

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0007808

Solicitud de Patente de Invención titulada: “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 (PC945), Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE, CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA”

Solicitante: PULMOCIDE LIMITED

Nuestra Ref.: P2022/000091

RESPUESTA AL OFICIO No. 16411,
NOTIFICADO EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 2025
(TERCER 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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al segundo examen de fondo el 28 de agosto de 2025. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 3 y 4;
- se ajustan la numeración y las dependencias de acuerdo con los anteriores cambios.

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- El Despacho insiste en que la presente invención no posee unidad de invención debido a que reclama dos grupos inventivos diferentes. En particular, el Despacho identifica (2) grupos inventivos, a saber:

- **Grupo inventivo 1:** Un compuesto de la Fórmula (I), en una forma cristalina en la que la forma cristalina es la **Forma Polimórfica 1**, (Reivindicaciones 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**, (Reivindicaciones 3 y 4 - Parcialmente Reivindicaciones 5 a 9).

b- En relación con la supuesta falta de unidad de invención, me permito señalar que, con el único propósito de facilitar el trámite, las Reivindicaciones 3 y 4 fueron eliminadas, de forma que la invención ahora se dirige únicamente a la forma polimórfica 1 identificada por el Despacho como el grupo inventivo 1. Por lo tanto, considero totalmente superada la observación relacionada, pues el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486.

Adicionalmente, me permito señalar que la materia identificada por el Despacho como el grupo inventivo 2, fue incluida en una solicitud divisional, la cual adjunto al memorial de respuesta.

3. a- El Despacho insiste en que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2016/087878 (D1) y US2011065722 (D3).

El Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano a 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)tetrahydrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida y supuestamente menciona todos los polimorfos del compuesto. El compuesto de D1 presenta actividad antifúngica potente, larga duración de su acción en

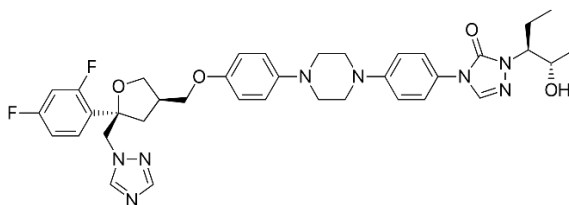
pulmones y baja exposición sistémica y perfil aceptable de seguridad administrado de forma nasal.

Para el Despacho la diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar una Forma Polimórfica 1 caracterizada por (a) 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 .

De acuerdo con el Despacho, 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 según el Despacho es: “¿Cómo obtener una forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) que presente estabilidad, por ejemplo, frente a un proceso de micronización?”.

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



(Posoconazol)

D3 enseña la Forma cristalina IV del 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 $25,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. 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

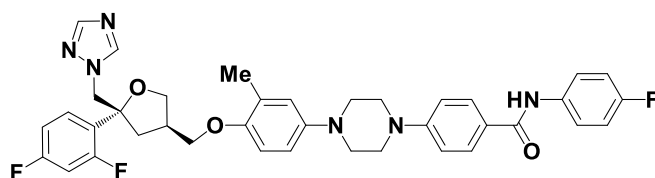
farmacéuticas, y ofrece una mejor velocidad y un mayor grado de absorción debido a su solubilidad, factores que inciden positivamente en la biodisponibilidad, particularmente en combinación con su pequeño tamaño de partícula y gran superficie específica.

Por lo tanto, el Despacho señala que una persona medianamente versada 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), 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.

En consecuencia, el Despacho concluye que la persona medianamente 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 de manera obvia a la Reivindicación 1.

Adicionalmente, el Despacho menciona que D1 y/o D3 divulgan de manera amplia composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto reivindicado o su forma cristalina IV, en medios acuosos que comprenden agua y uno o más excipientes seleccionados de reguladores de pH, agentes ajustadores de la tonicidad, reguladores de la viscosidad y surfactantes, así como la posibilidad de administración por diversas vías, sin que se evidencie un efecto técnico particular asociado a las composiciones o rangos de concentración reivindicados. Por lo tanto, concluye que las Reivindicaciones dependientes 2 y 5 a 9 también carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, en primer lugar, me permito resaltar que la Reivindicación 1 reclama un compuesto de Fórmula (I):



Compuesto I

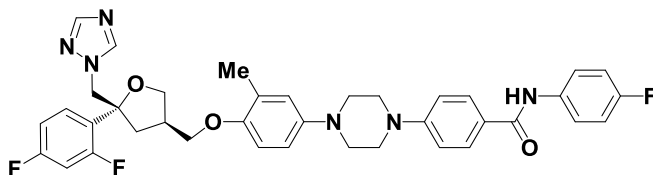
en una forma cristalina que corresponde a la Forma polimórfica 1, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene siete picos en 7,0, 7,4, 7,9, 18,2, 19,7, 20,8, y 24,7 grados 2-theta ($\pm 0,2$) medido utilizando radiación Cu K α .

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito exponer a continuación las razones por las cuales considero que los documentos identificados no enseñan ni motivan a la persona medianamente versada en la materia a obtener el polimorfo de la invención.

Estado de la técnica cercano

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía Para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (de ahora en adelante, 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*”¹.

D1 divulga el compuesto de Fórmula (I):



La única forma sólida del Compuesto de Fórmula (I) I divulgada en D1 es la que se denomina, - de manera arbitraria - Forma 3 del Compuesto I (en adelante, Forma 3). Las dos formas altamente cristalinas que fueron descubiertas posteriormente, tras una investigación adicional exhaustiva, se denominan Formas 1 y 2. Con el propósito de brindar claridad, el Solicitante manifiesta que no existe relación alguna entre la numeración arbitraria de las formas empleadas en la presente solicitud y la cronología de descubrimiento de cada una de las formas cristalinas. La razón por la cual no se hace referencia a las Formas 1 y 2 en D1 es que eran desconocidas en el momento de dicha divulgación, e incluso la posibilidad de su existencia habría sido meramente especulativa. Para evitar cualquier duda, el Solicitante confirma que **ningún polimorfo del Compuesto I**, distinto del sólido casi amorfo, Forma 3, divulgado en D1, había sido descubierto a la fecha de presentación. De hecho, el Solicitante no asumía que fuera posible prepararse algún polimorfo adecuado del Compuesto I que resultara funcional, y dicha posibilidad, por tanto, debía establecerse experimentalmente.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 5.7.4.1

Al respecto, el Solicitante señala respetuosamente que la afirmación del Despacho según la cual D1 “*describe todas las formas polimórficas del compuesto*”, corresponde a una interpretación inexacta de la línea 1 de la página 8 de dicho documento. En este sentido, es necesario puntualizar que D1 **no** describe todas las formas polimórficas del Compuesto I, y que dicha divulgación debería interpretarse como: “*la divulgación también se extiende a todas las formas polimórficas aquí definidas*”. Como es frecuente en materia de patentes, dicha línea corresponde a una afirmación genérica que no guarda relación con la divulgación de formas polimórficas distintas de lo relativo a la Forma 3, que es la única forma divulgada en D1.

La Forma 3 se obtuvo a partir de preparaciones a pequeña escala con el fin de proporcionar cantidad suficiente de compuesto para ensayos biológicos *in vitro*, y la naturaleza de la presentación sólida en la que se aisló originalmente carecía de relevancia en ese momento. D1 no aborda polimorfos del Compuesto I distintos de un material esencialmente amorfo derivado de una purificación cromatográfica en un contexto de investigación y descubrimiento temprano.

El Solicitante considera esencial establecer de manera expresa este hecho ya que, en el examen, el Despacho realiza afirmaciones adicionales que repiten y, por ende, consolidan la conclusión errónea de que D1 “*menciona todos los polimorfos del compuesto*”. Un ejemplo adicional de esta inferencia inválida y no sustentada se encuentra en el tercer párrafo de la página 10 del Oficio, que señala: “*Esta Oficina reitera que D1 describe claramente el Compuesto I reclamado y menciona que dicho compuesto puede obtenerse como polimorfos del mismo*”. El Solicitante nuevamente insiste en que dichas afirmaciones son incorrectas y corresponden a una mala interpretación de las verdaderas divulgaciones de D1, pues el texto citado de D1 no especula sobre la posible existencia de polimorfos adicionales del Compuesto I, sino que se refiere exclusivamente a la única forma sólida conocida y divulgada en dicho documento, es decir a la Forma 3.

D1 divulga una forma casi amorfa del Compuesto I que manifiesta una potente actividad frente a patógenos fúngicos potencialmente letales, pero que carece completamente de los atributos físicos necesarios para su administración por inhalación. El Solicitante sostiene que, mediante la identificación de las Formas polimórficas 1 y 2, estas condiciones se han cumplido de manera inequívoca, y que ningún documento del arte previo, particularmente las enseñanzas generales de D1, afectan el nivel inventivo de la forma cristalina reclamada,

la cual representa una solución técnica única y específicamente diseñada para el problema enfrentado durante el desarrollo de la invención.

Problema técnico

En este punto, vale la pena señalar que el Despacho ha formulado el problema técnico objetivo utilizando claramente un enfoque retrospectivo, el cual es completamente inadmisibles. El Despacho indica que el problema técnico objetivo a resolver, partiendo de D1 es: “¿Cómo obtener una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I) que presente estabilidad, por ejemplo, frente a un proceso de micronización?”

Sin embargo, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (en adelante MAP), “*se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente*”² (Énfasis añadido).

En este sentido, dado que la forma cristalina reivindicada no se divulga en D1, el problema técnico objetivo debe formularse como: “¿Cómo obtener una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I)?”

No obstante, como se expuso anteriormente la solución a dicho problema aportada por la invención **no resulta obvia** a la luz del D1 solo, ni en combinación con D3, como se expondrá a continuación.

Análisis de D3 y sus deficiencias

El Solicitante ha analizado cómo la divulgación de D3 podría haber influido o instruido a una persona medianamente versada en la materia para proceder de forma tal que llegara a las soluciones técnicas específicas ofrecidas por el descubrimiento de la Forma cristalina 1.

D3 se refiere a formas polimórficas de posaconazol, un potente agente antifúngico, destinado a administración por vía oral como una suspensión o dispersión acuosa, es decir, por ingestión. Antes de la divulgación de D3, además de una forma amorfa, se habían identificado tres estados cristalinos del principio activo: Forma I, una forma anhidra estable;

² Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

Forma II, identificada como un hidrato inestable; y Forma III, también descrita como inestable.

D3 busca mejorar la deficiente biodisponibilidad oral de la Forma I, utilizada previamente en clínica, la cual requería micronización previa a la formulación para reducir el tamaño de partícula, aumentar su inadecuada velocidad de disolución y, con ello, mejorar su absorción sistémica por vía oral.

D3 menciona que la Forma III de posaconazol es inestable como suspensión acuosa y que, con el tiempo y a temperatura ambiente, se transforma espontáneamente en un derivado cristalino hasta entonces desconocido, denominado Forma IV (véanse párrafos [0016]-[0020] de D3). Se demostró que la Forma IV presenta una distribución de tamaño de partícula comparable a la obtenida mediante la micronización de la Forma I, por lo cual fue seleccionada como el estado polimórfico preferido, ya que elimina un procedimiento de preformulación técnica y económicamente exigente (véanse párrafos [0031] y [0032] de D3). De acuerdo con lo divulgado en D3, solo fue necesario realizar modificaciones mínimas al procedimiento inicial (adición de metanol al 5% y un ligero aumento de temperatura) para acelerar la transformación deseada. De acuerdo con D3, se demostró que las Formas I y II se convertían a la nueva forma, en condiciones iguales o similares, siempre que estuvieran presentes cristales semilla de la Forma IV.

Al respecto, el Solicitante señala que esta conversión fue observada por personal técnico en actividades rutinarias de preformulación y adoptada casi sin modificación como la solución buscada, lo cual se refleja en la ausencia de estudios detallados y en la falta de exploración de una amplia variedad de sistemas de solventes y condiciones experimentales. Además, las condiciones estrechamente definidas de D3, basadas en mezclas con alto contenido de agua, resultan generalmente **inaplicables a un compuesto como el Compuesto I, cuya solubilidad acuosa es extremadamente baja**. En consecuencia, D3 **no ofrece orientación experimental útil** para convertir la Forma 3 divulgada en D1 en la Forma 1 de la presente solicitud.

Adicionalmente, el posaconazol sigue siendo un agente terapéutico con baja absorción oral y requiere la coadministración con alimentos ricos en lípidos. La solución técnica de D3 mitiga parcialmente una deficiencia inherente, **pero no la resuelve**. En contraste, el Compuesto I **no está destinado a administración oral**, la cual se considera una vía **intrínsecamente inadecuada** para el tratamiento de infecciones fúngicas pulmonares.

Asimismo, el diseño del Compuesto I tuvo como criterio **limitar la exposición sistémica para eliminar la hepatotoxicidad** asociada a los azoles orales. Para lograr este paradigma terapéutico, el compuesto debe poder formularse para **administración tópica pulmonar y presentar una biodisponibilidad oral extremadamente baja**. El problema técnico a resolver exige, por tanto, la concurrencia de dos propiedades potencialmente conflictivas: i) una forma polimórfica apta para micronización y formulación inhalatoria, y ii) una biodisponibilidad oral insignificante.

Estas características son fundamentalmente distintas de las abordadas en D3. Una persona medianamente versada en la materia, al considerar D3, identificaría incluso el **riesgo de aumentar la solubilidad cinética del Compuesto I hasta un nivel indeseable que comprometería la localización pulmonar del fármaco**. Por ello, la divulgación de D3 actúa más bien como una **advertencia** frente a consecuencias no deseadas.

En conclusión, D3 no proporciona ninguna instrucción técnica viable o guía relevante para resolver el problema abordado por la presente solicitud. Incluso la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 no conduce a la persona medianamente versada en la materia a la invención reivindicada y, por el contrario, podría disuadirlo de seguir la vía de descubrimiento que condujo a las formas cristalinas del Compuesto I de la presente invención.

Consideraciones sobre estabilidad

En cuanto a las observaciones del Despacho respecto de la estabilidad bajo condiciones relevantes para la preparación de un medicamento, el Solicitante respetuosamente desea señalar que el Capítulo Descriptivo presenta una serie exhaustiva de experimentos de suspensión y siembra cruzada que describen detalladamente las condiciones ambientales bajo las cuales las dos formas polimórficas permanecen esencialmente inalteradas o se interconvierten, los cuales se han señalado reiteradamente en las respuestas presentadas al primer y segundo examen de fondo.

En particular, la Forma polimórfica 1 es la preferida en presencia de pequeñas cantidades de agua. Sin embargo, cuando el contenido de agua es elevado (>95%), la solubilidad acuosa extremadamente baja del Compuesto I impide cualquier interconversión (ver Tabla 13 del Capítulo Descriptivo). Estos hallazgos orientan a la persona medianamente versada en la materia a evitar condiciones que conduzcan a la pérdida de integridad polimórfica durante el procesamiento posterior a la micronización.

Conclusiones

Por todo lo anterior, las formas cristalinas desarrolladas, en el presente caso, la Forma 1 constituye el resultado de un proceso inventivo que proporciona una solución técnica extensamente validada al problema definido.

iii) Así las cosas, vale la pena señalar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, la forma cristalina reclamada) tienen **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁴ (énfasis fuera del texto).

En este caso, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 o D3 solos o combinados, no podría llegar a estructura única de la forma cristalina reivindicada, ni esperar razonablemente los efectos técnicos de la invención, por el contrario, esta persona se vería obligada a desarrollar **experimentación adicional exhaustiva** (i.e. pasos adicionales de corroboración) para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos.

iv) Asimismo, es importante señalar 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 “*posible 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 la forma cristalina

³ Manual Andino para el Examen de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

aquí reclamada, sino en si dicha persona **lo habría hecho guiada por las enseñanzas del arte previo.**

En el presente caso, la mera existencia del compuesto de Fórmula (I) y las enseñanzas generales de D1 y D3 no habrían llevado a la persona medianamente versada en la materia a la estructura específicamente reclamada. En el mejor de los casos, dichas enseñanzas podrían haberlo motivado a realizar investigaciones adicionales, pero no podrían ni habrían podido guiarlo de manera evidente hacia la solución particular propuesta por el Solicitante ni permitirle prever razonablemente los efectos técnicos descritos en las tres respuestas presentadas a lo largo del trámite.

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.**

Adicionalmente, me permito señalar 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, cómo podrían obtenerse nuevas formas cristalinas aún desconocidas, ni mucho menos las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los mismos.

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 específicos, y el conocimiento derivado de un compuesto no se aplica necesariamente a otro, incluso en moléculas relacionadas estructuralmente. En efecto, 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 la formación de cristales 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.”⁵ (mi traducción).

“Qué polimorfo de un fármaco cristalino se formará bajo ciertas condiciones no puede predecirse”⁶ (mi traducción).

“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”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).

⁵ 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).

⁶ Bauer, J. F. (2008). Validation technology. Journal of Validation Technology, Autumn, 15-23, p. 18.

⁷ Bernstein, J. (2002). Polymorphism in molecular crystals, p. 9.

⁸ Byrn, S. R., et al. (1999). Solid-state chemistry of drugs (2.^a ed., p. 234).

Así, y contrario a la opinión del Despacho, no es posible determinar a priori todas las posibles formas cristalinas que se pueden obtener de un compuesto determinado partiendo del simple hecho de que otros compuestos presentan polimorfos; por el contrario, sigue siendo necesario recurrir a experimentación adicional exhaustiva para identificar los diversos polimorfos de cualquier compuesto, así como las propiedades funcionales particulares asociadas a cada uno de estos.

v) En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de la forma cristalina reclamada en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista 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.

4. Finalmente, 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

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por modificaciones a las reivindicaciones;
- Capítulo Reivindicatorio Solicitud Divisional A.