

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E.

S.

D.

Re.:Expediente No. **NC2022/0008023**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: “**FORMAS
SÓLIDAS DE 2-[3-[4-AMINO-3-(2-FLUORO-4-FENOXI-
FENIL)PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-IL]PIPERIDINA-1-CARBONIL]-4-
METIL-4-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PENT-2-ENENITRILO**”

Solicitante: **PRINCIPIA BIOPHARMA INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad Solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 1809** notificado electrónicamente el 11 de febrero de 2026, y para el cual solicité oportunamente prórroga el pasado 6 de mayo de 2026, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

En atención a las observaciones formuladas por el Examinador, el Solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por ocho (8) reivindicaciones, en el cual:

- Se restringe el pliego reivindicatorio para no incluir la materia asociada a la forma amorfa del compuesto (I) 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo caracterizada por una distribución del tamaño

de partícula húmeda con un valor D_{10} entre $5\ \mu\text{m}$ y $6\ \mu\text{m}$ o un valor D_{10} entre $1\ \mu\text{m}$ y $2\ \mu\text{m}$, dejando únicamente el grupo de reivindicaciones relativo a la forma amorfa del compuesto (I) definida por tener una densidad aparente promedio entre $300\ \text{kg/m}^3$ ($0,3\ \text{g/cc}$) y $700\ \text{kg/m}^3$ ($0,70\ \text{g/cc}$), y una temperatura de transición vítrea (T_g) entre $93\ ^\circ\text{C}$ y $97\ ^\circ\text{C}$ a. Las anteriores modificaciones encuentran soporte en la antigua reivindicación independiente y en las modalidades 1 a 5, 20 y 28 de las páginas 25 a 29 y el apartado de densidad aparente promedio de formas solidas de las Páginas 58 a 61 de la descripción.

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 8 y 13, reorganizando la numeración y dependencias, a fin de asegurar claridad, concisión y unidad inventiva.
- Se reenumera la antigua reivindicación 14 (actual reivindicación 8) que reclama una composición farmacéutica se limita a una estructura clara: forma sólida amorfa del Compuesto (I) + excipiente farmacéuticamente aceptable y se ajusta su dependencia conforme la nueva numeración de las reivindicaciones.

Las modificaciones introducidas no amplían el objeto originalmente divulgado, encuentran soporte expreso en la descripción tal como fue presentada originalmente, particularmente, en las páginas 25 a 29, 58 a 64, 67, 69 y 70, cumpliendo estrictamente con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486. El Solicitante no renuncia a la materia que no haya sido incluida en esta oportunidad, y se reserva el derecho de buscar su protección con posterioridad.

2. Pago por Nuevo Examen de Patentabilidad y por Modificación de Solicitud en Trámite

Teniendo en cuenta lo mencionado en el literal d), de la sección 1.2.2.5.1., del Título X de la Circular Única, así como las modificaciones introducidas a las reivindicaciones en esta oportunidad, se presenta junto con este escrito, copia del recibo de la tasa por un nuevo examen de patentabilidad.

Igualmente se anexa copia del recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite.

Se solicita atentamente tener en cuenta este pago y, de considerarlo pertinente, llevar a cabo un nuevo examen de patentabilidad.

3. Sobre las objeciones de Claridad y Concisión

El Solicitante discrepa respetuosamente de las conclusiones alcanzadas por el Examinador en relación con la presunta falta de claridad de las reivindicaciones pendientes.

En particular, frente a la afirmación según la cual toda forma sólida debe caracterizarse mediante parámetros fisicoquímicos tales como los picos de un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) y datos obtenidos mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), el Solicitante considera necesario precisar que las formas sólidas reivindicadas corresponden a formas **sustancialmente amorfas** del Compuesto (I), **las cuales presentan características estructurales y analíticas esencialmente diferentes de aquellas propias de las formas cristalinas.**

Como es ampliamente conocido en el campo de la química del estado sólido y de las formas farmacéuticas, una fase cristalina posee un orden molecular periódico de largo alcance, lo que da lugar a reflexiones de Bragg discretas y, por consiguiente, a picos intensos y bien definidos en un difractograma XRPD. Por el contrario, un material amorfo carece de dicho orden estructural de largo alcance y no presenta planos cristalinos repetitivos capaces de generar reflexiones de Bragg definidas. Como resultado, **los difractogramas XRPD de materiales amorfos muestran señales difusas o halos amplios en lugar de picos característicos agudos.**

La presente solicitud reconoce expresamente este principio técnico al indicar, en la página 23 de la descripción, que:

“un material amorfo es un material sólido que no presenta señales características agudas en su difractograma de difracción de rayos X (es decir, no es cristalino según se determina mediante XRPD). En su lugar, en el difractograma aparecen uno o más picos anchos (por ejemplo, halos). Véase, por ejemplo, el documento US 2004/0006237 para una comparación entre los difractogramas de un material amorfo y de un material cristalino”.

Esta definición encuentra respaldo directo en el conocimiento general del estado de la técnica, por ejemplo, en el documento US 2004/0006237, citado expresamente en la descripción de la presente solicitud. En particular, dicho documento explica que una sustancia amorfa genera un patrón de difracción prácticamente desprovisto de

características definidas, mientras que una forma cristalina del mismo compuesto presenta numerosas reflexiones claramente resueltas. Así, el párrafo [0014] establece que:

“An amorphous substance will produce a near featureless PXRD pattern although the diffraction pattern of a crystalline form of the same substance may have many well-resolved reflections.”

Adicionalmente, el mismo documento define una forma amorfa como:

“a solid without long range crystalline order”,

es decir, un sólido carente de orden cristalino de largo alcance.

Más aún, al caracterizar experimentalmente el losartán potásico amorfo descrito en dicho documento, los inventores señalan que los patrones XRPD obtenidos carecen de reflexiones definidas y presentan únicamente un halo amplio. En efecto, el párrafo [0041] indica que:

“Both patterns are without intense focused reflections and are featureless, but for a halo with a maximum centered at about 22 degrees 2θ.”

Esta observación experimental es corroborada nuevamente en los Ejemplos 1 y 2 del mismo documento, donde se concluye que los difractogramas correspondientes a las formas amorfas presentan únicamente un pico amplio centrado alrededor de 22° (2θ), característica típica y distintiva del estado amorfo.

Incluso, la comparación gráfica entre los difractogramas XRPD de materiales amorfos y cristalinos presentada en el documento US 2004/0006237 e incluida a continuación en donde se evidencia que, mientras el material cristalino (correspondiente a la gráfica del lado derecho) exhibe múltiples reflexiones intensas y claramente resueltas, el material amorfo (correspondiente a la gráfica del lado izquierdo) presenta un patrón esencialmente difuso. **La magnitud de esta diferencia se evidencia en la escala de intensidad utilizada para el eje Y**, (teniendo en cuenta que el eje X es el mismo para ambos compuestos). Es así como, **para el material amorfo la señal se encuentra en el rango de aproximadamente 0 a 1.400 cuentas por segundo (CPS)**, mientras que **para el material cristalino se extiende hasta aproximadamente 14.000 CPS**.

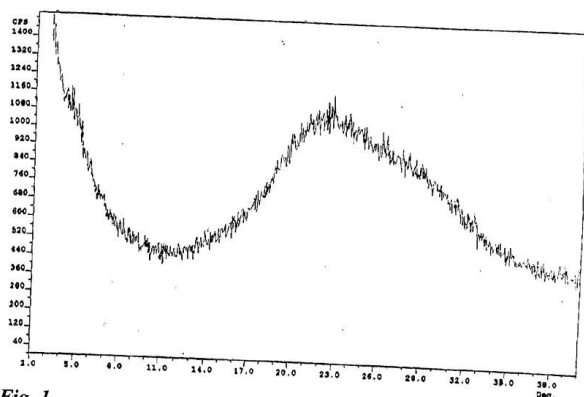


Fig. 1

Material Amorfo de Ejemplo

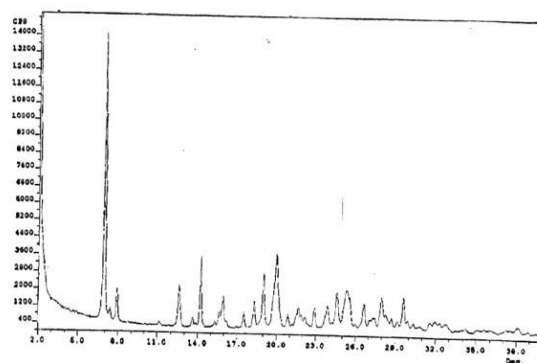


Fig. 9

Material Cristalino de Ejemplo

Por consiguiente, tanto la literatura técnica especializada como la propia descripción de la presente solicitud coinciden en que una forma amorfa no se caracteriza por la presencia de picos XRPD específicos y bien definidos, como ocurre en las formas cristalinas, sino precisamente por la ausencia de tales reflexiones y la presencia de halos amplios y difusos.

En estas circunstancias, exigir la caracterización de la forma amorfa reivindicada mediante picos XRPD específicos equivaldría a imponer un criterio de identificación propio de materiales cristalinos, pero incompatible con la naturaleza fisicoquímica de los sólidos amorfos. Una persona normalmente versada en la materia entendería que, **para este tipo de materiales, resultan más apropiados** parámetros tales como **la temperatura de transición vítrea (Tg)**, determinada mediante DSC o mDSC, la ausencia de señales XRPD características, **el contenido de disolventes residuales, la densidad aparente, la densidad de compactación y la distribución del tamaño de partícula.**

Precisamente este es el enfoque adoptado en la presente solicitud. En particular, la reivindicación 1 define la forma sólida amorfa del **Compuesto (I)** mediante una combinación objetiva y reproducible de parámetros fisicoquímicos, a saber:

una densidad aparente promedio entre 300 y 700 kg/m³; y
una temperatura de transición vítrea (Tg) entre 93 °C y 97 °C a 0 % de humedad relativa.

Lejos de generar incertidumbre respecto del alcance de la protección solicitada, **dichos parámetros permiten identificar y distinguir la materia reivindicada de**

manera clara y verificable por parte de una persona normalmente versada en la materia.

Asimismo, el Solicitante observa que **la exigencia relativa a la incorporación de datos obtenidos mediante DSC ya se encuentra satisfecha por la propia reivindicación 1**. En efecto, **la temperatura de transición vítrea (T_g) constituye un parámetro determinado mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC o mDSC)**. Tal correlación se encuentra expresamente demostrada en el Ejemplo 12 de la solicitud, particularmente en la **Tabla 6** de las páginas 156 y 157 que se anexa a continuación, donde se reportan los resultados experimentales correspondientes a la T_g del Compuesto (I).

Tabla 6: Análisis DSC para formas sólidas del Compuesto (I)

Forma sólida del Compuesto (I)	T _g a 25 °C, 0 % RH	T _g a 25 °C, 60 % RH
Comparativo 1	71,7 °C (repetición 68,7 °C)	62,8 °C (repetición 55,0 °C)
Comparativo 2	90,1 °C	90,4 °C (repetición 89,6 °C)
Comparativo 3	90,1 °C	--
Compuesto (I) preparado mediante el proceso de precipitación descrito en la presente descripción (no micronizado)	93,8 °C a 96,5 °C	69,6 °C
Compuesto (I) preparado mediante el proceso de secado por aspersión descrito en la presente descripción	93,8 °C	--

En consecuencia, **los datos derivados de dicha técnica analítica ya forman parte de la caracterización de la materia reivindicada** mediante la incorporación expresa de **una temperatura de transición vítrea comprendida entre 93 °C y 97 °C a 0 % de humedad relativa**.

Por otra parte, con relación a la observación según la cual la reivindicación 2 supuestamente *“amplía el intervalo de la densidad aparente promedio”*, el Solicitante considera que tal apreciación surge de una confusión entre dos parámetros fisicoquímicos distintos.

La reivindicación 1 se refiere a la **densidad aparente promedio** (*bulk density*), mientras que la reivindicación 2 se refiere a la **densidad de compactación promedio** (*tapped density*). Se trata de propiedades físicas diferentes, determinadas

mediante procedimientos distintos y destinadas a describir fenómenos diferentes relacionados con el comportamiento de los sólidos particulados.

Tal como se define expresamente en las páginas 24 y 25 de la descripción:

“densidad aparente” se refiere a la masa de partículas de material dividida por el volumen total que ocupan las partículas;

mientras que,

“densidad de compactación” es la masa de partículas de material dividida entre el volumen total que ocupan las partículas después de compactar mecánicamente un recipiente que contiene las partículas.

Por tanto, **la reivindicación 2 no amplía ni modifica el intervalo de densidad aparente** definido en la reivindicación 1. **Por el contrario, incorpora una limitación técnica adicional e independiente relacionada con la densidad de compactación del material.** Desde el punto de vista técnico, una misma muestra puede presentar simultáneamente una densidad aparente comprendida dentro de un determinado intervalo y una densidad compactada diferente, dado que ambos parámetros describen propiedades distintas derivadas del empaquetamiento y la respuesta del material al proceso de compactación.

En consecuencia, la reivindicación 2 constituye una reivindicación dependiente que restringe adicionalmente la materia definida en la reivindicación 1 y no genera incertidumbre ni ambigüedad alguna respecto de su alcance.

Por las razones expuestas, el Solicitante considera que las reivindicaciones actualmente pendientes definen una materia claramente delimitada, comprensible para una persona normalmente versada en la materia y basada en parámetros fisicoquímicos apropiados para la caracterización de formas sólidas amorfas. En consecuencia, se solicita respetuosamente el retiro de las objeciones formuladas.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, se establece que la presente invención cumple con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Sobre la Suficiencia de la Descripción

En el numeral 4.2 del Oficio N.º 1809, el Examinador sostiene que la descripción “*no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona versada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo así las disposiciones del artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina*”. Asimismo, concluye que “*no es posible identificar inequívocamente las formas amorfas mencionadas en la descripción*”, por cuanto, si bien se emplean diversos parámetros, tales como la densidad promedio, la temperatura de transición vítrea (T_g), el parámetro D10, entre otros, estos no serían suficientes para identificar dichas formas amorfas del compuesto 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo.

Adicionalmente, el Examinador señala que “*a lo largo de la descripción no existe evidencia del desarrollo de composiciones farmacéuticas con el compuesto activo reivindicado*”.

Con respecto a la primera objeción, el Solicitante discrepa respetuosamente de la conclusión según la cual las formas amorfas reivindicadas carecen de una descripción suficiente. Como se ha expuesto a lo largo del presente escrito, las formas sólidas amorfas reivindicadas se encuentran claramente definidas mediante una combinación de parámetros fisicoquímicos, entre los que se incluyen una densidad aparente media entre 300 kg/m³ (0,3 g/cc) y 700 kg/m³ (0,70 g/cc), así como una temperatura de transición vítrea (T_g) entre 93 °C y 97 °C a una humedad relativa de 0 %.

Además, tal como es ampliamente reconocido por las personas versadas en la materia y como se ha explicado previamente, el término “amorfo” implica la ausencia de señales o picos característicos agudos en el difractograma de difracción de rayos X en polvo. En consecuencia, la naturaleza amorfa del material constituye por sí misma una característica fisicoquímica relevante para su identificación y diferenciación respecto de otras formas sólidas del mismo compuesto.

Asimismo, la forma sólida amorfa definida en la reivindicación 1, caracterizada por los parámetros fisicoquímicos anteriormente indicados, es claramente distinguible de otras formas sólidas del compuesto 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo. Esta diferenciación se encuentra respaldada por los

resultados experimentales consignados en la presente solicitud, particularmente en la Tabla 4 de la descripción (que se incluye a continuación) y, la Tabla 6 que se incluyó previamente.

Tabla 4: Las densidades aparentes promedio, las densidades compactadas promedio, y las relaciones Hauser para las formas sólidas del Compuesto (I)

Forma sólida del Compuesto (I)	Densidad aparente promedio (g/cc)	Densidad compactada promedio (g/cc)	Relación de Hauser
Comparativo 1	0,28	0,39	1,4
Comparativo 2	0,20	0,27	1,4
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (micronizado)	0,21	0,27	1,2
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (no micronizado)	0,60-0,68	0,74-0,81	1,2
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de secado por aspersión descrito en la presente descripción	0,20	0,28	1,4

Ademas, las propiedades ventajosas de las formas sólidas reivindicadas se describen en la página 3 de la memoria descriptiva, así como en los Ejemplos 8 a 10, contenidos en las páginas 151 a 155. **Estos resultados demuestran que las formas amorfas reivindicadas poseen propiedades específicas y diferenciadas, que permiten distinguirlas inequívocamente de otras formas sólidas del mismo compuesto.**

En cuanto a la segunda objeción, relativa a la composición farmacéutica definida en la reivindicación 14, actualmente renumerada como reivindicación 8, el Solicitante desea resaltar que dicho objeto reivindicado se encuentra suficientemente sustentado en la divulgación de la solicitud. En particular, su soporte puede encontrarse en las páginas 7, 19 y 133 de la memoria descriptiva, así como en las modalidades 236 a 238, ubicadas en las páginas 56 y 57.

En este sentido, debe observarse que la reivindicación 8 corresponde a una reivindicación dependiente cuya característica esencial es la presencia del principio activo definido en la reivindicación independiente, a saber, la forma sólida amorfa del Compuesto (I) caracterizada por una densidad aparente media entre 300 kg/m³ (0,3 g/cc) y 700 kg/m³ (0,70 g/cc), y una temperatura de transición vítrea (T_g) entre 93 °C y 97 °C a una humedad relativa de 0 %. Por consiguiente, de conformidad con lo indicado en la página 43 de la Guía de Examen de Solicitudes de Patente en

Colombia¹, cuando la característica esencial de una composición farmacéutica corresponde al compuesto activo contenido en ella, no resulta necesario exigir la definición de características estructurales adicionales de la composición para efectos de considerar adecuadamente sustentado el objeto reivindicado.

Por lo tanto, una persona con conocimientos normales en la materia, a la luz de la información divulgada en la presente solicitud, comprendería razonablemente que la descripción proporciona información suficiente para reproducir tanto las formas sólidas amorfas reivindicadas como las composiciones farmacéuticas que las comprenden.

En consecuencia, el Solicitante sostiene que la descripción divulga de manera clara, completa y suficiente la materia objeto de las reivindicaciones pendientes y solicita respetuosamente que las objeciones formuladas sean retiradas.

Finalmente, cabe destacar que la descripción permite identificar claramente el problema técnico abordado por la invención, consistente en la necesidad de disponer de formas sólidas del Compuesto (I) que presenten propiedades fisicoquímicas adecuadas para su fabricación, formulación y uso terapéutico. Del mismo modo, la solicitud divulga de manera suficiente la solución técnica propuesta y las ventajas asociadas a la misma frente al estado de la técnica, particularmente en términos de estabilidad, control de disolventes residuales y aptitud para procesos de fabricación reproducibles y escalables.

Por consiguiente, la descripción satisface plenamente los requisitos de suficiencia descriptiva exigidos por el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Sobre la Unidad de Invención

El Examinador objeta que: “la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo”. Concretamente, el Examinador identifica dos (2) conceptos técnicos inventivos en las reivindicaciones.

El Solicitante respetuosamente discrepa, en vista de que las antiguas

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. (s.f.). *Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad* (Dirección de Nuevas Creaciones). Superintendencia de Industria y Comercio.

reivindicaciones 1 a 7 y 8 a 13 se refieren a formas sólidas amorfas del mismo compuesto (I). Sin embargo, con el único fin de avanzar en el trámite y sin que esto implique aceptar los fundamentos de la objeción, no se incluyen las anteriores reivindicaciones 8 a 13 (correspondientes a los supuesto grupo inventivo 2 identificado por el Examinador).

De esta manera, las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio permiten definir un único concepto técnico inventivo común, consistente en una forma sólida amorfa del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente media entre 300 kg/m³ (0,3 g/cc) y 700 kg/m³ (0,70 g/cc), y una temperatura de transición vítrea (T_g) entre 93 °C y 97 °C a una humedad relativa de 0 %, que se distingue claramente del compuesto divulgado en el documento WO 2014/039899.

En consecuencia, la solicitud cumple actualmente con el requisito de unidad de invención, por lo que no subsiste la objeción formulada en este punto.

Finalmente, es importante mencionar que el Solicitante se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales, dirigidas a otras modalidades de la invención, conforme a lo establecido en el Artículo 36 de la Decisión 486.

6. Sobre el Nivel Inventivo

El Examinador objeta las reivindicaciones 1 a 8 por una presunta falta de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 (WO2014039899) y D2 (Brittain, H.G., *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2.^a ed., Informa Healthcare, 2009, pp. 1–229). El Solicitante discrepa respetuosamente de dicha conclusión, al menos por las razones que se exponen a continuación.

El Examinador indica que D1 divulga una forma sólida del compuesto (I) y composiciones que comprenden el compuesto del ejemplo 31 (p. 22), considerando que la única diferencia frente a la presente solicitud radica en que esta última caracteriza dicho compuesto mediante valores específicos de densidad y temperatura de transición vítrea.

Asimismo, sostiene que:

“No se evidencia un efecto asociado al mencionar la forma amorfa del compuesto 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-

carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo caracterizado por los valores de densidad y temperatura de transición vítrea específicamente mencionados. Lo anterior al considerar que D1 también enseña el mismo compuesto con actividad como inhibidor de la tirosina quinasa, particularmente BTK (Resumen, Compuesto 31)."

Sin embargo, este análisis incurre en un error metodológico consistente en la aplicación de **un razonamiento retrospectivo (*hindsight*)**, contrario a las directrices establecidas tanto en la Guía para el examen de patentes de la Superintendencia de Industria y Comercio, numeral 2.13 (pp. 71–79)¹, como en el Manual Andino para el examen de patentes, numeral 11 (pp. 184–205)². **Ambas referencias señalan que la evaluación del nivel inventivo debe efectuarse desde la perspectiva de una persona normalmente versada en la materia a la fecha de presentación de la solicitud y sin conocimiento de la invención reivindicada**, evitando reconstrucciones *ex post facto* basadas en la propia solución propuesta.

No obstante, **el razonamiento expuesto en el oficio parte del resultado final de la invención**, esto es: un compuesto inhibidor de tirosina quinasa, para concluir que no existe un efecto técnico adicional respecto de D1. Tal enfoque **constituye precisamente un análisis retrospectivo, pues toma como punto de partida la solución reivindicada y, a partir de ella, reconstruye artificialmente el estado de la técnica**. Conforme al método problema-solución, la evaluación debe basarse en las diferencias técnicas objetivamente existentes entre la invención y el estado de la técnica más cercano, y no en el conocimiento previo de la solución.

Adicionalmente, **el examen formula de manera incorrecta el problema técnico objetivo**. En efecto, el análisis **lo reduce a la provisión de un compuesto inhibidor de BTK, problema que ya había sido resuelto en D1**. Esta formulación conduce inevitablemente a una conclusión de obviedad y desconoce que, según la Guía de la SIC y el Manual Andino, **el problema técnico debe derivarse de los efectos técnicos asociados a las características diferenciadoras de la invención**.

La presente solicitud no reivindica simplemente el compuesto (I), sino **una forma sólida específica de dicho compuesto, caracterizada por propiedades fisicoquímicas particulares que la hacen especialmente adecuada para su fabricación, almacenamiento y formulación farmacéutica**. En particular, la forma

² Comunidad Andina. (2022). Manual andino para el examen de patentes (Secretaría General de la Comunidad Andina).

sólida reivindicada presenta una elevada estabilidad física y química, así como **niveles reducidos o incluso no detectables de disolventes residuales**, superando una limitación relevante de procesos anteriores y permitiendo cumplir de manera más adecuada con las directrices ICH aplicables; dicho efecto técnico queda evidenciado en la Tabla 2 de la descripción que se incluye a continuación:

Tabla 2: Niveles de disolventes residuales en formas sólidas del Compuesto (I)

Solvente	Niveles de disolventes en el Compuesto crudo (I) (antes del secado por aspersión)	Se describe en la presente descripción niveles de disolvente en el Compuesto (I) producido por un proceso de secado por aspersión	Se describe en la presente descripción niveles de disolventes en el Compuesto (I) producido por un proceso de precipitación
Acetato de isopropilo	2,00 %	3081 ppm	< 500 ppm
Heptano (n-heptano)	5,00 %	426 ppm	< 500 ppm
Metanol	Ninguno	302 ppm	Ninguno

En conclusión, **el análisis impugnado no considera adecuadamente el efecto técnico derivado de las diferencias técnicas incorporadas por la invención reivindicada**. Conforme a la doctrina andina y a las directrices de la SIC, el examen del nivel inventivo debe centrarse en determinar si las características diferenciadoras producen un efecto técnico verificable y no evidente frente al estado de la técnica, pues es precisamente dicho efecto el que permite formular correctamente el problema técnico objetivo y evaluar la eventual obviedad de la solución propuesta.

En este contexto, el Solicitante discrepa respetuosamente de la conclusión del Examinador según la cual las formas sólidas reivindicadas carecen de actividad inventiva a la luz de los documentos D1 y D2, al menos por las razones que se exponen a continuación.

La presente invención no consiste en la simple provisión de una forma amorfa alternativa del inhibidor de BTK divulgado en D1 (WO 2014/039899). Por el contrario, se refiere a una forma sólida amorfa específica del compuesto 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enitrilo, caracterizada por una densidad aparente promedio comprendida entre 300 y 700 kg/m³ (0,3-0,7 g/cc) y una temperatura de transición vítrea (Tg) comprendida entre 93 °C y 97 °C a 0 % de humedad relativa.

Estas características fisicoquímicas no son divulgadas ni sugeridas en D1. Dicho documento se limita a describir la estructura química del compuesto, su

procedimiento de preparación y su actividad biológica como inhibidor de BTK, sin proporcionar información relativa a formas amorfas específicas, valores de Tg, densidad aparente, estabilidad física o propiedades relevantes para la manufactura farmacéutica.

Por su parte, **D2** únicamente representa conocimiento general sobre polimorfismo y estados sólidos farmacéuticos. Si bien enseña que los compuestos farmacéuticos pueden existir en formas cristalinas o amorfas y que dichas formas pueden influir en propiedades tales como la solubilidad, la estabilidad o la biodisponibilidad, **no contiene enseñanza alguna que conduzca específicamente a obtener una forma amorfa del compuesto de D1 que presente simultáneamente una densidad aparente promedio de 300 a 700 kg/m³ y una Tg comprendida entre 93 °C y 97 °C.**

En consecuencia, aun cuando la combinación de D1 y D2 pudiera motivar al experto en la materia a explorar formas amorfas de manera general, dicha combinación no proporciona ninguna indicación que le permitiera prever o alcanzar de forma evidente la forma sólida específica reivindicada ni las propiedades técnicas particulares asociadas a ella.

Adicionalmente, el análisis del Examinador parte de una formulación incorrecta del problema técnico objetivo al definirlo como “cómo modificar el compuesto conocido en D1 para proporcionar una forma amorfa”. Este planteamiento desconoce las características diferenciadoras efectivamente reivindicadas y los efectos técnicos que de ellas se derivan. De conformidad con el método problema-solución, el problema técnico no puede formularse de manera tan amplia que ignore los efectos asociados a las características distintivas de la invención.

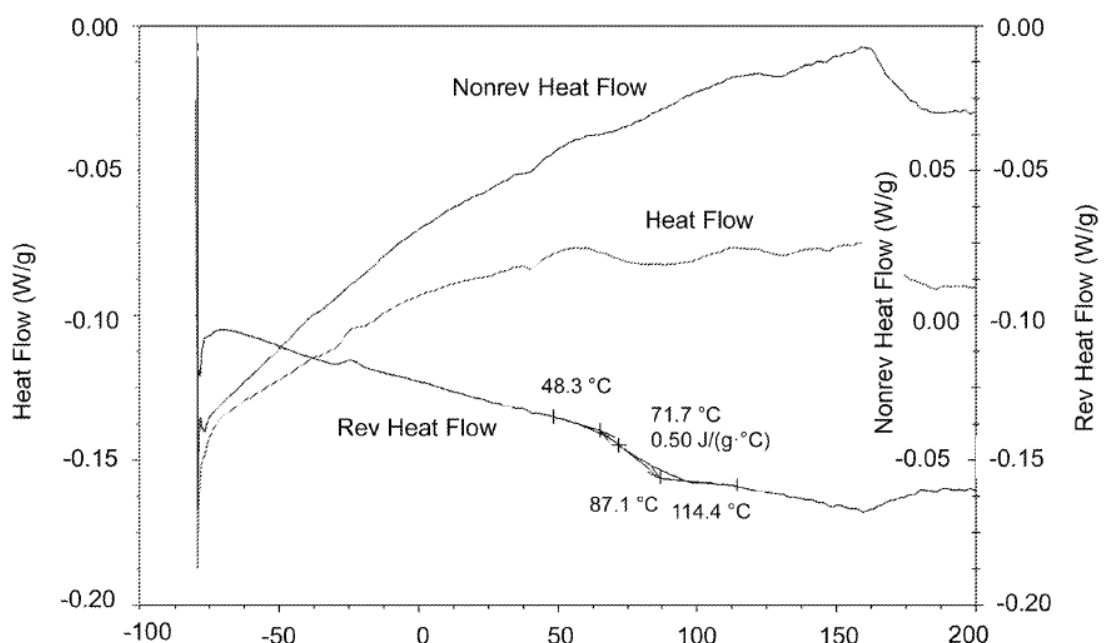
En el presente caso, **el problema técnico realmente resuelto consiste en proporcionar una forma sólida específica del compuesto (I) que reúna simultáneamente propiedades adecuadas para su fabricación farmacéutica, almacenamiento y formulación, manteniendo además una elevada estabilidad física y química.**

La solicitud demuestra que la forma amorfa reivindicada presenta una combinación particularmente ventajosa de propiedades técnicas. En primer lugar, la descripción señala expresamente que la densidad aparente promedio influye de manera directa en el comportamiento del material durante operaciones de procesamiento

farmacéutico, tales como la mezcla, el manejo y la compactación. Asimismo, indica que este parámetro constituye un factor relevante para la selección y optimización de los procedimientos de formulación durante el desarrollo farmacéutico. Por consiguiente, la obtención de **una forma amorfa con una densidad aparente comprendida entre 0,3 y 0,7 g/cc proporciona ventajas concretas en términos de manipulabilidad, procesabilidad y desempeño industrial**. Estas propiedades se describen en la sección “Densidad aparente promedio de formas sólidas” (páginas 58 a 61 de la descripción), mientras que los valores experimentales correspondientes se presentan en la Tabla 4 previamente aportada en el presente memorial.

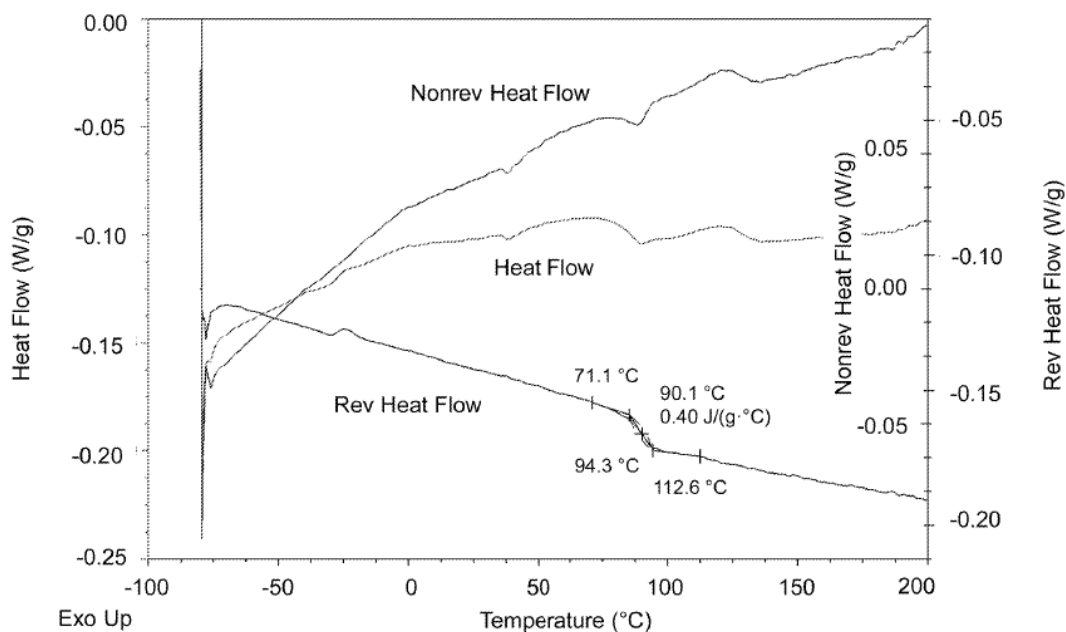
Asimismo, la solicitud demuestra que la forma reivindicada posee una temperatura de transición vítrea elevada, comprendida entre 93 °C y 97 °C. La Tg constituye uno de los parámetros más relevantes para evaluar la estabilidad física de materiales amorfos, ya que **valores elevados de Tg se correlacionan con una menor movilidad molecular y, en consecuencia, con una menor tendencia a la recrystalización durante el almacenamiento**. Los resultados experimentales relativos a este parámetro se encuentran recogidos en la Tabla 6, previamente incorporada al presente memorial, así como en las Figuras 7 a 11 correspondientes a los análisis de mDSC que se presentan a continuación. **La propia descripción reporta valores de Tg superiores a 90 °C para las formas amorfas obtenidas, lo que evidencia un nivel de estabilidad física particularmente elevado para este tipo de materiales.**

FIG. 7



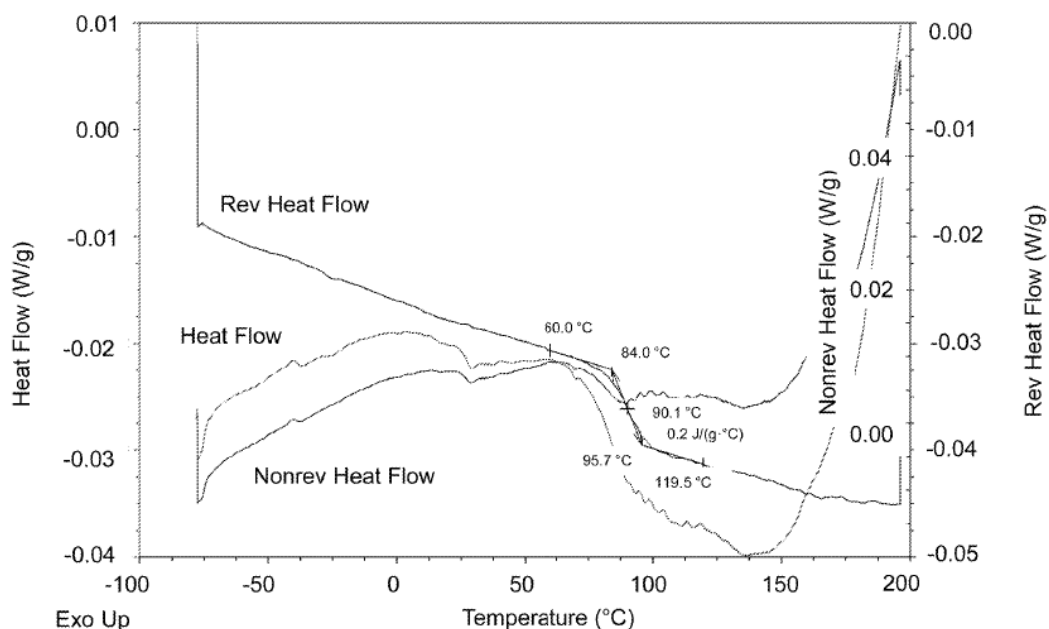
La figura 7 muestra un ejemplo de termograma DSC modulado (mDSC) para una forma sólida del compuesto (I) a 0% de humedad relativa.

FIG. 8



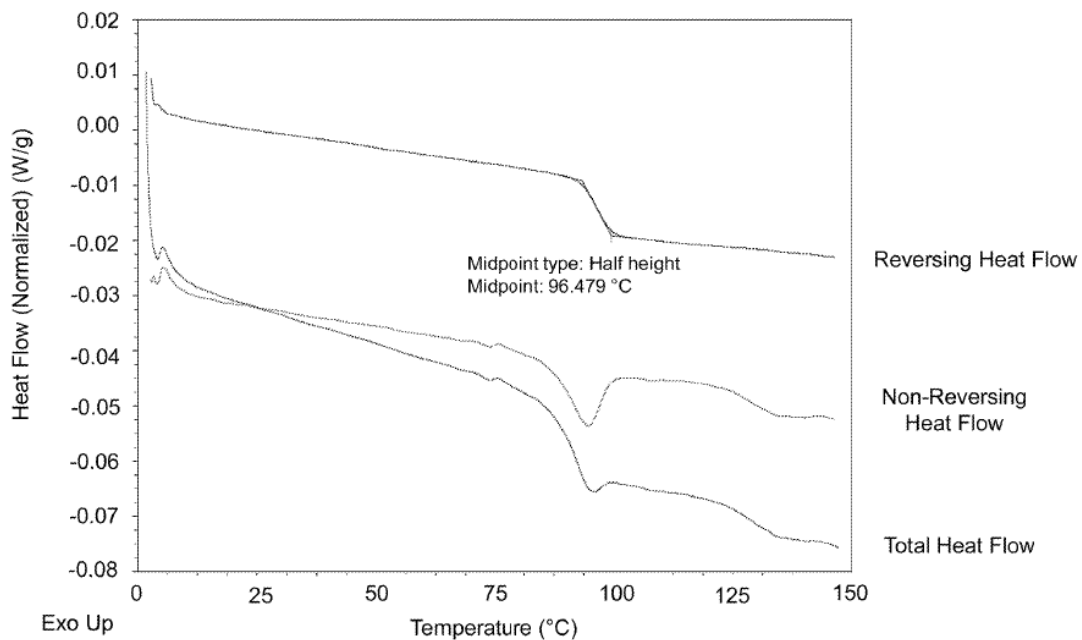
La figura 8 muestra un ejemplo de termograma mDSC para una forma sólida del compuesto (I) a 0% de humedad relativa.

FIG. 9



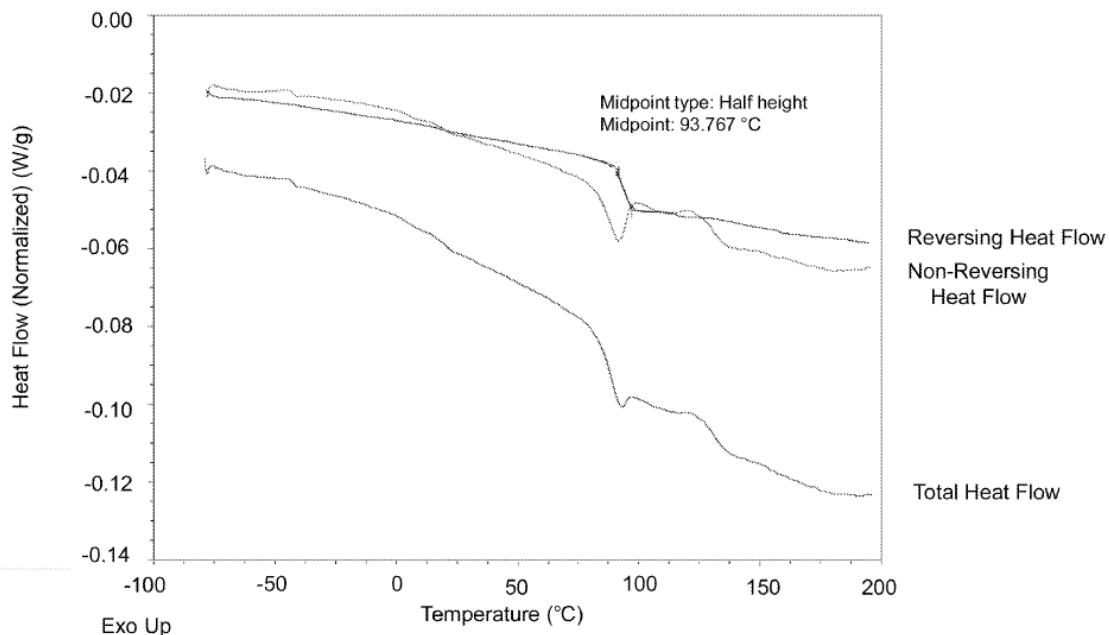
La figura 9 muestra un ejemplo de termograma mDSC para una forma sólida del compuesto (I) a 0% de humedad relativa.

FIG. 10



La figura 10 muestra un ejemplo de termograma mDSC para una forma sólida del compuesto (I) a 0% de humedad relativa.

FIG. 11



La figura 11 muestra un ejemplo de termograma mDSC para una forma sólida del compuesto (I) preparada mediante un proceso de secado por pulverización a 0% de humedad relativa.

Adicionalmente, la descripción demuestra que **las formas sólidas reivindicadas presentan bajos niveles de disolventes residuales e incluso niveles no detectables en determinadas realizaciones**. Este efecto técnico reviste especial importancia, ya que la propia descripción reconoce que los procedimientos previamente utilizados para obtener formas sólidas del mismo compuesto podían generar niveles de disolventes residuales superiores a los deseables desde el punto de vista regulatorio. La evidencia experimental de esta mejora se encuentra reflejada en la Tabla 2, previamente incorporada al presente memorial, en la que se observan niveles reducidos de metanol, acetato de isopropilo, heptano y diclorometano. En consecuencia, **la forma sólida reivindicada permite obtener un material farmacéuticamente más puro y más adecuado para su producción y utilización a escala industrial**.

Asimismo, la descripción establece que **las formas sólidas obtenidas son sustancialmente libres de productos de degradación, incluidos los dímeros del compuesto (I)**. Esta característica constituye una ventaja técnica adicional, ya que refleja **una mejora directa de la estabilidad química del principio activo y contribuye a garantizar la calidad, consistencia y reproducibilidad del producto farmacéutico durante su almacenamiento y posterior formulación**. De hecho, la descripción señala expresamente que las nuevas formas sólidas son “sustancialmente libres de productos de degradación”, diferenciándose así de formas previamente conocidas.

La relevancia técnica de estas propiedades se ve reforzada por el hecho de que la propia descripción identifica expresamente que **las nuevas formas sólidas del compuesto (I) son “útiles para la fabricación a gran escala, formulación farmacéutica, uso farmacéutico y/o almacenamiento”**. En particular, se explica que la densidad de compactación influye en operaciones críticas como la precompresión, la compresión de tabletas y el llenado de cápsulas, mientras que la relación de Hausner constituye un indicador reconocido de la fluidez del polvo, parámetro esencial para los procesos de manufactura farmacéutica. Las secciones tituladas “Densidad de compactación promedio de formas sólidas” y “Relación Hausner de formas sólidas” vinculan directamente los parámetros físicos medidos con ventajas concretas en términos de procesabilidad y desempeño industrial.

Resulta especialmente relevante destacar que los propios datos aportados por el Solicitante durante el trámite, y posteriormente reproducidos por el Examinador en el Oficio de examen, evidencian diferencias objetivas entre el material divulgado en D1 y la forma reivindicada. En efecto, **el material correspondiente al ejemplo 31 de D1, identificado en la presente solicitud como Comparativo 2, presenta una densidad aparente promedio de 0,20 g/cm³ y una temperatura de transición vítrea (Tg) de 90,1 °C, mientras que las formas reivindicadas exhiben densidades aparentes superiores y valores de Tg comprendidos entre 93 °C y 97 °C.** Estas diferencias experimentales no sólo son objetivamente verificables, sino que además guardan una relación directa con las ventajas de estabilidad física, estabilidad química y procesabilidad anteriormente descritas.

Por consiguiente, el efecto técnico alcanzado por la invención no radica simplemente en proporcionar otra forma sólida del mismo compuesto. La invención permite obtener una forma amorfa específica que combina simultáneamente:

- (i) una densidad aparente favorable para operaciones de mezclado, manejo y compactación;**
- (ii) una temperatura de transición vítrea elevada, asociada a una mayor estabilidad física frente a la recristalización;**
- (iii) bajos niveles de disolventes residuales;**
- (iv) bajos niveles de productos de degradación; y**
- (v) aptitud para la fabricación farmacéutica a gran escala.**

Ni D1 ni D2 contienen enseñanza alguna que permita prever razonablemente que una forma amorfa del compuesto (I) pudiera presentar simultáneamente esta combinación de propiedades.

Por el contrario, aun cuando D2 reconoce de manera general la existencia de formas amorfas, la literatura técnica tradicionalmente ha asociado dichas formas con riesgos de inestabilidad física, absorción de humedad y recristalización. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia habría esperado que la conversión de una forma sólida conocida del compuesto de D1 a un estado amorfo implicara un compromiso en términos de estabilidad. La presente invención contradice precisamente esa expectativa técnica, al proporcionar una forma amorfa que exhibe una Tg elevada, bajos niveles de degradación, bajos niveles de disolventes residuales y propiedades particularmente favorables para la manufactura farmacéutica.

Por tanto, la invención no constituye una simple alternativa al material conocido, sino que proporciona una combinación de propiedades técnicas ventajosas que una persona versada en la materia no habría podido prever razonablemente a partir de las enseñanzas de D1, ya sea considerado individualmente o en combinación con D2.

En consecuencia, la forma sólida amorfa reivindicada presenta un efecto técnico inesperado frente al compuesto divulgado en D1 y no puede considerarse el resultado obvio de combinar las enseñanzas de D1 y D2. La selección específica de una densidad aparente promedio comprendida entre 300 y 700 kg/m³ y una temperatura de transición vítrea comprendida entre 93 °C y 97 °C conduce a una combinación singular de estabilidad, pureza y procesabilidad industrial que no es enseñada ni sugerida por el estado de la técnica y que, por tanto, sustenta la existencia de nivel inventivo conforme al artículo 18 de la Decisión 486.

En definitiva, ni D1 ni D2 contienen enseñanza, sugerencia o motivación alguna que hubiera llevado a una persona normalmente versada en la materia a modificar la forma sólida conocida del compuesto (I) para obtener una forma sólida amorfa que presentara simultáneamente los intervalos específicos de densidad aparente promedio y temperatura de transición vítrea definidos en la reivindicación 1, ni las características adicionales establecidas en las reivindicaciones dependientes.

Más aún, ninguno de estos documentos proporciona orientación técnica que permitiera prever razonablemente que una forma sólida con dichas características pudiera siquiera obtenerse con éxito, y mucho menos que exhibiera la combinación de propiedades ventajosas demostrada en la presente solicitud.

Por las razones expuestas, las reivindicaciones actualmente pendientes implican actividad inventiva frente a las enseñanzas combinadas de D1 y D2. En consecuencia, el Solicitante solicita respetuosamente que la objeción por falta de nivel inventivo sea retirada.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de nuevo examen de patentabilidad.
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/jms
P5790



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0008023

Recibo: 26-270734

Fecha: 22/06/2026

CASTELLANOS & CO

NI: 8.001.746.411

Pago PSE No: 1275245

CUS: 411624219

Patente PCT

FORMAS SÓLIDAS DE

2-[3-[4-AMINO-3-(2-FLUORO-4-FENOXI-FENIL)PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-IL]PIPERIDINA-1-CARBONIL]-4-METIL-4-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PENT-2-ENENITRILO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,599,500	\$ 1,599,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 236,000	\$ 236,000
TOTAL					\$ 1,835,500