

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18523 de 26 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007129

Señor(a)
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“MODULADOR DEL REGULADOR DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE FIBROSIS QUÍSTICA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y PROCESO PARA PRODUCIR EL MODULADOR”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/065425

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de diciembre de 2017.

PRIORIDAD: 9/12/2016, US, 62/432,537, 09 de diciembre de 2016

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 25 de agosto de 2021, bajo el número NC2019/0007129, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 del radicado N° NC2019/0007129 del 25 de agosto de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener tratamientos novedosos para las enfermedades mediadas por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). Ya que las mutaciones en el CFTR expresado de forma endógena en el epitelio respiratorio llevan a una reducción secreción apical de aniones que provoca un desequilibrio en el transporte de iones y fluido. La disminución resultante del transporte de aniones contribuye a una acumulación potenciada de mucosa en los pulmones e infecciones microbianas asociadas que en última instancia provocan la muerte de los pacientes con fibrosis quística.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos que modulan el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR),



Oficio N° 18523 de 26 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007129

composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, métodos para el tratamiento de la fibrosis quística y un proceso para preparar dichos compuestos.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0007129 el 25 de agosto de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “N - (1,3-DIMETILPIRAZOL-4-IL) SULFONIL – 6 - [3-(3,3,3-TRIFLUORO - 2,2 - DIMETILPROPOXI) – PIRAZOL – 1 - IL] – 2 - [(4S) - 2,2,4 - TRIMETILPIRROLIDIN-1-IL]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO MODULADOR DEL REGULADOR DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE FIBROSIS QUÍSTICA (CFTR)”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque la frase “(...) de cualquiera que los anteceden” no tiene lugar debido a que dicha reivindicación es independiente y no existe ninguna reivindicación que la anteceda.
- La reivindicación 2 no es clara porque la frase “(...) un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden” hace referencia a un compuesto que ya se encuentra deuterado. Se sugiere eliminar esta frase de la reivindicación.
- El capítulo reivindicatorio contiene múltiples reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión. Se sugiere por ejemplo que las reivindicaciones 2 y 3 dependan de la reivindicación 1.
- El capítulo reivindicatorio no es claro porque contiene múltiples reivindicaciones que repiten materia, como es el caso de los grupos de reivindicaciones 4-7 y 9-12, los cuales no presentan ninguna característica adicional entre cada una de las reivindicaciones, en consecuencia presentan el mismo alcance. Se sugiere eliminar las reivindicaciones redundantes.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de diciembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.



Oficio N° 18523 de 26 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007129

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

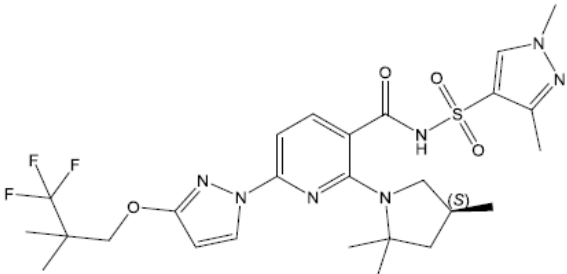
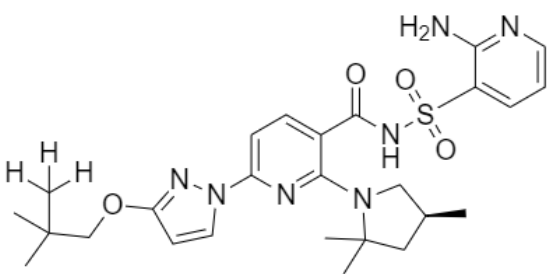
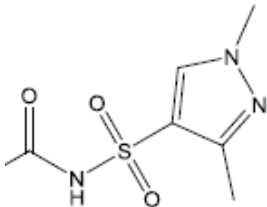
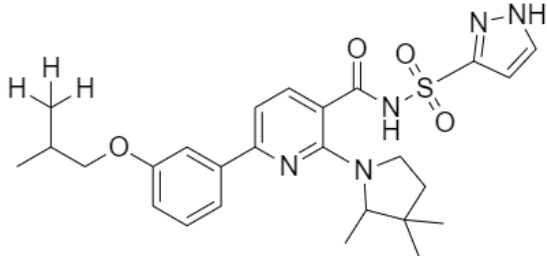
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO/2016/057572	“Modulators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator”	14 de abril de 2016

El documento D1¹ divulga compuestos moduladores del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento y kits de los mismos. (Descripción, pág. 1, párr. [0002]).

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto que se selecciona del Compuesto 1 (...) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden*” (Radicado N° NC2019/0007129 del 25 de agosto de 2021).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un compuesto que se selecciona del Compuesto 1	El compuesto de fórmula I se selecciona de la Tabla 1 (Descripción, pág. 257, párr. [00525])
	 (Descripción, pág. 257, párr. [00525], compuesto 2406)
	 (Descripción, pág. 257, párr. [00525], compuesto 952)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos moduladores del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), composiciones farmacéuticas,

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/f3/e1/71/72a4c8f5df80f6/WO2016057572A1.pdf>

Oficio N° 18523 de 26 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007129

métodos de tratamiento y kits de los mismos (Descripción, pág. 1, párr. [0002]) para el tratamiento de las enfermedades mediadas por CFTR (Descripción, pág. 2, párr. [0007]).

La diferencia entre el compuesto de la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto 2406 divulgado de D1 consiste en que el compuesto de la solicitud tiene un anillo de pirazol sustituido con dos metilos y que un átomo de carbono del radical propoxi está sustituido con tres átomos de flúor; en su lugar el compuesto de D1 tiene un anillo de piridina sustituido con una amina y un radical neopentiloxi no sustituido, respectivamente.

No se evidencia un efecto asociado a la diferencia, ya que tanto los compuestos divulgados en D1 como el compuesto de la solicitud tienen una actividad moduladora de CFTR.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo de utilidad en el tratamiento de las enfermedades mediadas por CFTR?

Sin embargo, el compuesto 952 divulgado en D1 ya enseña un compuesto con un anillo de pirazol en el extremo derecho de la molécula. Adicionalmente, es comúnmente conocido que sustituir átomos de hidrógeno por flúor o por un grupo metilo son de los reemplazos isostéricos monovalentes más comúnmente usados en el diseño de fármacos ya que son el resultado directo de la adaptación de la ley de desplazamiento de hidruros de Grimm².

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a sustituir el anillo de piridina del compuesto 2406 por el anillo de pirazol del compuesto 952, ambos compuestos enseñados en el documento D1, y aplicar los conocimientos generales del reemplazo bioisostérico para sustituir átomos de hidrógeno por átomos de flúor o grupos metilo, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona, que el deuterio puede ser incorporado en cualquiera de los compuestos allí enseñados (descripción, pág. 256, párr. [00521]), de igual manera que reclaman las reivindicaciones 1 y 2 de la solicitud; y composiciones farmacéuticas que comprenden además otros dos compuestos como agentes terapéuticos (reivindicaciones 149 y 152), los cuales son exactamente los mismos compuestos que los reclamados en las reivindicaciones 5 a 7 y 10 a 12 de la solicitud.

Por lo tanto, las reivindicaciones 2 a 12 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 no tienen nivel inventivo.

² Patani G. (1996). Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Department of Pharmaceutical Chemistry, The State University of New Jersey*. Recuperado de: <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/Bioisosterism.pdf>



Oficio N° 18523 de 26 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007129

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016/057572	1 a 12	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante sostiene que *“A diferencia de lo divulgado en D1, los compuestos de la presente invención presentan 4 anillos heterocíclicos en su estructura, como lo señalé anteriormente. De hecho, de los casi 3000 compuestos de D1, los compuestos más similares al Compuesto 1 de la presente solicitud son aquellos que presentan los anillos pirazol-piridina-pirrolidina (que tendría en común con el compuesto de la invención) y un cuarto anillo en el lado derecho de la molécula, que corresponde a un anillo heteroaromático que contiene nitrógeno”*.

Se aclara que los compuestos del documento D1 pueden llegar a tener hasta 4 anillos. Particularmente, en la reivindicación 4 del documento D1 se reclama que el anillo B puede ser pirazolo, tal como el anillo de los compuestos de la solicitud. Algunos ejemplos que demuestran lo anterior se pueden observar en los compuestos 300, 577 y 952 del documento D1. Además se recuerda que los ejemplos no son limitantes de una invención.

El solicitante sostiene que *“Esta diferencia estructural frente a lo divulgado en D1 le confiere al Compuesto 1 de la presente invención un efecto técnico inesperado, que corresponde a una actividad moduladora de CFTR mejorada. Como se muestra en la tabla a continuación, el Compuesto 1 demostró una mejora significativa en comparación con los compuestos de D1 que comparten la estructura de anillos pirazol-piridina-pirrolidina”*. Y que *“Esta mejora se muestra en términos de depuración de hepatocitos (para lo cual se prefiere generalmente un número mayor), y en algunos casos, cuando fue evaluado, datos adicionales de depuración IV en ratas (para lo cual se prefiere generalmente un número menor)”*.

Se aclara que la comparación que hace el solicitante en la respuesta presentada no es pertinente para demostrar que el compuesto 1 de la solicitud presente un efecto inesperado frente a los compuestos enseñados en el documento D1, puesto que ninguno de los compuestos usados a modo de comparación cuenta con el anillo de pirazol en el lado derecho de la molécula, el cual sí esta enseñado en varios compuestos del documento D1, por ejemplo los compuestos 300, 577 y 952, para demostrar que sea el responsable de una actividad moduladora de CFTR mejorada.

Así las cosas, dado que los compuestos enseñados en D1 sugieren a la persona

Oficio N° **18523** de **26 de noviembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0007129

medianamente versada en la materia a elegir específicamente un anillo pirazol como el anillo heteroaromático en el lado derecho de la molécula, y que estos compuestos, al igual que el compuesto de la solicitud tienen una actividad moduladora sobre CFTR, se considera que el Compuesto 1 de la solicitud es obvio y por ende no tiene nivel inventivo.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 18523 de 26 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007129

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0007129		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/065425		8 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
09/12/2016				X					
Solicitante									
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED									
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	1-12
Palabras clave utilizadas	CYSTIC; FIBROSIS; CFTR; MODULATORS; TRANSMEMBRANE; CONDUCTANCE; REGULATOR
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 401/14, C07D 401/04, C07D 231/20, A61K 31/455, A61P 11/00

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⁾
ISA/Patbase	WO2016057572	14/04/2016	1-12	Reivindicaciones 149 y 152 Pág. 257, Párr. [0525], Tabla 1, compuestos 171, 300, 466, 566, 577, 952, 2070, 2114, 2120, 2156, 2339, 2406, 2603	Y
Derwent	WO2010108155 WO2010048526 WO2010078103	23/09/2010 29/04/2010 08/07/2010	- - -	- - -	A A A
Google	Patani, <i>Department of Pharmaceutical Chemistry, The State University of New Jersey</i>	25/07/1996	1-12	4. Fluorine and Hydroxyl, Amino, or Methyl Groups as Replacements for Hydrogen (Grimm's Hydride Displacement Law)	Y
⁽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.		Patani G. (1996). Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. <i>Department of Pharmaceutical Chemistry, The State University of New Jersey</i> . Recuperado de: http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/Bioisosterism.pdf			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					

Oficio N° 18523 de 26 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007129

“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. “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.	“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. “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: 07/10/2021	
Examinador: Kevin Leonardo Castañeda Villamil	