

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0002634

Solicitud de Patente de Invención titulada: “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”

Solicitante: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Nuestra Ref.: P2022/000025

RESPUESTA AL OFICIO No. 11086 NOTIFICADO EL 26 DE JUNIO DE 2024

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 06 de diciembre de 2023 junto con la

respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizaron los siguientes cambios:

- se elimina la expresión “...o más” en las Reivindicaciones 2 a 6, y se reemplaza por el número de señales máximo del cuál se selecciona el literal b);
- se modifican las Reivindicaciones 9 y 19 eliminando la referencia a las figuras del Capítulo Descriptivo e incluyendo las imágenes que hacen referencia a la caracterización mencionada en cada una de estas reivindicaciones;
- se modifican las Reivindicaciones 14 a 17 eliminando la expresión “y/o” y definiendo entre uno y cuántos picos máximos se caracteriza el espectro RMNss ^{13}C ;
- se modifican las Reivindicaciones 20 a 22, aclarando que el porcentaje del compuesto que está en forma amorfa se incluye desde el 0%, eliminando de esta forma la expresión “menos del”;
- se modifican las Reivindicaciones 25 a 28, eliminando los términos “al menos” y “uno o más” y especificando que la composición reclamada comprende de uno a tres compuestos moduladores;
- se modifica la Reivindicación 29, aclarando que se carga la Forma A del hidrato en el literal a).

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho señala que el título no refleja el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y reclamado en las reivindicaciones, por lo cual sugiere modificarlo, como sigue:

“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”.

b- Al respecto, el título se ha modificado de acuerdo con la amable sugerencia del Despacho, por lo tanto, considero completamente superada la objeción relacionada.

3. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara ya que las formas cristalinas que allí se citan se definen por un número limitado de picos de XRPD, pero no menciona una técnica analítica complementaria; además el Despacho señala que el patrón de XRPD debe incluir al menos 10 picos con una intensidad relativa mayor o igual al 30%;
- las Reivindicaciones 9 y 19 no son claras ya que se refieren a las figuras 13 y 14, al mencionar las expresiones: “*similar a la FIG. 13*” y “*similar a la FIG. 14*”;
- la Reivindicación 11 no es clara porque el compuesto cristalino está definido por una sola señal ssNMR ¹³C, lo cual no permite identificar y distinguir el compuesto cristalino de otras formas cristalinas;
- las Reivindicaciones 12 a 18 no son concisas ya que contienen una repetición innecesaria de las mismas características estructurales;
- las Reivindicaciones 14 a 17 no son claras porque incluyen la expresión “y/o”, que resulta imprecisa y no permite delimitar el alcance de la protección solicitada;
- las Reivindicaciones 20 a 22 y 25 a 28 no son claras, ya que incluyen las expresiones no limitativas “*menos del*”, “*uno o más*” y “*al menos*”, que no permiten delimitar el alcance de la protección solicitada;
- la Reivindicación 29 no es clara porque se refiere a un método para preparar un Compuesto I cristalino en la Forma D, sin embargo, en el paso a) señala que se debe cargar la Forma D y de acuerdo con el Capítulo Descriptivo se debería realizar a partir de la Forma A.

El Despacho agrega que el Capítulo Reivindicatorio carece de concisión ya que repite información y protege la misma materia en diferentes reivindicaciones. Por lo cual resulta confuso y dificulta establecer de manera clara e inequívoca el alcance de la materia reclamada.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla (o reproducirla) porque no aporta evidencia experimental de ningún efecto técnico superior derivado de las formas cristalinas del Compuesto I en comparación con su forma amorfa.

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito llamar 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 y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, se eliminaron las expresiones “...o más”, “y/o”, “menos del”, “al menos” y “uno o más” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio, así mismo se modificaron las Reivindicaciones 9 y 19 eliminando la referencia a las figuras y se modificó la Reivindicación 29, aclarando en el literal a) que se carga la Forma A del hidrato. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

ii) Ahora bien, en cuanto a la objeción relacionada con la claridad de la Reivindicación 1, respetuosamente me permito diferir de la opinión del Despacho, puesto que el Compuesto I reclamado se encuentra completamente definido por sus características estructurales, es decir, por los picos más intensos y relevantes. En este sentido, me permito señalar que las reivindicaciones enumeran picos que son más que suficientes para caracterizar de forma clara e inequívoca la forma D del hidrato de sal de calcio del compuesto I. Particularmente, la forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I se puede distinguir de otras formas de sal del compuesto I (por ejemplo, sales de sodio o potasio) sin necesidad de XRPD, por ejemplo, mediante análisis elemental. Esta y otras técnicas son bien conocidas por cualquier persona medianamente versada en la materia.

Además, el Capítulo Descriptivo revela otras seis formas cristalinas del hidrato de sal de calcio del Compuesto I, y ninguna exhibe los picos o combinaciones de picos requeridos por las reivindicaciones para la Forma D. Contrario a la afirmación del Despacho, en la cual señala que los picos incluidos en las reivindicaciones son una “selección aleatoria”, estos picos son únicos comparados con otros polimorfos del hidrato de sal de calcio del Compuesto I. Por lo tanto, los picos XRPD incluidos en las reivindicaciones son suficientes para permitir que una persona medianamente versada en la materia identifique de manera clara e inequívoca el hidrato de sal de calcio del Compuesto I Forma D reivindicado y lo distinga de otras formas de hidrato de sal de calcio como, por ejemplo, las Formas A, B, C, E, F y G del hidrato de sal de calcio del Compuesto I también divulgadas en la solicitud.

Vale la pena señalar que el Despacho no ha proporcionado ninguna razón técnica de por qué los picos reivindicados no permitirían a la persona medianamente versada en la materia distinguir el hidrato de sal de calcio Forma D de otras formas de hidrato de sal de calcio del Compuesto I, o por qué se requeriría un total de 10 picos para caracterizarlo.

Adicionalmente, me permito reiterar, tal como lo hice en mi respuesta al primer examen de fondo, que si bien la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC) hace referencia a las técnicas fisicoquímicas para la descripción de polimorfos¹, y sugiere el uso de la difracción de rayos X, dicha guía, no establece un requisito mínimo de picos para considerarlo una definición clara. De manera similar, el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP) señala que la descripción del polimorfo puede realizarse mediante los valores 2 theta del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) y la figura respectiva; y otra data técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar un determinado polimorfo². Por lo tanto, ni la Guía de la SIC ni el MAP establecen que se

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, Sección 3.4.4.1

² Manual Andino de Patentes. OMPI, Comunidad Andina de Naciones, 2022. Sección 3.1.2.4.

requieran 10 picos con una intensidad relativa mayor o igual al 30% para caracterizar adecuadamente una forma cristalina como solicita el Despacho.

También vale la pena resaltar que las reivindicaciones solo deben incluir las características esenciales que efectivamente hacen novedoso e inventivo al producto reclamado, lo cual ya se encuentran definidas en la reivindicación. Incluir elementos o características específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. De hecho, limitar aún más el alcance correspondería a una restricción arbitraria y facilitaría que un tercero modifique alguno de estos elementos específicos, evitando de este modo cometer una infracción y aprovechando indebidamente el desarrollo realizado por el Solicitante, lo que desdibujaría completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

En este caso, ninguno de los documentos citados hasta ahora por el Despacho sugiere una forma cristalina con las características estructurales descritas en la presente solicitud, por lo tanto, solicito respetuosamente al Despacho reconsiderar esta objeción.

iii) En relación con la objeción elevada frente a la Reivindicación 11, por una supuesta falta de claridad por incluir una única señal de RMNss ^{13}C , nuevamente me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, ya que la señal de RMNss ^{13}C incluida en la Reivindicación 11 es perfectamente clara y suficiente para permitir que una persona medianamente versada en la materia identifique de forma clara e inequívoca la Forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I reivindicada y la distinga de otras formas de hidrato de sal de calcio como, por ejemplo, las Formas A, B, C, E, F y G del hidrato de sal de calcio del Compuesto I divulgadas en la solicitud. Esto teniendo en cuenta que ninguna de las otras formas exhibe la señal que se menciona en la Reivindicación 11.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que la Reivindicación 11 depende de las Reivindicaciones 1 a 10, que mencionan datos de difractograma de rayos X y XRPD. Por lo tanto, contrariamente a lo señalado por el Despacho, la caracterización descrita en la Reivindicación 11 no se basa únicamente en una única señal de RMNss ^{13}C , sino que incluye

las características mencionadas en las reivindicaciones de la cual depende. Por lo tanto, solicito respetuosamente que la objeción relacionada sea retirada.

iv) En cuanto a la objeción relacionada con una supuesta falta de concisión de las Reivindicaciones, respetuosamente difiero de esta opinión, en primer lugar, porque el Despacho no explica ni especifica qué reivindicaciones carecen de concisión o qué objeto supuestamente se repite y además, porque las reivindicaciones dependientes están dirigidas a modalidades particulares de la Reivindicación 1. Por lo tanto, a pesar de que tengan alcances complementarios, esto no implica que la materia reclamada es redundante, sino que hacen parte del concepto inventivo de la presente solicitud, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

v) Finalmente, en relación con una supuesta falta de suficiencia, me permito resaltar que de acuerdo con el MAP “la invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta**”³.

De hecho, es claro que el Artículo 28 de la Decisión 486 establece que el Capítulo Descriptivo debe divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. En otras palabras, el Artículo 28 no establece que el Capítulo Descriptivo deba proporcionar evidencia de un efecto técnico superior, como lo requiere el Despacho en su

³ Ibidem. Sección 3.1.2.

análisis. Considerando lo anterior, el requisito de suficiencia del Capítulo Descriptivo se cumple en vista de que los Ejemplos proporcionan toda la información necesaria que una persona medianamente versada en la materia necesitaría para reproducir todas y cada una de las formas cristalinas del Compuesto I incluyendo, claramente, la Forma D reclamada.

Adicionalmente, el Artículo 28 también incluye un listado de la información que debería incluir el Capítulo Descriptivo, en donde el ítem (c) señala que la invención debe ser descrita en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior. Nuevamente, no se requiere evidencia de un efecto técnico superior o ventajoso para cumplir con los estándares de suficiencia.

En este sentido, respetuosamente considero que el alcance de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es claro y entendible para la persona versada en la materia, la cual estaría en capacidad de comprender inequívocamente el alcance y los límites de la presente invención y podría reproducirla sin necesidad de acudir a experimentación adicional excesiva, tal y como lo solicita la Decisión 486. Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo cumple con el requisito de suficiencia permitiendo a una persona medianamente versada en la materia reproducir la invención y la cual soporta de manera correspondiente lo reclamado en el Capítulo Reivindicatorio.

Sin perjuicio de lo anterior, 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. Al respecto, 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. Considerando lo anterior, es claro que no existe ninguna razón técnica para concluir que las formas sólidas divulgadas en la solicitud no abordarían el problema técnico descrito anteriormente.

Ahora bien, en relación con la afirmación del Despacho en la cual señala que los datos farmacológicos del Compuesto I no se pueden extrapolar a su forma amorfa, respetuosamente me permito diferir ya que la actividad moduladora del CFTR, como en la mayoría de los ensayos farmacológicos, se determina cuando el compuesto está en solución. Si bien las diferentes formas polimórficas pueden tener diferentes propiedades fisicoquímicas, una vez disueltas, la actividad farmacológica será la misma. En este caso simplemente la “extrapolación” no se aplica, ya que la actividad moduladora del CFTR de diferentes polimorfos será idéntica.

Por todo lo anterior, considero que el Capítulo Descriptivo cumple con el requisito de suficiencia permitiendo a una persona medianamente versada en la materia reproducir la invención y la cual soporta de manera correspondiente lo reclamado en el Capítulo Reivindicatorio.

v) En consecuencia, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado y el Capítulo Descriptivo cumplen con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en los artículos 28 y 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

4. a- El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2018/107100 (D3) y WO2016/057572 (D4).

i) En primer lugar, el Despacho señala que D3 corresponde al arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga la síntesis de N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoksi)pirazol-1-il]-2-[[4S]-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida (Compuesto 56), así como las formas cristalinas A y X de 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]piridina-3-carboxamida
(Compuesto 1).

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D3, consiste en el compuesto de la presente invención el átomo de azufre está unido a un sustituyente aminopiridina que forma un macrociclo, y que la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos-theta y $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta. Sin embargo, no hay evidencia de que dicha diferencia resulte en un efecto técnico mejorado respecto al divulgado en D3, ya que los compuestos allí divulgados también son moduladores de CFTR.

Por lo tanto, el Despacho considera que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar el compuesto conocido en D3 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?*”.

Sin embargo, D4 divulga un compuesto en el que el átomo de azufre está unido a un sustituyente de aminopiridina que forma un macrociclo, específicamente divulga el Compuesto 2406, en el que el átomo de azufre puede estar unido a un anillo de piridina que puede estar sustituido al mismo tiempo con un grupo amina.

El Despacho agrega que, aunque ninguno de D3 o D4 hace referencia explícita a un compuesto macrocíclico como el Compuesto I, esta característica estructural se deriva obviamente de sus enseñanzas de dichos documentos, ya que los sustituyentes necesarios para la formación de este macrociclo se describen en D4.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el sustituyente aminopiridina unido a un átomo de azufre de D4 en el compuesto de D3, y después de procedimientos rutinarios conocidos en la técnica, llegar al compuesto cristalino reclamado. Por lo tanto, la materia reclamada en la Reivindicación 1 se considera obvia.

El Despacho agrega que las Reivindicaciones 2 a 28 no mencionan alguna característica que, aporten nivel inventivo al compuesto de la Reivindicación 1, por lo cual también carecen de nivel inventivo.

ii) Adicionalmente, el Despacho considera que D3 corresponde al arte previo más cercano a la Reivindicación 29, ya que divulga la síntesis del Compuesto 56 y un método para la producción de la Forma cristalina A del Compuesto 1, que comprende agitar una solución o suspensión del Compuesto 1 en un sistema de disolventes a una temperatura en un rango de 50 °C a 85 °C.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre el método reivindicado en la Reivindicación 29 y el divulgado en D3 radica en el compuesto reclamado 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. Sin embargo, no existe evidencia de esta diferencia proporcione un compuesto con algún efecto técnico mejorado respecto al que ya proporcionaba D3, puesto que este documento ya divulga un compuesto que se emplea como modulador del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

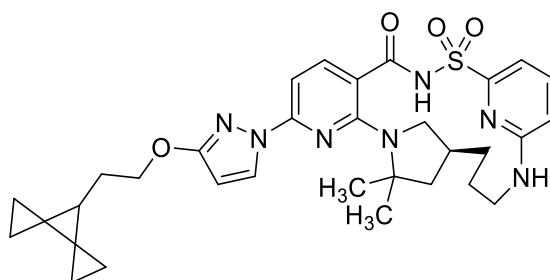
Por lo tanto, el Despacho considera que el problema técnico que pretende resolver la Reivindicación 29 es: *¿Cómo modificar el método para preparar un Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio conocido en D3 con el fin de proporcionar otro método alternativo?*''.

Sin embargo, D4 divulga la síntesis de un compuesto donde el átomo de azufre está conectado a un sustituyente de aminopiridina, específicamente divulga el Compuesto 2406, en el que el átomo de azufre puede estar unido a un anillo de piridina que puede estar sustituido al mismo tiempo con un grupo amina.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el sustituyente aminopiridina unido a un átomo de azufre de D4 en el método para preparar

un compuesto descrito en D3, para llegar de forma obvia al método reclamado. Por lo tanto, la materia reclamada en la Reivindicación 29 carece de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 de la presente solicitud reclama un Compuesto I cristalino



(Compuesto I)

en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta y $22,8 \pm 0,2$ grados dos theta.

Por su parte, la Reivindicación 29, también objetada, reclama un método para preparar un Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, que comprende: a) cargar la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I con EtOH/agua, b) calentar hasta 65°C , y c) aislar los sólidos resultantes, para proporcionar el Compuesto I en la Forma D del hidrato de una sal de calcio.

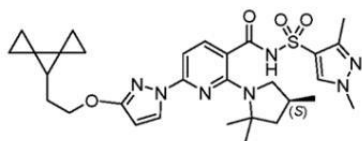
ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁴. La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe*

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es “*un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito*”. Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho, tomaré a D3 como el documento más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud. D3 divulga compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, derivados deuterados y metabolitos de los mismos, útiles como moduladores del regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística. En particular D3 divulga el compuesto 56:

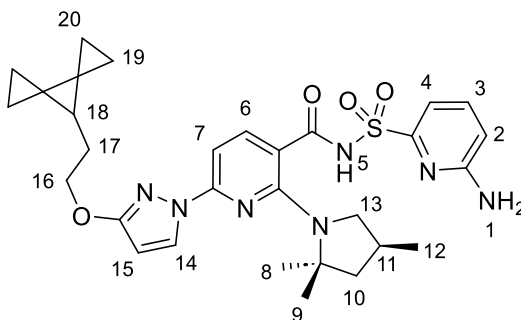


B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

En adición a la diferencia que identifica el Despacho entre la materia divulgada en D3 (compuesto 56 de D3) y la reclamada en la presente solicitud (Compuesto 1), esto es la presencia de átomo de azufre está unido a un sustituyente aminopiridina que forma un macrociclo, respetuosamente me permito señalar que la diferencia va mucho más allá, pues D3 divulga datos de ensayo CFTR e información sobre la forma cristalina de numerosos compuestos, específicamente la divulgación de D3 se refiere a formas cristalinas del Compuesto 1 de D3, no a formas cristalinas del Compuesto 56.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En cuanto al efecto técnico es importante resaltar que la presente invención está relacionada con moduladores de CFTR macrocíclicos. Esta característica imparte un cambio drástico en la estructura química que está directamente relacionada con la actividad moduladora de CFTR. Y contrario a la afirmación del Despacho, donde señala que *“la formación del macrociclo entre los sustituyentes mencionados es probable debido a la complementariedad estructural y química de los grupos funcionales involucrados”*, me permito señalar que llegar a la estructura química aquí reclamada requirió el esfuerzo e ingenio de los inventores, ya que para un análogo no ciclado hipotético del Compuesto I aquí reclamado, hay al menos 20 posiciones diferentes que podrían usarse para formar un macrociclo. Por ejemplo, las que se enumeran a continuación:



Además, el número de posibles macrociclos que podrían formarse en estas posiciones es mucho mayor todavía. Explorar cada uno de estos posibles macrociclos está lejos de ser una experimentación “rutinaria”.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D3 (que es diferente del compuesto reclamado), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D3 para seleccionar específicamente el grupo amino de una aminopiridina no revelada previamente y el grupo 4-metilo de la pirrolidina (es decir, las posiciones 1 y 12) para formar un macrociclo y llegar al compuesto de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional excesiva.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo *modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?*”⁵. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente”⁶ (Énfasis añadido).

Tomando lo anterior en consideración, el problema técnico resuelto por la presente invención puede formularse así: “¿Cómo proporcionar formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de compuestos que puedan ser útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR?

Con respecto a la nueva Reivindicación 29, el problema técnico resuelto por la presente invención puede formularse así: “¿Cómo proporcionar un método para preparar formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de compuestos que puedan ser útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR?

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

- De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la

⁵ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 181.

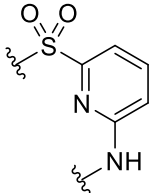
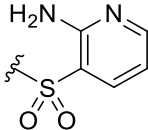
⁶ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D3, que proporciona datos de ensayo CFTR e información sobre la forma cristalina de numerosos compuestos, y específicamente divulga formas cristalinas del Compuesto 1 de D3 (que es diferente estructuralmente a los compuestos reclamados en la presente solicitud), no del Compuesto 56, y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D3 para obtener compuestos macrocíclicos con las características estructurales definidas anteriormente, como los de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional. Además, el Despacho falla en explicar por qué las formas cristalinas del Compuesto 1 de D3 son relevantes para la actividad o las formas cristalinas del Compuesto 56 de D3, o por qué la persona medianamente versada en la materia elegiría específicamente el Compuesto 56 de D3 como punto de partida entre los muchos compuestos divulgados y probados en D3.

- Ahora bien, las falencias de las enseñanzas de D3 para llegar a la presente invención no se resuelven con aquellas de D4, como afirma equivocadamente el Despacho. Particularmente, D2 divulga al menos 2747 compuestos, muchos de los cuales se encuentran en la categoría superior en términos de actividad moduladora de CFTR. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no encontraría una motivación puntual para seleccionar el Compuesto 2406 de D4 por sobre cualquiera de los otros compuestos que presentan una categoría superior como moduladores de CFTR. Entonces, es claro que D4 no contiene ninguna pista o sugerencia para seleccionar este compuesto o sustituyente.

Además, vale la pena señalar que el compuesto 2406 de D4 contiene un sustituyente 2-amino-3-sulfonilpiridina, a diferencia del 2-amino-6-sulfonilpiridina de la presente solicitud, tal como se observa a continuación:

	
Compuesto 1 presente solicitud	Compuesto 2406 de D4

Por lo tanto, y contrario a la opinión del Despacho, D4 no proporciona las características que faltan en D3 para llegar a los compuestos reivindicados, ya que D4 no revela ni sugiere un sustituyente 2-amino-6-sulfonilpiridina en esta posición por lo que no sería obvio para ninguna persona medianamente versada en la materia, qué sustituciones específicas tendría que hacer para llegar a los compuestos de la presente invención. De hecho, no está claro por qué dicha persona buscaría un documento como D4 para complementar las enseñanzas de D3 pues D4 ni siquiera revela una estructura similar a la de D3.

De hecho, no resulta claro del análisis realizado por el Despacho por qué D3 habría motivado a una persona medianamente versada en la materia a buscar una solución (a un problema no revelado en el mismo documento) en D4, un documento que ni siquiera está relacionado con el compuesto de interés, y que revela características completamente diferentes a las de la presente invención. Es más, incluso si la persona medianamente versada en la materia hubiera considerado preparar moduladores de CFTR macrocíclicos, habría habido innumerables posibilidades para la formación de macrociclos, además de los otros cambios de sustituyentes mencionados anteriormente. Por lo tanto, dicha persona no habría tenido orientación en cuanto a qué posiciones seleccionar para formar un macrociclo, no habría tenido ninguna orientación en cuanto a qué enlace utilizar para formar el macrociclo ni a qué tamaño de anillo preparar, pues como se mencionó antes, para un análogo no ciclado

hipotético del Compuesto I aquí reclamado, habría al menos 20 posiciones diferentes que podrían usarse para formar un macrociclo.

El número de posibles macrociclos que podrían formarse en estas posiciones es mucho mayor todavía. Explorar cada uno de estos posibles macrociclos está lejos de ser una experimentación rutinaria. La persona medianamente versada en la materia no habría tenido ninguna motivación para seleccionar específicamente el grupo amino de una aminopiridina no revelada previamente y el grupo 4-metilo de la pirrolidina (es decir, las posiciones 1 y 12) para formar un macrociclo.

Es más, los posibles enlaces para formar un macrociclo son prácticamente ilimitados. Por lo tanto, partiendo únicamente de D3 y/o D4, la persona medianamente versada en la materia no habría tenido ninguna motivación para seleccionar el enlace de etileno para preparar el macrociclo de 15 miembros del Compuesto I tal como se reclama aquí.

En vista de las anteriores diferencias, es claro que la persona medianamente versada en la materia que buscare resolver el problema técnico abordado por los inventores ni siquiera consideraría D3 o D4 como puntos de partida válidos. Además, incluso si la combinación de enseñanzas de D3 y D4 hubiera llevado inevitablemente a dicha persona al Compuesto 1 (lo cual no es el caso), no es claro cómo dicho conocimiento conduciría de manera obvia e inevitable a cualquier polimorfo en particular, y específicamente al cristal mencionado en la Reivindicación 1 con todas sus características estructurales. La única forma en la que dichos documentos sería relevantes es si se tiene el conocimiento de la presente invención, es decir, después de un análisis en retrospectiva, proscrito en el análisis de nivel inventivo.

Por lo tanto, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D3 o D4, solos o en combinación, enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene. De hecho, basándose solamente en los conocimientos en el campo técnico, una persona medianamente versada en la materia no hubiera elegido combinar D3 y D4. Es más, en el mejor de los casos, la combinación de D3

y D4 alejaría a la persona medianamente versada en la materia de la invención reivindicada y por lo mismo, la presente invención no es obvia a la luz de D3 y/o D4.

- Por otra parte, y en cuanto a la reivindicación de proceso, contrario a la afirmación del Despacho, la detección de polimorfos no corresponde a una experimentación rutinaria y la Forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I no habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia ya que, como el Despacho lo debe saber, no hay nada obvio sobre las formas cristalinas en general, y particularmente sobre los polimorfos. Este aspecto es ampliamente reconocido en el campo técnico, de hecho, así lo reconoce un experto en polimorfismo de renombre mundial, de acuerdo con lo descrito por Joel Bernstein en *Polymorphism in molecular crystals*, Clarendon Press 2002, página 9, “*la posibilidad de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto en particular, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocidos no son en absoluto obvias*” (Mi traducción).

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no puede predecir ni siquiera la existencia de polimorfismo para un compuesto específico, y mucho menos cualquier forma cristalina en particular o un método para hacer la forma cristalina en particular, al respecto la página 241 de Bernstein señala:

“Si bien puede no sorprender que se haya descubierto que muchos materiales farmacéuticamente importantes son polimórficos, o que cualquier compuesto en particular pueda resultar polimórfico, cada compuesto es esencialmente una situación nueva, y el estado de nuestro conocimiento y comprensión del fenómeno todavía es tal que no podemos predecir con ningún grado de confianza si un compuesto será polimórfico, prescribir cómo hacer posibles polimorfos (desconocidos) o predecir cuáles podrían ser sus propiedades”. (Mi traducción, mi énfasis)

Considerando lo anterior, es claro que la persona medianamente versada en la materia no podría predecir la existencia de polimorfismo para el Compuesto I ni el número de polimorfos existentes, y mucho menos la Forma D del hidrato de sal de calcio específico mencionado en las reivindicaciones, que presenta las características analíticas específicas que se presentan en las reivindicaciones.

Cada uno de los pasos necesarios para llegar a la Forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I aquí reclamado (es decir, seleccionar y modificar compuestos específicos de la técnica anterior, formar un macrociclo en posiciones específicas utilizando un enlazador específico y preparar la Forma D del hidrato de sal de calcio) no habría sido obvio para la persona medianamente versada en la materia. De hecho, dicha persona, partiendo de las enseñanzas de D3 y D4, o cualquier referencia de la técnica anterior para el caso, nunca habría llegado a la Forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I reclamado sin que eso implicara en sí actividad inventiva. Además, incluso si el polimorfismo fuera obvio (lo cual no ocurre), la Forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I seguiría siendo inventiva, porque el Compuesto I en sí es inventivo.

- Sin perjuicio de lo anterior, es importante mencionar que previamente el Despacho ha reconocido como novedoso e inventivo al Compuesto I aquí reclamado, particularmente la Reivindicación 36 de la Patente colombiana No. 41820 (que corresponde a una contraparte de la patente WO2019/161078A1), está dirigida al Compuesto I, a las sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados del Compuesto I. Ahora bien, al respecto es importante tener en cuenta que la fecha de prioridad de la presente solicitud (14 de agosto de 2019) es anterior a la fecha de publicación de WO2019/161078A1 (22 de agosto de 2019), por lo tanto, esta referencia no está disponible para el análisis de nivel inventivo. Además, la Reivindicación 1 de la presente solicitud difiere de la Reivindicación 36 de la Patente Colombiana No. 41820, pues la presente está dirigida a la Forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I, por lo tanto, las presentes reivindicaciones también cumplen con el requisito de novedad.

- Por todo lo señalado anteriormente, es claro que no existen indicaciones particulares en D3 y/o D4 que motiven obvia e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a llegar al compuesto reclamado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, y mucho menos predecir los efectos técnicos derivados de la misma, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos. Por lo tanto, respetuosamente considero que la Reivindicación 1, así como la Reivindicación 29 son inventivas a la luz de D3 y/o D4.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁷. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”⁸ (énfasis fuera del texto). Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁹. En el presente caso, ni el Compuesto I ni la forma cristalina enunciada en la Reivindicación 1 se derivan de manera obvia del estado de la

⁷ Manual Andino de Patentes. 2022, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

⁹ Manual Andino de Patentes. 2022, *op. cit.*, sección 10.8.1

técnica, y consecuentemente su proceso de síntesis tampoco es obvio ni podría ser predicho con base en los documentos citados ya que sus pasos esenciales, o las razones detrás de los mismos no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado, y, por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

iv) Además resulta relevante notar que, en el momento de la realización del Examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera **clara** cómo desarrollar de manera obvia el compuesto cristalino aquí reclamado. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la forma cristalina al Compuesto I, tal como se reclama en la presente invención, y siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”¹⁰ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está

¹⁰ Ibidem. Sección 11.4.1

parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de del compuesto aquí reclamado es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada**. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

Es decir, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de D3 y D4 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Lo anterior se vuelve evidente cuando el Despacho aun no es capaz de señalar claramente por qué la persona medianamente versada en la materia habría seleccionado específicamente el compuesto 56 de los cientos de compuestos CFTR divulgados en D3, o el compuesto 2406 de D4, para realizar modificaciones estructurales significativas a dichos compuestos mientras se tiene una expectativa razonable de que no alterarían su actividad biológica. En este punto, el Despacho podría incluso argumentar que cualquier compuesto que tenga algún principio activo y sus efectos son sugeridas por D3 en combinación con D4 porque ya conoce la invención (es decir, en retrospectiva), no porque el estado de la técnica realmente enseñe dicha formulación, como en este caso.

Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de la forma cristalina del compuesto I reclamada en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo. En el presente caso, la mera y no relacionada mención de compuestos con actividad CFTR, pero estructuralmente diferentes

como ocurre con D3, no guía inmediatamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener los compuestos aquí reclamados con los efectos específicos logrados.

v) Sin perjuicio de lo anterior, es relevante mencionar que el análisis de nivel inventivo debe ser basado en si la presente invención es obviamente derivada de dicho arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente no es el presente caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo de ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “versión mejorada”. En el presente caso, las formas cristalinas del compuesto I ni sus características técnicas, no se encuentran reveladas en el arte previo, es decir, D3 y D4 no motivarían directamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención con las características reclamadas. Por lo tanto, ya que las características técnicas de la presente invención no son obviamente esperadas a partir del arte previo citado, la materia reclamada en la presente invención es inventiva *per se*.

Lo anterior es especialmente relevante en el presente caso, ya que, de acuerdo con el conocimiento y la comprensión actuales en el campo técnico, no es posible predecir ninguna forma cristalina. Aunque la comunidad científica ha logrado avances notables en la comprensión de las formas cristalinas, aún no es posible predecir a partir de una fórmula molecular el panorama de las formas cristalinas, incluyendo el número de polimorfos, hidratos y solvatos que podrían ser posibles (si los hubiera), cómo se podrían crear las formas cristalinas aún desconocidas o cuáles podrían ser sus propiedades. Por el contrario, determinar dicho panorama aún requiere una amplia experimentación.

En vista de lo anterior, resulta evidente que sin el conocimiento generado por los inventores y divulgado en la presente solicitud, la persona medianamente versada en la materia no podría llegar al polimorfo reivindicado de manera obvia con base en los documentos citados, ya sea solos o en combinación. Por el contrario, necesitaría recurrir a varias etapas de corroboración que implicaran una experimentación exhaustiva para producir con éxito la materia reivindicada con todas sus características técnicas distintivas.

vi) En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a la forma cristalina del Compuesto I reclamado en la presente invención no habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D3 solo o en combinación con D4. De tal manera que, en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

5. 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.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificación de las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de Examen adicional.