

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

Señores
Anatoliy REDER, Dmytro POZIGUN

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO 7-BROMO-5-(O-CHLOROFENIL)-3-PROPOXI-1,2-DIHIDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONA, EL MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y LA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LA COMPRENDE”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/UA2019/000020.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de enero de 2019.

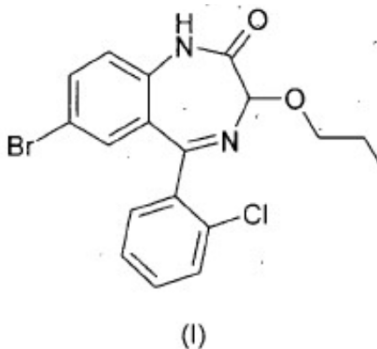
PRIORIDAD: UA 201812659 del 20 de diciembre de 2018.

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

1. Objeto de la invención

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

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



2. Reivindicaciones estudiadas

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

3. Determinación del Estado de la Técnica

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

Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018067102	“The use of 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one for inhibition of neuropathic pain and seizures of different etiology”	12 de abril de 2018
D5	US3296249	“5-monocyclic aryl-1,3-dihydro-2h-1, 4-benzodiazepin-2-ones”	03 de enero de 1967
D6	US20030153096	“Water-soluble derivatives of lipophilic drugs”	14 de agosto de 2003

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

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

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

4. Examen de Patentabilidad

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

4.1. Nivel Inventivo

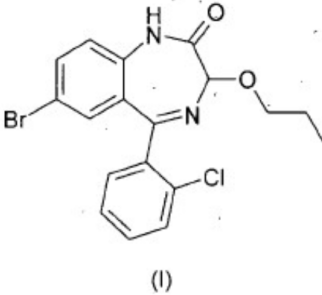
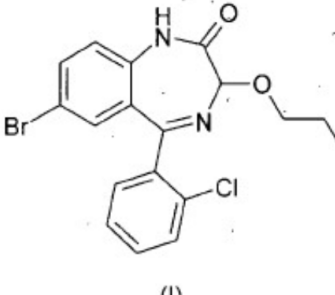
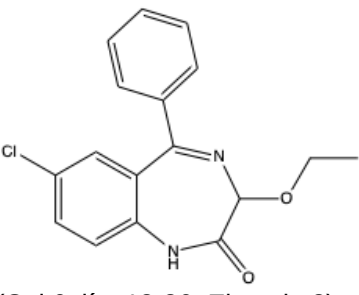
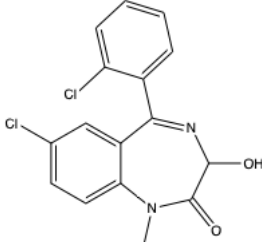
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0009109 del 10 de julio de 2024) refiere a: “Una forma cristalina del compuesto (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre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

¹https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20180412&CC=WO&NR=2018067102A1&KC=A1
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/b7/ba/31/71105a05439bce/US3296249.pdf>
³ <https://patentimages.storage.googleapis.com/da/bd/73/a3fbe8d9058b8a/US20030153096A1.pdf>



Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

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

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

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que la solicitud reivindica una forma cristalina específica del compuesto (I), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta su reflexión más intensa a un valor 2 θ de 25 $\pm$ 0.2°, así como reflexiones adicionales a 17.8 $\pm$ 0.2°, 19.4 $\pm$ 0.2°, 20.9 $\pm$ 0.2° y 27.5 $\pm$ 0.2°, además de un punto de fusión entre 187 °C y 190 °C.

No se evidencia un efecto técnico inesperado asociado a la especificación de dicha forma cristalina particular. Ya que el documento D1 ya divulga que el compuesto presenta actividad analgésica a dosis del orden de 0,5 mg/kg, lo cual evidencia que el compuesto base posee una alta potencia farmacológica (pág. 5-6). En este sentido, los valores de ED₅₀ reportados en la solicitud para la Forma II (0,17 mg/kg) no representan una desviación cualitativa inesperada, sino una variación cuantitativa dentro del mismo orden de magnitud, que puede explicarse por factores conocidos en la técnica. En efecto, los resultados muestran que factores como el tamaño de partícula y las condiciones de formulación influyen significativamente en la respuesta farmacológica. En el Ejemplo 3 se evidencia que la micronización de la Forma I conlleva una disminución en la ED₅₀, lo que



Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

indica que la mejora en la dosis efectiva puede atribuirse a la reducción del tamaño de partícula. Asimismo, las formulaciones empleadas incluyen agentes solubilizantes como Tween-80, los cuales son conocidos por modificar la dispersión y disponibilidad del compuesto en los ensayos biológicos. Por otra parte, los valores de DL_{50} reportados para ambas formas no presentan diferencias significativas (Descripción, pág. 26, lín. 22-25), lo que descarta una mejora en términos de toxicidad.

Adicionalmente, 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) corresponden a modelos de actividad analgésica (ED_{50}), los cuales no constituyen, por sí mismos, una prueba directa de una mejora en biodisponibilidad. En particular, la solicitud no presenta parámetros farmacocinéticos tales como C_{max} , AUC o velocidad de absorción que permitan establecer una correlación directa entre la forma cristalina reivindicada y una mejora en la biodisponibilidad del compuesto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo proporcionar una forma cristalina alternativa del compuesto 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona divulgado en D1?

Sin embargo, el incluir una forma cristalina de este tipo de compuestos para mejorar su manejo físico y su caracterización estructural ya está divulgado en D5, que se refiere a compuestos benzodiazepínicos estructuralmente relacionados, los cuales se aíslan y purifican en forma cristalina. En particular, D5 describe la obtención de dichos compuestos mediante procesos de reacción seguidos de etapas de aislamiento, recristalización y purificación, obteniéndose sólidos cristalinos con propiedades físicas definidas (Col. 3, lín. 28-49). Asimismo, en diversos ejemplos se reportan compuestos en forma de sólidos cristalinos con puntos de fusión específicos (por ejemplo, 251–252 °C), lo cual evidencia que la cristalización constituye una etapa rutinaria en la obtención y purificación de este tipo de estructuras benzodiazepínicas. Adicionalmente, D5 señala que estos compuestos presentan propiedades físicas generales tales como ser sólidos cristalinos, lo que confirma que, para este tipo de núcleos químicos, la obtención de formas cristalinas corresponde a un comportamiento esperado (Col. 1, lín. 44-53).

En este sentido, considerando que el compuesto divulgado en D1 corresponde al mismo núcleo benzodiazepínico, una persona normalmente versada en la materia tendría una expectativa razonable de que dicho compuesto puede presentarse en forma cristalina y, por tanto, estaría motivada a aislarlo y caracterizarlo en dicha forma mediante técnicas convencionales de cristalización.

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

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar formas cristalinas alternativas del compuesto divulgado en D1, siguiendo

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

Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

enseñanzas como las de D5 y el conocimiento general del área, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual, se considera obvia.

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

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

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

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 3 (NC2024/0009109 del 10 de julio de 2024) refiere a: *“Un método de fabricación de la forma cristalina definida en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el método que comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D6	D5
Un método de fabricación de la forma cristalina definida en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el método que comprende:	Preparación del inmunógeno de benzodiazepina (Descripción, pág. 10, párr. [0084]) Preparación de derivado de benzodiazepina activado sólido (Descripción, pág. 10, párr. [0086])	Preparación de los compuestos de la invención (Col. 3. lín. 28-49)
(i) disolver el compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo para proporcionar una solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo;	Tanto el Nordiazepam como el Oxazepam son lipofílicos en su forma de base libre y presentan una solubilidad limitada en las soluciones tampón acuosas utilizadas en inmunoensayos. Las bases libres de estos compuestos se solubilizan típicamente con una pequeña cantidad de disolvente orgánico, como DMSO (Descripción, pág. 5, párr. [0049]) Disolución en DMSO (Descripción, pág. 10, párr. [0084]-[0085])	A. Suspender 10 g de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 ml de anhídrido acético (Col. 3. lín. 28-49)
(ii) añadir la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua para proporcionar una suspensión del compuesto (I);	Mezcla con fases acuosas (Descripción, pág. 10, párr. [0084]-[0085])	B. Añadir 6 ml de hidróxido de sodio 4 N a una suspensión de 3,4 g de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 80 ml de alcohol (Col. 3. lín. 28-49)



Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

(iii) permitir que el compuesto (I) suspendido en la suspensión del compuesto (I) precipite para proporcionar la forma cristalina como se define en la reivindicación 1.	se indujo la cristalización, obteniéndose un sólido que se filtró y se lavó con un poco de acetato de etilo. La recrystalización en acetato de etilo y hexano produjo agujas blancas (Descripción, pág. 10, párr. [0086])	Dejar reposar hasta que se disuelva por completo para que precipite un sólido. Redisuelva el sólido añadiendo 80 ml de agua. Acidificar la solución con ácido acético para obtener cristales blancos. Recrystalizar en etanol (Col. 3. lín. 28-49)
--	---	--

D6 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un método para preparar derivados de compuestos benzodiazepínicos en solución, en el cual compuestos lipofílicos son disueltos en disolventes orgánicos como el sulfóxido de dimetilo (DMSO) y posteriormente combinados con soluciones acuosas para su manejo, estabilización o análisis, particularmente en aplicaciones de inmunoensayo (Descripción, pág. 5, párr. [0049]; pág. 10, párrs. [0084]–[0085]). En particular, D6 enseña que compuestos como Nordiazepam y Oxazepam, debido a su naturaleza lipofílica, requieren el uso de disolventes orgánicos como DMSO para su solubilización, seguido de su incorporación en medios acuosos.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el método divulgado en D6 consiste en que la presente solicitud especifica que el compuesto (I) cristaliza mediante precipitación espontánea tras la adición de agua a la solución en DMSO, mientras que D6 no describe explícitamente un proceso de cristalización por precipitación controlada, sino que se limita a la preparación de soluciones o sistemas en fase mixta DMSO/acuosa para fines analíticos o de estabilización del compuesto.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un paso de precipitación espontánea del compuesto (I) en una mezcla DMSO/agua proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D6, puesto que dicho documento ya prevé el uso de sistemas DMSO/acuosos para el manejo de compuestos lipofílicos, lo que implica inherentemente condiciones en las cuales puede inducirse la separación de fases o la recuperación del compuesto en forma sólida. En este sentido, la transición desde una solución en DMSO hacia un medio acuoso constituye una condición conocida en la técnica que puede conducir a la disminución de la solubilidad del compuesto y, por ende, a su precipitación, sin que ello implique una modificación técnica no evidente del método. Adicionalmente, el documento D6 también evidencia que compuestos benzodiazepínicos o estructuralmente relacionados pueden obtenerse en forma de sólidos cristalinos mediante técnicas convencionales de aislamiento y recrystalización, tales como evaporación de solventes y recrystalización en sistemas orgánicos, obteniéndose materiales descritos como “white needles” o “white solid” con propiedades físicas definidas (pág. 10, párr. [0087]–[0090]). Esto confirma que la obtención de formas sólidas cristalinas en este tipo de compuestos corresponde a un comportamiento esperado en la técnica y no a una característica técnica excepcional.

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

Sin embargo, el incluir una etapa de precipitación de este tipo de compuestos para aislarlos en forma sólida 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 sólidos mediante la adición de medios acuosos y etapas posteriores de aislamiento, filtración y recrystalización. En particular, D5 enseña que, tras la disolución



Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

del compuesto en un disolvente orgánico, la adición de agua o soluciones acuosas conduce a la formación de un sólido que se separa del medio, el cual es posteriormente aislado y purificado mediante técnicas convencionales (Col. 3, lín. 28–49). Asimismo, el documento evidencia que estos compuestos pueden obtenerse en forma de sólidos cristalinos con propiedades físicas definidas, lo que confirma que la precipitación y recristalización constituyen técnicas habituales para el aislamiento de este tipo de estructuras.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una etapa de precipitación mediante la adición de agua, como se enseña en D5, dentro del método de D6 basado en soluciones DMSO/acuosas, con el fin de recuperar el compuesto en forma sólida, llegando así al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

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

5. Conclusión

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

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

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a la falta de nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio, el solicitante presentó una serie de argumentos encaminados a sustentar la presencia de nivel inventivo en la solicitud bajo estudio, los cuales se pueden sintetizar de la siguiente manera:

- a. Sobre los ejemplos de la solicitud asociados al supuesto efecto de la forma cristalina reivindicada.

En primer lugar, el solicitante sostuvo que los ejemplos de la solicitud demuestran que la forma cristalina reivindicada presenta un efecto técnico inesperado, consistente en una mayor biodisponibilidad para el tratamiento del dolor nociceptivo y neuropático. Señaló que el problema técnico resuelto es precisamente la obtención de un compuesto con mejor desempeño farmacológico, y que los resultados experimentales *“lo demuestran claramente”*. Asimismo, manifestó su desacuerdo con la interpretación del Examinador, indicando que las diferencias observadas no pueden atribuirse a factores como el tamaño de partícula o el uso de excipientes, sino a una *“ventaja intrínseca de la forma cristalina II”*.

En segundo lugar, el solicitante argumentó que, aun cuando la micronización puede influir en la disolución, *“las tres muestras están estabilizadas con Tween 80”*, por lo que este factor no explicaría las diferencias observadas. Adicionalmente, indicó que la



Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

comparación relevante es entre muestras con tamaño de partícula similar, afirmando que *“la segunda y la tercera muestra tienen prácticamente el mismo tamaño de partícula”*, por lo que la reducción significativa en la ED_{50} debe atribuirse exclusivamente a la forma cristalina.

En tercer lugar, el solicitante enfatizó que los resultados experimentales evidencian una mejora significativa en la actividad farmacológica, destacando que la Forma II presenta una reducción sustancial en la ED_{50} en comparación con la Forma I, incluso cuando el tamaño de partícula es comparable. En este sentido, indicó que *“la mayor parte [de la mejora] se atribuye claramente a la diferencia en la forma cristalina”*, concluyendo que ello demuestra una ventaja técnica no predecible a partir del estado de la técnica.

Finalmente, el solicitante concluyó que, en conjunto, los ejemplos experimentales *“sí muestran que la forma cristalina reivindicada tiene una ventaja técnica inesperada de mejor biodisponibilidad”* frente a las formas previamente conocidas del mismo compuesto, insistiendo en que dicha mejora no puede explicarse por variables técnicas convencionales, sino por la naturaleza específica del polimorfo reivindicado.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo aún continua siendo pertinente, en la medida que los argumentos del solicitante no desvirtúan la objeción de falta de nivel inventivo, toda vez que los datos aportados en la solicitud no permiten concluir, de manera técnica y suficiente, que la forma cristalina reivindicada presente una mejora en la biodisponibilidad.

En efecto, los ejemplos 3 y 4 únicamente reportan valores de ED_{50} obtenidos en modelos farmacológicos de dolor, lo que evidencia una diferencia en actividad analgésica aparente, pero no constituye, por sí mismo, una demostración de mejor biodisponibilidad. Para sustentar tal conclusión serían necesarios parámetros farmacocinéticos o biofarmacéuticos directos, tales como C_{max} , AUC, T_{max} , velocidad de absorción, perfiles comparativos de disolución o algún vínculo experimental claro entre la forma sólida y la exposición sistémica, información que no reposa en el expediente. Adicionalmente, los propios datos de la solicitud muestran que el comportamiento del sistema es sensible a variables fisicoquímicas conocidas, pues la micronización de la Forma I reduce la ED_{50} de 1.82 mg/kg a 1.06 mg/kg, evidenciando que el tamaño de partícula ya influye de manera significativa en la respuesta observada. A ello se suma que en el Ejemplo 4 las muestras comparadas no presentan tamaños idénticos de partícula (29 μm frente a 24.3 μm), y que en los ensayos se emplean dispersiones estabilizadas con Tween-80, esto es, sistemas formulados en los que no se aísla experimentalmente el efecto exclusivo de la forma cristalina. Asimismo, la propia solicitud reconoce que los valores de DL_{50} de ambas formas no son significativamente diferentes, por lo que tampoco se demuestra una mejora en seguridad o toxicidad. En consecuencia, los resultados invocados por el solicitante no prueban un efecto técnico inesperado atribuible de manera directa y exclusiva al polimorfo reivindicado, sino, a lo sumo, una variación en la actividad farmacológica compatible con diferencias fisicoquímicas esperables de sólidos farmacéuticos, sin evidencia suficiente para convertir dicha observación en una mejora demostrada de biodisponibilidad.

b. Sobre el método de fabricación de la forma cristalina reivindicada

Frente al segundo grupo de argumentos, el solicitante manifestó que el método de fabricación de la forma cristalina reivindicada también posee nivel inventivo. Al respecto, sostuvo que el documento D6 *“no indica la criticidad de la forma polimórfica para la obtención de una solución dada”*, ya que su enseñanza se limita a la disolución de benzodiazepinas en DMSO y su posterior incorporación en medios acuosos con fines

Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

analíticos, *“sin contemplar el aislamiento de ninguna forma cristalina”*. Asimismo, señaló que en D6 el uso de DMSO *“se utiliza exclusivamente para la introducción de la fase orgánica (...) en la fase acuosa”*, por lo que no enseñaría un proceso de cristalización.

De igual forma, el solicitante argumentó que, si bien D5 describe la obtención de cristales mediante la adición de agua, dichos procedimientos corresponden a operaciones sintéticas rutinarias orientadas a la purificación de compuestos, cuyo objetivo *“no es obtener formas cristalinas específicas, sino aislar sustancias individuales en estado puro”*. Adicionalmente, el solicitante invocó que, dado que la forma cristalina reivindicada presenta un efecto técnico inesperado, el método de obtención también debe considerarse inventivo, indicando que *“si el producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto”*, y que, en consecuencia, *“el procedimiento (...) también es inventivo”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que los argumentos del solicitante no desvirtúan la objeción de falta de nivel inventivo del método reivindicado. En primer lugar, si bien D6 no describe explícitamente un proceso de cristalización dirigido a la obtención de un polimorfo específico, sí enseña de manera clara la disolución de compuestos benzodiazepínicos en DMSO y su posterior contacto con fases acuosas, lo cual conduce a la formación y recuperación de material sólido desde dichas mezclas (pág. 5, párr. [0049]; pág. 10, párrs. [0084]–[0085]). Este tipo de sistemas DMSO/agua corresponde precisamente al principio técnico de precipitación por adición de antisolvente, ampliamente conocido en el área farmacéutica para inducir la formación de sólidos a partir de soluciones de compuestos lipofílicos, por lo que la ausencia de una mención explícita de *“cristalización”* no implica la ausencia de dicha enseñanza técnica.

En segundo lugar, respecto a D5, el propio solicitante reconoce que este documento describe la formación de cristales mediante la adición de agua a soluciones orgánicas, seguida de etapas de filtración y purificación. No obstante, el hecho de que tales procedimientos se enmarquen dentro de operaciones de síntesis o purificación no desvirtúa su relevancia técnica, ya que precisamente evidencia que la precipitación inducida por adición de un medio acuoso es una práctica rutinaria para aislar compuestos benzodiazepínicos en forma sólida. En este sentido, la finalidad del proceso (purificación o aislamiento) no limita la enseñanza técnica subyacente, que es la obtención de un sólido cristalino mediante condiciones de disolución y antisolvente, directamente aplicable al método reivindicado.

Adicionalmente, el método definido en la reivindicación 3 se limita a una secuencia de etapas convencionales —disolución en un solvente orgánico polar aprótico (DMSO), adición a agua y formación de un sólido por precipitación— sin que se evidencien condiciones críticas, parámetros específicos o controles experimentales que permitan asociar dicho procedimiento con la obtención exclusiva de una forma cristalina particular o con un efecto técnico diferenciado. Por el contrario, se trata de una técnica estándar en química farmacéutica para la obtención de sólidos a partir de compuestos poco solubles en agua. Finalmente, en cuanto al argumento del solicitante relativo a que el método sería inventivo por derivarse de un producto supuestamente inventivo, esta Oficina reitera que, en el presente caso, no se ha reconocido la existencia de un efecto técnico inesperado asociado a la forma cristalina reivindicada, por lo que dicho supuesto no resulta aplicable. En consecuencia, el método de obtención no puede fundamentar su inventividad en un efecto técnico que no ha sido demostrado.

c. Sobre el polimorfismo y la cristalización

Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

En un tercer bloque, el solicitante sostiene que el Examinador habría incurrido en una interpretación incorrecta del documento D5 al equiparar la cristalización rutinaria con el fenómeno de polimorfismo. En particular, afirma que D5 únicamente describe procedimientos estándar de aislamiento de compuestos benzodiazepínicos en forma sólida, sin abordar *“la existencia de diferentes disposiciones cristalinas de una misma molécula”*, ni el estudio de formas polimórficas con efectos técnicos diferenciados. Adicionalmente, el solicitante argumenta que el análisis realizado por esta Oficina descontextualiza las enseñanzas de D5, en contravía de lo señalado en el Manual Andino, indicando que dicho documento solo proporcionaría *“sugerencias sobre cómo aislar compuestos [...] en forma sólida, no que un solo compuesto puede tener diferentes formas cristalinas con efectos técnicos mejorados”*.

En ese sentido, insiste en que el objetivo de D5 es la cristalización de compuestos distintos (derivados estructuralmente relacionados), y no el estudio del polimorfismo de un mismo compuesto, por lo que considera que no existe motivación para que una persona versada en la materia, partiendo de D1, modifique el estado de la técnica con el fin de obtener una forma cristalina alternativa del mismo compuesto. Finalmente, el solicitante concluye que la combinación de D1 con D5 implicaría un análisis retrospectivo indebido, y que dichos documentos *“no ofrecen ninguna pista ni sugerencia”* que conduzca de manera obvia a la forma cristalina reivindicada ni a una supuesta mejora en biodisponibilidad.

En relación con estos argumentos, no son de recibo por parte de esta Oficina.

En primer lugar, el solicitante parte de una premisa incorrecta al afirmar que el documento D5 no es pertinente por no referirse expresamente al *“polimorfismo”* de un mismo compuesto. Tal interpretación no resulta acorde con el análisis técnico que debe realizarse, ya que la evaluación no se limita a si un documento utiliza una determinada terminología, sino a si divulga enseñanzas técnicas relevantes para resolver el problema planteado. En este caso, D5 evidencia que los compuestos benzodiazepínicos estructuralmente relacionados se aíslan y purifican de manera rutinaria en forma cristalina, mediante procedimientos de cristalización, recristalización y control de condiciones fisicoquímicas.

En segundo lugar, el hecho de que D5 no describa explícitamente diferentes formas cristalinas de una misma molécula no desvirtúa su pertinencia, ya que precisamente dichas prácticas de cristalización constituyen el punto de partida técnico mediante el cual una persona normalmente versada en la materia accede a diferentes formas sólidas de un compuesto. En el campo farmacéutico, es ampliamente conocido que la aplicación de condiciones de cristalización (solvente, temperatura, velocidad de enfriamiento, antisolventes) puede conducir a la obtención de distintas formas cristalinas, sin que ello requiera una enseñanza específica para cada compuesto en particular. Adicionalmente, el argumento del solicitante según el cual D5 solo estaría dirigido al aislamiento de compuestos diferentes y no al estudio de polimorfos no resulta convincente, toda vez que la motivación relevante en el presente caso no es *“estudiar el polimorfismo”* como un fin en sí mismo, sino obtener una forma sólida del compuesto de D1 con propiedades adecuadas para su manejo y formulación. En este contexto, D5 proporciona precisamente las herramientas técnicas y el conocimiento práctico para lograr dicho objetivo.

Por otra parte, la alegación de un análisis retrospectivo indebido tampoco es procedente. La combinación de D1 con D5 no surge de un conocimiento posterior de la invención, sino de la aplicación lógica del conocimiento técnico disponible: D1 divulga el compuesto activo y su utilidad farmacológica, mientras que D5 enseña que compuestos de la misma

Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

familia química se obtienen rutinariamente en forma cristalina mediante técnicas convencionales. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia tendría razones técnicas suficientes para aplicar dichos procedimientos al compuesto de D1, con una expectativa razonable de éxito. Finalmente, en la medida en que no se ha demostrado un efecto técnico inesperado asociado a la forma cristalina reivindicada, la obtención de dicha forma mediante procedimientos de cristalización conocidos constituye una variación predecible dentro de la práctica habitual del desarrollo farmacéutico, por lo que la reivindicación 1 no implica actividad inventiva.

d. Sobre el conocimiento general del polimorfismo

En un cuarto bloque, el solicitante sostiene que la obtención de polimorfos no constituye una actividad rutinaria, sino que requiere un esfuerzo inventivo significativo, en la medida en que implica la realización de múltiples experimentos sin una expectativa razonable de éxito, así como la posterior evaluación de sus propiedades biofarmacéuticas. En este sentido, argumenta que, si bien las técnicas de cristalización son conocidas, ninguno de los documentos citados (D1, D5 y D6) proporciona una enseñanza específica que conduzca a la obtención de la forma cristalina reivindicada, ni que permita prever que dicha forma presentaría una *“biodisponibilidad mejorada”*.

Adicionalmente, el solicitante afirma que una persona normalmente versada en la materia no habría tenido motivación para modificar el compuesto de D1 con el fin de obtener la Forma II, ni una expectativa razonable de éxito en cuanto a las supuestas ventajas técnicas asociadas a dicha forma cristalina. Finalmente, concluye que la objeción de falta de nivel inventivo formulada por esta Oficina se basa en una interpretación descontextualizada del estado de la técnica y en un análisis retrospectivo indebido, por lo que solicita que se reconozca la actividad inventiva de las reivindicaciones 1 a 7.

En relación con estos argumentos, no son de recibo por parte de esta Oficina. Primero, el hecho de que la obtención de polimorfos pueda implicar experimentación no es suficiente para conferir nivel inventivo, en la medida en que la exploración de formas sólidas constituye una actividad habitual en el desarrollo farmacéutico, basada en la aplicación de condiciones de cristalización conocidas y enmarcada dentro del conocimiento general de la materia. Segundo, no resulta convincente la alegación de ausencia de expectativa razonable de éxito. Partiendo de un compuesto conocido (D1), y considerando las técnicas convencionales de cristalización y aislamiento descritas en D5, así como los métodos de disolución/precipitación como los de D6, la obtención de formas sólidas alternativas del mismo compuesto corresponde a un resultado previsible de la aplicación de dichos conocimientos técnicos.

Adicionalmente, la actividad inventiva se fundamenta en una supuesta mejora en biodisponibilidad que no ha sido demostrada. Los datos aportados corresponden a resultados farmacológicos (ED₅₀), sin soporte en parámetros farmacocinéticos que permitan establecer dicha mejora, por lo que no se acredita un efecto técnico inesperado atribuible a la forma cristalina reivindicada. Por otra parte, las diferencias observadas son coherentes con factores fisicoquímicos conocidos, lo cual impide atribuir las de manera exclusiva a la forma polimórfica. Finalmente, la conclusión de obviedad no deriva de un análisis retrospectivo, sino de la aplicación lógica del estado de la técnica y del conocimiento general disponible para la persona normalmente versada en la materia.

En consecuencia, la forma cristalina reivindicada y su método de obtención constituyen una variación predecible dentro de la práctica habitual, sin que se evidencie nivel inventivo.

Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

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

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

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



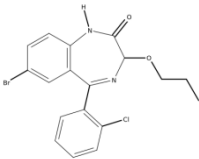
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0008898		1°		2°		3°		4°	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/UA2019/000020		30/01/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
20/12/2018				X					
Solicitante									
Anatoliy REDER, Dmytro POZIGUN									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

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

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



Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

	RU2430094	27/09/2011	N/A	N/A	A
	(²) Fleischman, S. G., <i>et al.</i>	17/06/2003	N/A	N/A	A
	(³) Yasuda, M., <i>et al.</i>	1996	N/A	N/A	A
Google patents	WO2007087555	02/08/2007	N/A	N/A	A
	UA108246	10/04/2015	N/A	N/A	A
	US6288057	11/09/2001	N/A	N/A	A
	US20030153096	14/08/2003	3 a 6	Descripción, pág. 10, párr. [0084]-[0087]	Y
	US3296249	03/01/1967	1 a 7	Col 6, lín. 18-36, Ejemplo 8; Col 7, lín. 66-75, Ejemplo 20; Col 1, lín. 44-53	Y
Research Gate	(⁴) Larionov, V. B., <i>et al.</i>	03/2018	N/A	N/A	A
Springer	(⁵) Pavlovsky, V. I., <i>et al.</i>	12/12/2012	N/A	N/A	A
Google Académico	(⁶) Golovenko, M., <i>et al.</i>	21/06/2020	N/A	N/A	T
	(⁷) Censi, R., & Di Martino, P.	15/10/2015	N/A	N/A	A
	(⁸) Novoa de Armas, H., <i>et al.</i>	05/2007	N/A	N/A	A
	(⁹) Lancaster, R. W., <i>et al.</i>	12/2007	N/A	N/A	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		(¹) Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. <i>Informa healthcare</i>, Second Edition. (²) Fleischman, S. G., Kudva, S. S., McMahon, J. A., Moulton, B., Walsh, R. D. B., Rodríguez-Hornedo, N., & Zaworotko, M. J. (2003). Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: Multiple-component crystalline solids involving carbamazepine. <i>Crystal Growth & Design</i>, 3(6), 909–919. Recuperado de https://doi.org/10.1021/cg034035x. (³) Yasuda, M., Nakamatsu, S., Yamazaki, Y., Hatta, H., Aritaka, N., Amemiya, T., & Yamamoto, M. (1996). Study on the crystal form, solubility, and absorption improvement of poorly soluble drug (R)-1-[2,3-Dihydro-1-(2'-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea (YM022). <i>Yakugaku Zasshi</i>, 116(8), 639-646. Recuperado de https://doi.org/10.1248/yakushi1947.116.8_639. (⁴) Larionov, V. B., Golovenko, M. Ya., & Reder, A. S. (2018). Propoxazepam conformation and its orientation in the GABAA-receptor binding site. <i>Ukrainian Biopharmaceutical Journal</i>, 18(150). Recuperado de https://doi.org/10.24959/ubphj.18.150. (⁵) Pavlovsky, V. I., Semenishina, E. A., Kravchenko, I. A., Radaeva, I. N., Simonov, Y. A., Gdaniec, M., ... & Andronati, S. A. (2012). Synthesis and anticonvulsant activity of 3-alkoxy-1, 2-dihydro-3 H-1, 4-benzodiazepin-2-ones. <i>Pharmaceutical Chemistry Journal</i>, 46, 540-545. Recuperado de : https://doi.org/10.1007/s11094-012-0842-9 (⁶) Golovenko, M., Larionov, V., Reder, A., & Andronati, S. (2020). The discovery and development of propoxazepam, a novel analgesic and anticonvulsant with multimodal mechanism of action: Review of own preclinical data. <i>EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology</i>. Recuperado de https://www.easpublisher.com/easjpp (⁷) Censi, R., & Di Martino, P. (2015). Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. <i>Molecules</i>. Recuperado de https://doi.org/10.3390/molecules201018759 (⁸) Novoa de Armas, H., Peeters, O. M., Van den Mooter, G., & Blaton, N. (2007). Polymorphism of alprazolam (Xanax): a review of its crystalline phases and identification, crystallographic characterization, and crystal structure of a new polymorph (form III). <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i>. Recuperado de https://doi.org/10.1002/jps.20930 (⁹) Lancaster, R. W., Karamertzanis, P. G., Hulme, A. T., Tocher, D. A., Lewis, T. C., & Price, S. L. (2007). The polymorphism of progesterone: stabilization of a 'disappearing' polymorph by co-crystallization. <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i>. Recuperado de https://doi.org/10.1002/jps.20983			
		(²) Categorías de documentos citados			
		“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			
		“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.			



Oficio N° 6703 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0008898

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 01/04/2026	

