Bernstein menciona que *“La posibilidad de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto en particular, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocidos no son en absoluto evidentes. Todavía no existen métodos sistemáticos completos para determinar de manera factible esas condiciones. Además, somos casi totalmente ignorantes respecto a las propiedades que podrían esperarse de cualquier nuevo polimorfo que pudiera obtenerse.”* (mi traducción). Adicionalmente, también menciona que *“Si bien no resulta sorprendente que muchos materiales de importancia farmacéutica se hayan encontrado como polimórficos, o que cualquier compuesto en particular pueda resultar ser polimórfico, cada compuesto representa esencialmente una nueva situación, y el estado de nuestro conocimiento y comprensión del fenómeno del polimorfismo es todavía tal que no podemos predecir con ningún grado de certeza si un compuesto será polimórfico, indicar cómo obtener posibles polimorfos (desconocidos) o prever cuáles podrían ser sus propiedades.”* (mi traducción)⁶.

⁴ Bernstein, J., & MacAlpine, J. (2019). Pharmaceutical crystal forms and crystal-form patents: Novelty and obviousness. En R. Hilfiker & M. von Raumer (eds.), Polymorphism in the pharmaceutical industry: Solid form and drug development (2.^a ed., pp. 469-472).

⁵ Bauer, J. F. (2008). Validation technology. Journal of Validation Technology, Autumn, 15-23, p. 18.

⁶ Bernstein, J. (2002). Polymorphism in molecular crystals, p. 9.

“Dado que la predicción de estructuras cristalinas aún no es generalmente posible, debemos conformarnos con examinar las estructuras cristalinas de los compuestos a posteriori, buscando explicaciones de por qué los solvatos se forman o no.”⁷ (mi traducción).

“En general sigue siendo imposible predecir la estructura incluso de los sólidos cristalinos más simples a partir del conocimiento de su composición.”⁸ (mi traducción).

Finalmente, Cruz-Cabeza *et al.* (2020) analiza como las relaciones estructura-actividad en el polimorfismo es altamente impredecible: *“Sabemos por diversas bases de datos que entre el 37 % y el 66 % de los compuestos presentan polimorfismo. La gran mayoría de los compuestos polimórficos se reportan con solo un par de polimorfos (89 %), un 9 % con tres polimorfos y solo un 2 % con cuatro o más polimorfos. Sin embargo, sigue siendo imposible saber, basándose únicamente en la estructura molecular, si un compuesto será polimórfico o, en efecto, cómo decidir si en la experimentación se han encontrado todos los polimorfos posibles.”⁹*

En consecuencia, es posible afirmar que la creación de una forma cristalina de un compuesto es un proceso completamente experimental. Así, la persona medianamente versada en la materia no puede predecir la existencia de formas cristalinas de un compuesto, así como las condiciones necesarias para crearlas o las propiedades fisicoquímicas de las formas cristalinas resultantes. En vista de la naturaleza impredecible de las formas polimórficas es claro evidenciar que la presente solicitud reviste nivel inventivo.

iv) 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 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**¹⁰. De esta forma, nada en los documentos citados guía de forma puntual y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia, a llegar a la forma cristalina de I-491 reclamada en la presente invención. En el presente caso era desconocido si alguno de los compuestos en D1, y mucho menos el compuesto 20 específicamente, existía en alguna forma o formas cristalinas. Incluso si D1 divulgara

⁷ Byrn, S. R., *et al.* (1999). Solid-state chemistry of drugs (2.^a ed., p. 234).

⁸ Maddox, J. (1988). Crystals from first principles. *Nature*, 335, 201-201.

⁹ Cruz-Cabeza, A. J., *et al.* (2020). Open questions in organic crystal polymorphism. *Communications Chemistry*, 3(142), 1-4.

¹⁰ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

diferentes formas cristalinas del compuesto reclamado, que no es el caso, el descubrimiento de las propiedades mejoradas de la Forma cristalina B habría sido inesperada. Por todo lo anterior, considero respetuosamente que el nivel inventivo del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto debe ser reconocido.

v) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes formas cristalinas mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en el documento D2, 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 el anticuerpo aquí reclamado, sino en si dicha persona lo **habría hecho** guiada por las enseñanzas del arte previo.

vi) En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a la forma cristalina B reclamado en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D1 o D2, solos o en combinación. 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.

4. Por otro lado, y sólo a título ilustrativo no vinculante, me permito reiterar que ha sido concedido el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud en Europa (EP3999504) y Estados Unidos (17/678,569).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los

requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificación a las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.