

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

Señores
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMAS CRISTALINAS DE MODULADORES DEL CFTR”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/046113.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 13 de agosto de 2020.

PRIORIDAD: 14 de agosto de 2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/886,5652.

07 de abril de 2020, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 63/015,903.

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:

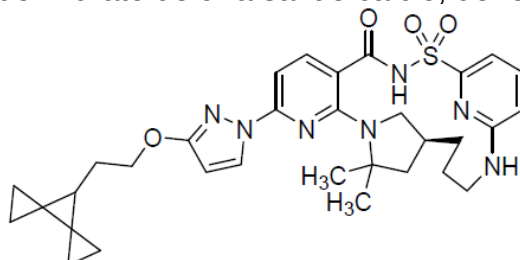
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 06 de diciembre de 2023 bajo el número NC2022/0002634, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta Oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar compuestos que puedan tratar o reducir la gravedad de la fibrosis quística y otras enfermedades mediadas por CFTR.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, de fórmula:



(Compuesto I)

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 06 de diciembre de 2023.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

4.1. Resultado de examen de patentabilidad de solicitud extranjera (PPH)

La solicitud en trámite, para la cual se presentó el procedimiento acelerado de patente (PPH) cumple con los requisitos documentales establecidos por el numeral 1.2.2.5.2.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. En consecuencia, el estudio de la presente solicitud ha sido anticipado.

Sin embargo, esta Oficina considera que las reivindicaciones presentadas no cumplen con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486, más exactamente en cuanto al artículo 30 respecto a los requisitos de claridad y concisión de las reivindicaciones y con lo estipulado en el artículo 18, debido a que las reivindicaciones 1 a 29 no cumplen con el requisito de novedad ni nivel inventivo, como se expresa en el numeral 5.1 del presente Oficio.

Por las razones anteriormente expuestas, es necesario realizar un requerimiento de acuerdo con el artículo 45.

4.2. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el No. NC2022/0002634 de 06 de diciembre de 2023, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "FORMA D CRISTALINA DEL HIDRATO DE UNA SAL DE CALCIO DEL COMPUESTO (14S)-8-[3-(2-{DIESPIRO[2.0.2.1]HEPTAN-7-IL}ETOXI)-1H-PIRAZOL-1-IL]-12,12-DIMETIL-2λ6-TIA-3,9,11,18,23-PENTAAZATETRACICLO[17.3.1.111,14.05,10] TETRACOSA-1(22),5,7,9,19(23),20-HEXAENO-2,2,4-TRIONA QUE TIENE ACTIVIDAD COMO MODULADOR DE CFTR".

4.3. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta Oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es claro ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), este debe caracterizarse por sus ángulos de difracción del espectro XRPD cuyas intensidades relativas sean iguales o mayores a 30%. Adicionalmente, le debe acompañar otra técnica, como las

Oficio N° **11086** de **25 de junio de 2024**

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar el determinado polimorfo, tales como:

Métodos de análisis térmico:

- (a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), o
- (b) Análisis térmico diferencial (DTA), o
- (c) Análisis termogravimétrico (TGA), o
- (d) Microscopía de fase caliente (HSM);

Métodos espectroscópicos:

- (a) Raman, o
- (b) Infrarrojo (IR), o
- (c) Resonancia magnética nuclear Carbono-13 (RMN-C¹³).

La reivindicación 1 establece la definición de la forma cristalina mediante la utilización de un conjunto limitado de picos de difracción de rayos X (XRPD). La selección aleatoria de un número limitado de picos XRPD no resulta adecuada para una caracterización precisa de un polimorfo. Para distinguir con precisión entre varios polimorfos, es esencial llevar a cabo una caracterización detallada, en lugar de optar por una selección aproximada de picos. Esto implica especificar los picos principales con las intensidades más elevadas, que definirían de manera clara y sin ambigüedades la cristalografía del compuesto (preferiblemente seleccionando los diez picos específicos con las intensidades más altas). La caracterización basada en un número limitado de picos en el espectro XRPD resulta insuficiente para permitir a un experto en la materia identificar y distinguir el compuesto cristalino de diferentes formas cristalinas. Por lo tanto, se sugiere caracterizar de forma adecuada el material que se desea proteger.

Las reivindicaciones 9 y 19 hacen referencia a las figuras según las expresiones: “*similar a la FIG. 13*” y “*similar a la FIG. 14*”. Se sugiere eliminar la referencia a figuras y describir las características que se desea proteger de forma clara y concisa.

La reivindicación 11 establece la definición de la forma cristalina mediante una sola señal RMNss 13C. Sin embargo, la caracterización basada únicamente en esta señal resulta insuficiente para permitir a un experto en la materia identificar y distinguir el compuesto cristalino de diferentes formas cristalinas. Por otro lado, las reivindicaciones 12 a 18 aportan nuevos picos característicos, pero también presentan una repetición innecesaria de la misma característica en múltiples reivindicaciones. Por lo tanto, se sugiere agrupar los picos relevantes en una sola reivindicación de manera más clara y eficiente, evitando así la redundancia y facilitando la interpretación de la protección exacta que se busca.

Las reivindicaciones 14, 15, 16 y 17 emplean el término: “y/o”, lo cual hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Las reivindicaciones 20, 21 y 22 emplean el término: “*menos del*”; las reivindicaciones 25 y 28 emplean el término: “*uno o más*” y las reivindicaciones 26 y 27 emplean el término: “*al menos*”, que son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 29 no es clara ya que método para preparar un compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, incluye la carga de la misma sustancia. Se aclara que, de acuerdo con la descripción la obtención de la Forma D del hidrato de una sal de calcio se realiza a partir de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del compuesto I (pág. 170, ejemplo 8). Sírvese hacer las respectivas aclaraciones o correcciones.

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

El capítulo reivindicatorio carece de concisión ya que repite información y protege esencialmente la misma materia. Esto conlleva a reivindicaciones confusas con un alcance prácticamente idéntico, lo cual dificulta establecer de manera clara e inequívoca el alcance que se desea proteger, por lo tanto, se solicita hacer las correcciones necesarias.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.4. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (c).

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado No. NC2022/0002634 del 21 de mayo de 2020) no presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que permitan evidenciar que efectivamente la Forma D del hidrato de una sal de calcio del compuesto I, presenten eventuales ventajas respecto al compuesto amorfo conocido en el estado de la técnica.

No se han proporcionado datos farmacológicos en la solicitud para ninguna forma que no sea el “compuesto I, es decir, su forma amorfa. Dado que las diferentes formas cristalinas de un compuesto suelen presentar propiedades distintas, como estabilidad, solubilidad, higroscopicidad y biodisponibilidad, no hay fundamentos para afirmar que estas propiedades sean iguales en las diversas formas cristalinas reivindicadas. Por lo tanto, realizar una extrapolación de los resultados obtenidos para el “compuesto I” sería impreciso y poco creíble para cualquier otro co-cristal relacionado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 14 de agosto de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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
D3	WO2018107100	“MODULATOR OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR”	16 de junio de 2018
D4	WO2016057572	“MODULATORS OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR”	14 de abril de 2016

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

D3¹ divulga compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que las comprenden, métodos para tratar la fibrosis quística usando las mismas y métodos para prepararlas. También se describen formas en estado sólido del Compuesto 1 y sus sales y solvatos (resumen).

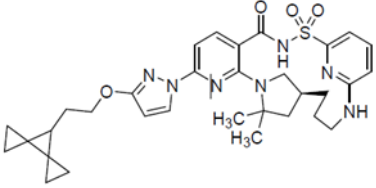
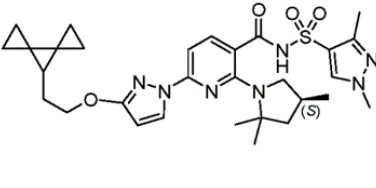
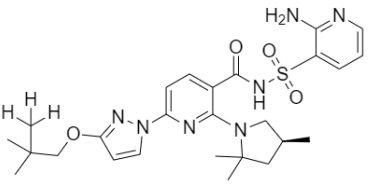
D4² divulga un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR, tales como la fibrosis quística. La presente invención también presenta composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento (resumen).

6. 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.

6.1. 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 (NC2022/0002634 de 06 de diciembre de 2023) refiere a: “Un Compuesto I cristalino, (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
El Compuesto I cristalino 	Un compuesto  Pág. 285, compuesto 56.	Un compuesto  Pág. 458, compuesto 2406
en la Forma D del hidrato de una sal de calcio Caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a 6,1; 16,2 y 22,8 ± 0,2 grados dos theta.	Sales de calcio, compuestos cristalinos Caracterizado por un difracción de rayos X de polvo Pág. 8, [0051], Rev. 72, 74 y 99	Sales de calcio, compuestos cristalinos - Pág. 7, [0147], pág. 67, [0563]

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga la síntesis del Compuesto 56 denominado: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (pág. 285, compuesto 56). También divulga la Forma A cristalina del compuesto 1, caracterizado por DRXP (Rev. 72, 74). Asimismo, describe la Forma X cristalina de la sal de calcio del compuesto 1, caracterizado mediante DRXP (Rev. 106, 108).

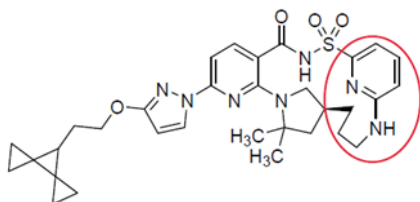
La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D3, consiste en que, en el compuesto de la invención el átomo de azufre está

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/060953944/publication/WO2018107100A1?q=WO2018107100>
² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055631997/publication/WO2016057572A1?q=WO2016057572>

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

conectado a un sustituyente de aminopiridina que forma un macrociclo y en especificar que es la Forma D del hidrato de una sal de calcio caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a 6,1; 16,2 y 22,8 $\pm$ 0,2 grados dos theta.



No hay evidencia de que especificar que el átomo de azufre este conectado a un sustituyente de aminopiridina que forma un macrociclo y especificar la Forma D del hidrato de una sal de calcio junto con su difractograma de rayos X de polvo proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que un compuesto que se emplea como modulador del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), ya había sido previsto en dicho documento (pág. 1, [0001]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D3 con el fin de proporcionar otra compuesto alternativo?

Sin embargo, el proporcionar un compuesto donde el átomo de azufre está conectado a un sustituyente de aminopiridina ya está divulgado en D4 que divulga la síntesis del Compuesto 2406 (pág. 458, compuesto 2406), donde, el átomo de azufre puede estar conectado a un anillo piridina que a su vez puede estar sustituido por una amina.

Si bien los documentos D3 y D4 no mencionan explícitamente la unión del grupo amino del anillo piridina con el radical metilo del grupo dimetilpirrolidina, esto se puede derivar de manera obvia, ya que los sustituyentes necesarios para este propósito se detallan en D4. Por lo tanto, la persona versada en la materia tendría la capacidad de sintetizar un macrociclo similar al de la presente invención, teniendo en cuenta que la formación del macrociclo entre los sustituyentes mencionados es probable debido a la complementariedad estructural y química de los grupos funcionales involucrados. Por otro lado, se aclara que, considerando la información divulgada en D3 sobre la obtención de sales cristalinas, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto en cuestión, con una plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma sólida alternativa. La mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéutico resulta evidente, además, no existe evidencia del efecto técnico relacionado exclusivamente al polimorfo. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sustituyente de aminopiridina que se conecta con el átomo de azufre del compuesto sugerido en D4, en el compuesto de D3, junto con variaciones rutinarias de la técnica, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D3 menciona que los compuestos pueden obtenerse tanto en forma de base libre como en forma de sales farmacéuticamente aceptables, como las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, que incluyen el calcio, entre otros (pág. 26, [0088]). También divulga diferentes formas cristalinas del compuesto I, entre ellas, la Forma cristalina M, la Forma cristalina E, la Forma cristalina X, la Forma cristalina Y, donde dichas formas pueden ser sustancialmente puras (Rev. 83 a 112).

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

Por lo tanto, Las reivindicaciones dependientes 2 a 23 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.

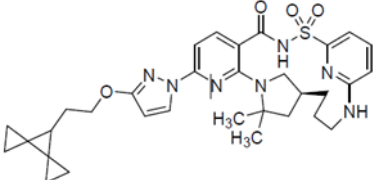
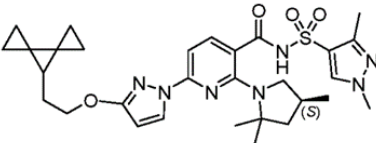
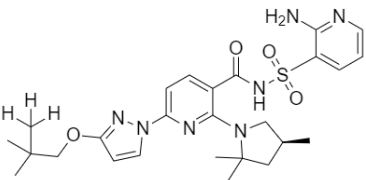
Así mismo, se señala que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación independiente 24 no tiene nivel inventivo, porque una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I cristalino de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, se puede derivar de manera obvia bajo las anterioridades D3 y D4 (D3: pág. 30, [0097] a [0099] – D4: pág. 548, [00553]), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

Además, D3 describe que las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional, que puede ser un modulador de CFTR. En algunas realizaciones, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un corrector de CFTR. En algunas realizaciones, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un potenciador de CFTR (pág. 31, [0101]).

Asimismo, D4 menciona que las composiciones farmacéuticas comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico adicional es un modulador de CFTR. En una realización, el agente terapéutico adicional es un corrector de CFTR. En una realización, el agente terapéutico adicional es un potenciador de CFTR (pág. 549, [00554]).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 25 a 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 24, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De igual manera, la reivindicación independiente 29 (NC2022/0002634 de 06 de diciembre de 2023) refiere a: “Un método para preparar un Compuesto I cristalino (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Método para preparar la Forma D cristalino del hidrato de una sal de calcio de Compuesto I 	Síntesis del compuesto  Pág. 285, compuesto 56.	Síntesis del compuesto  Pág. 458, compuesto 2406
a) cargar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I con EtOH/agua	Agitar una solución o suspensión del Compuesto 1 en un sistema de solventes Rev. 97	-
b) Calentar hasta 65 °C,	Calentar entre 50°C a 85°C Rev. 97	-
c) aislar los sólidos resultantes Proporcionar el Compuesto I en la Forma D del hidrato de una sal de calcio	Obtener los cristales de la Forma A del compuesto 1 Rev. 97	-

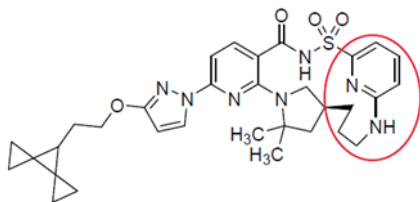


Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga la síntesis del Compuesto 56. También describe un método para preparar la Forma cristalina A del Compuesto 1, que comprende agitar una solución o suspensión del Compuesto 1 en un sistema disolvente a una temperatura en un rango de 50°C a 85°C hasta obtener los cristales deseados (Rev. 97).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 29 y el método divulgado en D3, consiste en que, en el compuesto de la invención el átomo de azufre está conectado a un sustituyente de aminopiridina que forma un macrociclo y en especificar la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del compuesto I.



No hay evidencia de que especificar que el átomo de azufre esté conectado a un sustituyente de aminopiridina que forma un macrociclo y especificar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del compuesto I proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que un compuesto que se emplea como modulador del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), ya había sido previsto en dicho documento (pág. 1, [0001]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para preparar un Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio conocido en D3 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el proporcionar la síntesis de un compuesto donde el átomo de azufre está conectado a un sustituyente de aminopiridina ya está divulgado en D4 que divulga la síntesis del Compuesto 2406 (pág. 458, compuesto 2406), donde, el átomo de azufre puede estar conectado a un anillo piridina que a su vez puede estar sustituido por una amina.

Se reitera que, aunque los documentos D3 y D4 no mencionan explícitamente la unión del grupo amino del anillo piridina con el radical metilo del grupo dimetilpirrolidina, esto se puede derivar de manera obvia, ya que los sustituyentes necesarios para este propósito se detallan en D4. Por lo tanto, la persona versada en la materia tendría la capacidad de sintetizar un macrociclo similar al de la presente invención, teniendo en cuenta que la formación del macrociclo entre los sustituyentes mencionados es probable debido a la complementariedad estructural y química de los grupos funcionales involucrados. Por otro lado, se aclara que, considerando la información divulgada en D3 sobre la obtención de sales cristalinas mediante un método de cristalización que incluye un sistema de solventes y temperaturas entre 50°C a 85°C, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto en cuestión, con una plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma sólida alternativa. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 29 se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sustituyente de aminopiridina que se conecta con el átomo de azufre del compuesto sugerido en D4, en el método para preparar el compuesto de D3, junto con

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

variaciones rutinarias de la técnica, para así llegar al objeto de la reivindicación 29. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO2018107100	1 a 29	Nivel inventivo
D4	WO2016057572	1 a 29	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta respecto a modificaciones presentadas.

El solicitante argumenta que:

“1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado (...)

- se eliminaron las Reivindicaciones 6 a 8 y 14 a 22;

- se eliminó el término “sustancialmente” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;

- la Reivindicación 1 se limitó al Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo, (...)

se agregaron las nuevas Reivindicaciones 2 a 18, que caracterizan a la Forma D cristalina del Compuesto I, (...)

- la nueva Reivindicación 27 corresponde a la antigua Reivindicación 13, en la cual se agregan las estructuras de los Compuestos II, III, III-d e IV (...)

- la nueva Reivindicación 28 corresponde a la antigua Reivindicación 23, la cual se limitó a un método para obtener el Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio;

- se ajustaron las dependencias y numeraciones a lo largo del Capítulo Reivindicatorio en vista de las modificaciones realizadas. (...)”

Esta Oficina aclara que, tras el análisis de los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, las modificaciones son aceptadas por ajustarse a los requisitos legales.

Respuesta respecto a Excepción de Patentabilidad y Reivindicaciones relativas a un uso.

El solicitante argumenta que:

“3. (...) b- En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular se eliminaron las Reivindicaciones 14 a 22, con lo cual considero completamente superadas las objeciones relacionadas con materia no patentable.”

Considerando que se han eliminado las reivindicaciones relacionadas con la excepción de patentabilidad y el uso, las objeciones mencionadas han sido superadas.

Respuesta respecto a claridad.

El solicitante argumenta que:

“4. (...) b. (...) se eliminaron las Reivindicaciones 6 a 8 y se eliminó la expresión “sustancialmente” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. Adicionalmente, se agregaron

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

las estructuras de los Compuestos II, III, III-d e IV en la nueva Reivindicación 27 (antigua Reivindicación 13) (...)

ii) Ahora bien, en cuanto a la objeción relacionada con la claridad de la Reivindicación 1, señalo respetuosamente que esta se limitó al Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio (...).

Esta Oficina desea aclarar que, tras las enmiendas realizadas al capítulo reivindicatorio, se han superado las objeciones relacionadas con falta de claridad, ya que las nuevas reivindicaciones se limitan al Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio. Además, se eliminó el término no limitativo "opcionalmente". Se proporcionó información adicional sobre los compuestos moduladores del CFTR. Asimismo, se limitó el método a la Forma D del hidrato de una sal de calcio. Por lo tanto, se han subsanado dichas objeciones.

El solicitante argumenta que:

"ii) Ahora bien, en cuanto a la objeción relacionada con los términos "menos del", "uno o más", "al menos", aún presentes en las reivindicaciones, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, pues no considero que dichas expresiones le resten claridad al Capítulo Reivindicatorio pues son perfectamente claras para la persona medianamente versada en la materia y de hecho se utilizan comúnmente en la práctica de patentes a nivel mundial, por lo que deberían ser aceptadas por el Despacho. iii) En cuanto a la objeción relacionada con la Reivindicación 28 (antigua Reivindicación 23), esta se limitó a la preparación y obtención del Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio reclamado (...)"

Esta Oficina aclara que, si bien se limitó la invención al Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, persiste la objeción relacionada con la falta de una caracterización adecuada. Se reitera que cualquier forma sólida requiere una caracterización adicional, además de su patrón de rayos X en polvo, mediante técnicas como el análisis térmico o métodos espectroscópicos. Adicionalmente, se señala que las reivindicaciones 10 y 11 hacen referencia a otras formas de caracterización, como un sistema de cristal triclinico y RMN. Sin embargo, se advierte que la reivindicación independiente es aquella que comprende todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, es necesario que dichas formas de caracterización se incorporen en dicha reivindicación. Por otra parte, el solicitante expone que *los términos "menos del", "uno o más", "al menos",* son perfectamente claras para la persona medianamente versada en la materia y de hecho se utilizan comúnmente en la práctica de patentes a nivel mundial. Sin embargo, se aclara que estos términos son imprecisos. Aunque existe un rango implícito, se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras y concisas por sí mismas, además, no deben de tener términos ambiguos que lleve a la confusión o la interpretación errónea de la invención. Por lo tanto, la objeción de emplear términos imprecisos se mantiene, así como otras objeciones de claridad, como se detalla en el numeral 4.2 del presente Oficio.

Respuesta respecto a la descripción.

El solicitante argumenta que:

"(...) No obstante, me permito señalar que los inventores de la presente solicitud han resuelto el problema técnico, que es proporcionar compuestos adicionales y sus formas sólidas para tratar enfermedades mediadas por CFTR, como, por ejemplo, la fibrosis quística. Contrario a la opinión del Despacho, la utilidad de la forma reclamada del Compuesto I en el tratamiento de la fibrosis quística está suficientemente descrita en el Capítulo Descriptivo. Por ejemplo, el Ejemplo 38 revela datos de ensayos de bioactividad para el Compuesto I, que informa una Actividad Máxima de > 60% y un EC50 de < 1 µM. Por lo que el Despacho no ha proporcionado ninguna razón técnica para concluir que las

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

formas sólidas divulgadas en la solicitud no abordarían el problema técnico descrito anteriormente.

(...)

En el presente caso, el Ejemplo 8 del Capítulo Descriptivo proporciona un amplio respaldo para permitir que la persona medianamente versada en la materia reproduzca el Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, además de métodos ejemplificados de preparación del polimorfo, así como la caracterización del mismo mediante difracción de rayos X en polvo, difracción de rayos X de monocristal, resonancia magnética nuclear de estado sólido y calorimetría diferencial de barrido. Por lo tanto, ambos requerimientos se cumplen en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, y señalo respetuosamente que los requerimientos del Despacho no están fundamentados. (...)

Esta Oficina concuerda con la posición del solicitante en relación con que la descripción de la solicitud aborda de manera clara el proceso de obtención de la Forma D del hidrato de una sal de calcio, así como su correspondiente caracterización. Sin embargo, se aclara que, al igual que la opinión del solicitante, los ensayos de bioactividad se realizaron para el Compuesto I, y no se menciona una sal o polimorfo específico. Por lo tanto, este Despacho sostiene que no se han proporcionado datos farmacológicos en la solicitud para ninguna forma que no sea la base libre del Compuesto I. Así que la objeción relacionada con el literal (c) del artículo 28 de la Decisión 486 se mantiene.

Respuesta respecto a novedad.

El solicitante argumenta que: “

“(...) En cuanto a D1, me permito señalar que este describe la preparación del Compuesto I y sales de calcio, sodio y potasio del mismo, sin embargo, este proceso produce sales amorfas, no cristalinas (párr. [0109] de WO2020/102346). Por lo tanto, el compuesto cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio reclamado en la presente solicitud no está descrito en D1, pues este no revela ninguna forma de sal cristalina del Compuesto I, incluida la Forma B del hidrato/solvato de sal de calcio del Compuesto I con metanol, y mucho menos la Forma D del Hidrato de Sal de Calcio del Compuesto I.

Adicionalmente, D1 tampoco describe ningún pico de difracción de rayos X (XRPD) para una forma de sal cristalina del Compuesto I, una composición que comprende al Compuesto I cristalino en la forma D o un método para obtener Compuesto I cristalino en la Forma D. (...)”

Se aclara que el documento D1 se empleó para evaluar la novedad en el examen de patentabilidad en el Oficio No. 12597 de 24 de julio de 2023. Tras la modificación al capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2022/0002634 de 06 de diciembre de 2023), y para realizar el actual examen de patentabilidad, se reconoce la novedad de la solicitud ya que se reclama una forma cristalina particular de la sal de calcio del Compuesto I. No obstante, se encuentra pertinente el traslado de los documentos D3 y D4 los cuales afectan la patentabilidad de la solicitud.

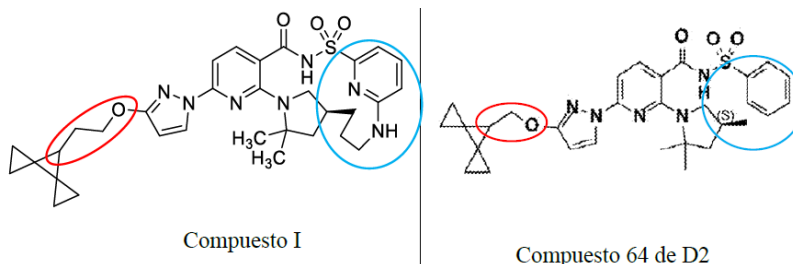
Respuesta respecto a nivel inventivo.

El solicitante argumenta que:

“(...) Ahora bien, en cuanto al arte previo citado por el Despacho, señalo que si bien D2 hace referencia moduladores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), el Compuesto 64 de D2 citado por el Despacho es estructuralmente diferente en al menos las siguientes características:

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634



- el Compuesto I de la presente solicitud es un compuesto macrocíclico, mientras que el Compuesto 64 y todos los demás compuestos de D2 no lo son. En particular, se encuentra que el átomo de azufre del Compuesto I lleva un sustituyente de aminopiridina que forma el macrociclo, mientras que el Compuesto 64 de D2 lleva un sustituyente de fenilo (señalado en azul);

- como se señala en rojo, en el Compuesto I el átomo de oxígeno en el pirazol está separado del ciclopropilo por un enlace etileno, mientras que el enlace análogo en el Compuesto 64 de D2 es un metileno (señalado en rojo).

Al respecto, me permito señalar que D2 no contiene ninguna enseñanza o sugerencia que le permitirían a la persona medianamente versada en la materia llegar de manera clara e inequívoca a llegar al Compuesto I en la Forma cristalina D reclamada en la presente solicitud, pues estos son estructuralmente muy diferentes a los compuestos de D2. (...)”

Esta Oficina resalta que el documento D2 se empleó para evaluar el nivel inventivo en el examen de patentabilidad en el Oficio No. 12597 de 24 de julio de 2023. Tras la modificación al capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2022/0002634 de 06 de diciembre de 2023), y para realizar el actual examen de patentabilidad, se reconoce que dicho documento presenta diferencias sustanciales con respecto a la invención. Por lo tanto, en el presente examen de patentabilidad, dicho documento no será considerado.

No obstante, se aclara que la combinación de las enseñanzas de D3 y D4 permite derivar de manera obvia la forma cristalina del compuesto en cuestión, así como su composición y su método de elaboración. Este proceso no constituye un avance inventivo significativo, sino más bien un desarrollo predecible y evidente para una persona versada en la materia.

El solicitante argumenta que:

“Finalmente, me permito destacar que se ha dado intensión de concesión del privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud en Estados Unidos (US16/992,441). Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.”

Esta Despacho aclara que, imperan en materia de patentes, los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable. Además, se aclara que la concesión en otros países no es argumento técnico que reemplace el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad.

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

Oficio N° **11086** de **25 de junio de 2024**

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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.

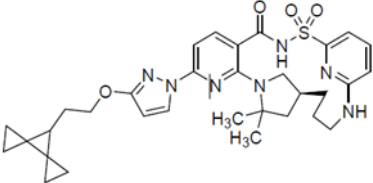


Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0002634		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2020/046113		13 de agosto de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
14/08/2019					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 a 29					
Palabras clave utilizadas				CRYSTALLINE FORMS, PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS, SOLVATES, HYDRATES, COMPOSITIONS METHODS, CYSTIC FIBROSIS, CFTR MODULATORS BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA.					
									
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 513/22, A61P 11/00, A61K 31/435				
				CPC:					
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	NC2019/0007129	31/07/2019	-	-			A		
	NC2019/0015090	17/01/2020	-	-			A		
	NC2021/0007447	14/11/2018	-	-			A		
ISR	US2018093969	05/04/2018	-	-			A		
	WO2019161078	22/09/2019	-	-			A		
	WO2020102346	22/05/2020	-	-			A		
ORBIT	WO2016057572	14/04/2016	1 a 29	Pág. 7, 67, 458, 548 y 549			Y		
	WO2018064632	17/05/2018	-	-			A		
PATBASE	WO2017173274	05/10/2017	-	-			A		
	WO2018107100	14/06/2018	-	-			A		
STNext	US8586615	19/11/2013	-	-			A		
	WO2018107100	14/06/2018	1 a 29	Pág. 1, 9, 30, 285. Rev. 72 a 112			Y		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 8.3 Statistical Aspects and Frequency of Solvates). https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527607889.fmatter							



Oficio N° 11086 de 25 de junio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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.	
(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. “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: (12/06/2024)	