

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **19586** de **7 de noviembre de 2024**

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

Señores
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “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”

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), 62/886,565
27 de mayo 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:

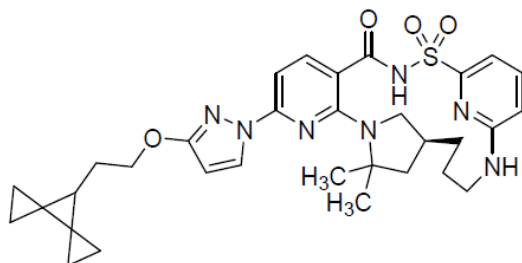
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 24 de septiembre de 2024 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 24 de septiembre de 2024.

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

4. De la solicitud de patente

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 24 de septiembre de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta Oficina acepta 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, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

La reivindicación 1 no es clara, ya que caracteriza al polimorfo D mediante un difractograma de rayos X de polvo con únicamente tres picos. Esta selección aleatoria y limitada de picos de XRPD resulta insuficiente para que un experto en la materia pueda identificar y distinguir adecuadamente el compuesto cristalino de diferentes formas cristalinas. Para distinguir con precisión entre varios polimorfos, es esencial realizar una caracterización detallada, en lugar de optar por una selección aproximada de picos. Además, la caracterización por DRXP no es suficiente; cualquier forma sólida cristalina debe complementarse con técnicas adicionales, como análisis térmico o espectroscópicos. Estas técnicas permiten una caracterización más completa del polimorfo en cuestión. Ejemplos de estas incluyen la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis térmico diferencial (DTA), el análisis termogravimétrico (TGA), la microscopía de fase caliente (HSM), la espectroscopia Raman, la espectroscopia infrarroja (IR) y la resonancia magnética nuclear (RMN- C^{13} , RMN- 1H). Por lo tanto, se sugiere caracterizar de forma adecuada el material que se desea proteger e incluir la caracterización completa en la reivindicación independiente.

La reivindicación 9 hace referencia al difractograma de rayos X mediante una figura. Es importante resaltar que las figuras dentro del memorial reivindicatorio no son aceptadas. Por lo tanto, se sugiere eliminar la figura y, en su lugar, describir las señales características obtenidas del difractograma.

Las reivindicaciones 11 a 18 no son claras y no permiten identificar con precisión el material que busca protección. Se advierte que, cada forma cristalina debe tener un espectro único y completamente definido que contenga un conjunto específico de picos, esenciales para su identificación. Cuando las reivindicaciones dependientes incluyen diferentes picos de RMN y especifican diversas combinaciones de señales, se dificulta la identificación del polimorfo, ya que debería existir un espectro consolidado para el material específico que se desea proteger: **la Forma D del hidrato de la sal cristalina**. Es fundamental que haya un conjunto claro y específico de señales de RMN que identifiquen inequívocamente el compuesto cristalino. La falta de este espectro consolidado genera confusión y una evidente falta de claridad sobre lo que realmente se está protegiendo. Por lo tanto, se sugiere agrupar los picos relevantes en una sola reivindicación de manera más clara y eficiente, y facilitando la interpretación de la protección exacta que se busca.

La reivindicación 19 hace referencia al espectro RMN ^{13}C mediante una figura. Es importante resaltar que las figuras dentro del memorial reivindicatorio no son aceptadas. Por lo tanto, se sugiere eliminar la figura y, en su lugar, describir las señales características obtenidas del espectro.

La reivindicación 24 no es clara porque define la composición únicamente mediante el compuesto I en la Forma D del hidrato de una sal de calcio. Sin embargo, se le recuerda al solicitante que las composiciones se definen por sus componentes específicos que son las características esenciales de la invención y por las proporciones en que éstos intervienen en la misma. Se sugiere definir todos los componente y las proporciones de dichos componentes.

Las reivindicaciones 25 a 28 no están enteramente sustentadas en el capítulo descriptivo, pues en este no se evidencia una composición que incluya uno a tres compuestos moduladores de CFTR adicionales, con todas las posibles combinaciones que abarca cada definición. Se aclara que, de acuerdo con la descripción, la composición comprende celulosa microcristalina (premezcla), polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, celulosa microcristalina (mezcla de tabletas), lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio y

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

estearilfumarato de sodio pruv® (pág. 230 de la descripción). Se le recuerda al solicitante que no basta con la simple mención de la materia, sino que se hace necesaria una descripción técnica completa de la misma. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones.

El capítulo reivindicatorio carece de concisión ya que existe diferentes reivindicaciones dependientes que 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, en particular el literal (e).

e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes (...)"

En este sentido en el capítulo descriptivo (Radicado No. NC2022/0002634 del 21 de mayo de 2020), no se evidencia el desarrollo de una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y uno o más compuestos moduladores de CFTR adicionales, con todas las posibilidades que abarca cada definición de las reivindicaciones 25 a 28. Se aclara que, de acuerdo con la descripción, la composición comprende celulosa microcristalina (premezcla), polivinilpirrolidona/ acetato de vinilo, celulosa microcristalina (mezcla de tabletas), lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio y estearilfumarato de sodio pruv® (pág. 230 de la descripción). Además, en el ejemplo 39 (pág. 232 y 233 de la descripción) se describen combinaciones entre el compuesto (I) (Forma A del hidrato de una sal de calcio), el compuesto II y III. Sin embargo, se menciona que los valores de EC90 para las combinaciones compuesto I/compuesto III y compuesto I/compuesto II/compuesto III son de 0.848 µM y 0.152 µM en HBE F508del/F508del y 1.15 µM y 0.122 µM en HBE F508del/MF. De acuerdo con esto, no queda claro, cuál es la concentración en el segundo escenario (Compuesto I/Compuesto II/ Compuesto III). En el mismo ejemplo, se llevan a cabo ensayos de administración por vía oral únicamente del Compuesto I. A partir de lo mencionado, en primer lugar, se aclara que NO hay evidencia del desarrollo de una composición que incluya el compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio. En segundo lugar, no se presenta una composición clara, es decir, una que especifique los componentes y sus cantidades, lo cual es un requisito mínimo para definir una composición. En consecuencia si la persona versada en la materia buscara replicar la invención tendría que realizar una cantidad excesiva e injustificada de ensayos de prueba y error.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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

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.

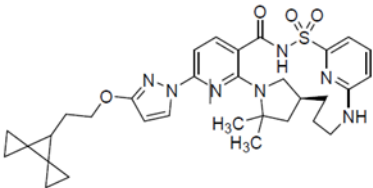
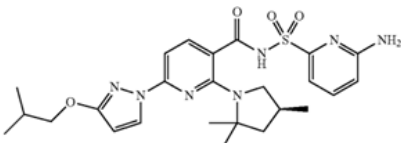
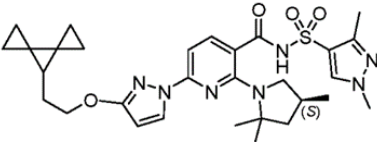
6.1. Nivel Inventivo

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 24 de septiembre de 2024) 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:

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>

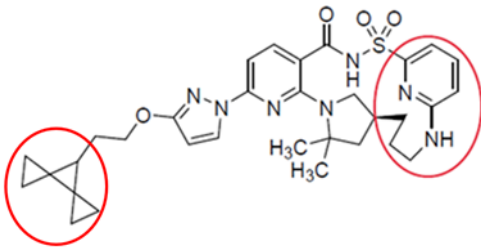
Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D3
El Compuesto I cristalino 	Un compuesto  Compuesto 1620 Pág. 988, [1928]	Un compuesto  Pág. 285, compuesto 56.
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 - Pág. 7, [0147], pág. 67, [0563]	Sales de calcio, compuestos cristalinos Caracterizado por DRXP Pág. 8, [0051], Rev. 72, 74 y 99

D4 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 1620, donde, el átomo de azufre puede estar conectado a un anillo piridina que a su vez puede estar sustituido por una amina (Pág. 988, [1928]) La CE30 para el compuesto 1620 es <3 uM (“+++”) (pág. 1392, [2456]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D4, consiste en incluir un sustituyente diespiro(2.0.2.1)heptano y un enlace etileno para formar 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 ± 0,2 grados dos theta.



No hay evidencia de que el incluir un sustituyente diespiro(2.0.2.1)heptano y un enlace etileno para formar 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 D4, 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. 528, [5283]). Es importante señalar que en el capítulo descriptivo (Radicado No. NC2022/0002634 del 21 de mayo de 2020) no se 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 (solicitud PCT WO2019161078). No se han proporcionado datos farmacológicos ni fisicoquímicos en la solicitud para ninguna forma que no sea el “compuesto I, es decir, Forma A del hidrato de una sal de calcio. Dado que las diferentes formas cristalinas de un compuesto suelen presentar



Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

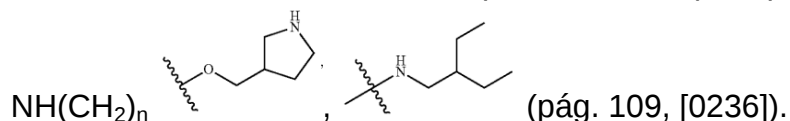
Ref. Expediente N° NC2022/0002634

propiedades distintas, no hay fundamentos para afirmar que estas propiedades sean iguales en la forma cristalina reivindicada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D4 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir un sustituyente diespiro(2.0.2.1)heptano y especificar compuestos cristalinos, ya está divulgado en D3 que se refiere 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). Dichos compuestos se emplean como modulador del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (pág. 1, [0001]).

Se resalta que, aunque D4 y D3 no mencionan explícitamente la inclusión un grupo metileno que conecta el grupo amino del anillo piridina con el radical metilo del grupo dimetilpirrolidina para formar el macrociclo, esto se puede derivar de manera obvia, ya que los sustituyentes necesarios para este propósito se detallan en D4. Por ejemplo, en la markush de D4 se menciona que el anillo B (sulfopiridina) puede estar sustituido por



Además, se resalta que D4 divulga específicamente que los compuestos se emplean como moduladores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, específicamente, el compuesto 1620 presenta una concentración efectiva, $CE_{50} < 3 \mu M$ (“+++”) (pág. 1392, [2456]), lo que indica que es eficaz a concentraciones bajas. Igualmente, D3 describe compuestos con la capacidad de modular la actividad del CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), es decir, estos compuestos afectan la actividad de esta proteína, que es clave en el tratamiento de la fibrosis quística (pág. 334, [00336]). Por lo tanto, la persona versada en la materia, considerando que estos compuestos presentan la misma actividad en el tratamiento de la fibrosis quística, tendría la capacidad de sintetizar un macrociclo similar al de la presente invención, teniendo en cuenta que la formación del macrociclo es posible debido a la complementariedad estructural y química de los grupos funcionales involucrados, lo que facilita la formación del macrociclo entre los sustituyentes mencionados.

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 a las formas cristalinas. 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 diespiro(2.0.2.1)heptano y especificar compuestos cristalinos sugerido en D3, en el compuesto de D4, junto con variaciones rutinarias de la técnica, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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).

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.

Asimismo, 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 D4 y D3 (D4: pág. 548, [00553] – D3: pág. 30, [0097] a [0099]), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

Además, 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]).

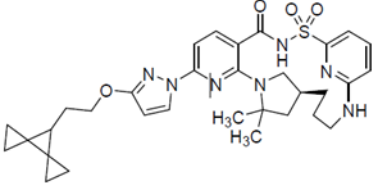
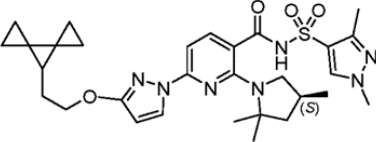
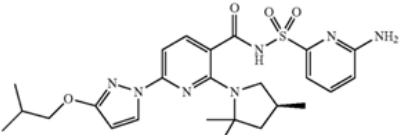
De igual manera, D3 describe que las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional, que puede ser un modulador de CFTR. En algunas realizaciones, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un corrector de CFTR. En algunas realizaciones, al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

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.

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 29 (NC2022/0002634 de 24 de septiembre de 2024) 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:

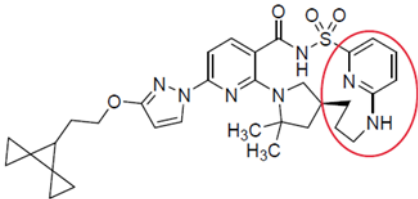
Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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  Compuesto 1620 Pág. 988, [1928]
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	-

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

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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 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 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 13C;
- 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";

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

*- 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). (...)*”

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 claridad.

El solicitante argumenta que: “(...) 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. (...)”

Esta Oficina aclara que, no es correcto que las reivindicaciones dependientes incluyan más señales de DRXP que la reivindicación independiente, especialmente en el caso de un material cristalino. Cada forma cristalina tiene un espectro único de difracción de rayos X que se caracteriza por un conjunto específico de picos. Por lo tanto, la reivindicación independiente debería contener todas las señales esenciales que identifican de manera inequívoca la forma cristalina en cuestión. La inclusión de un mayor número de señales en las reivindicaciones dependientes sugiere que la reivindicación independiente es insuficiente para definir adecuadamente el polimorfo, lo que contradice el principio de que las reivindicaciones independientes deben ser claras y concisas por sí solas. Ahora bien, el solicitante afirma que los tres picos de DRXP presentados en la reivindicación independiente 1 son suficientes para distinguir la forma reclamada de otras. Sin embargo, esta Oficina discrepa con tal afirmación, toda vez que, por ejemplo, la Forma B también presenta los mismos picos reclamados, es decir, 5.9 ± 0.2 (que corresponde a 6.1), 16.2 y 22.8 (pág. 157, tabla 11 de la descripción). Por lo tanto, la identificación mediante solo tres picos específicos no permite una diferenciación inequívoca de la Forma D reclamada. En consecuencia, es fundamental que la reivindicación independiente abarque todas las características necesarias para una identificación precisa y clara del material cristalino, garantizando así una protección adecuada y conforme a los requisitos de patentabilidad.

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

El solicitante continua y argumenta que: *“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 ¹³C, nuevamente me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, ya que la señal de RMNss ¹³C 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 ¹³C, sino que incluye las características mencionadas en las reivindicaciones de la cual depende. Por lo tanto, solicito respetuosamente que la objeción relacionada sea retirada.”

Primero, aunque el solicitante afirma que la señal de RMNss ¹³C es clara y suficiente para identificar la Forma D del hidrato de sal de calcio, esta afirmación no se sostiene al considerar que la identificación de un material cristalino requiere un espectro completo y bien definido. La caracterización de una forma cristalina no puede depender de una única señal, ya que esto no proporciona la certeza necesaria para distinguirla inequívocamente de otras formas, especialmente en un contexto donde se conocen múltiples polimorfos que pueden compartir características similares. Por ejemplo, la Forma A también presenta un pico a 130,2 ppm (pág. 149, tabla 4 de la descripción). Esto pone de manifiesto que la misma señal puede ser compartida por diferentes formas. Así entonces, la ausencia de un espectro consolidado limita una correcta caracterización.

En segundo lugar, el hecho de que la Reivindicación 11 dependa de las Reivindicaciones 1 a 10 no implica que la singular señal de RMNss ¹³C sea suficiente por sí sola. La dependencia de reivindicaciones anteriores no exime a la Reivindicación 11 de la responsabilidad de ser clara y completa en su propia formulación. La interacción de diferentes técnicas analíticas es relevante, pero no debe ser utilizada como justificación para la falta de especificidad en la identificación de la forma cristalina en cuestión. Por consiguiente, la objeción se mantiene, ya que es esencial que la reivindicación incluya un conjunto claro y específico de señales que garantice la identificación precisa e inequívoca del Compuesto I en la Forma D, asegurando así una protección adecuada conforme a los requisitos de patentabilidad.

El solicitante argumenta que: *“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.”*

Se aclara que las reivindicaciones dependientes deben añadir valor específico a la reivindicación independiente. Como se ha mencionado a lo largo del presente Oficio,

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

varias de estas reivindicaciones incluyen información que debería estar contemplada en la reivindicación independiente. Por otro lado, las reivindicaciones 2 a 8 y 12 a 18 combinan y repiten señales que ya se han mencionado anteriormente, lo cual no solo resulta redundante, sino que también diluye la claridad del objeto que se busca proteger. La esencia de la patentabilidad radica en la claridad y en la capacidad de las reivindicaciones para definir el objeto de manera precisa. Por lo tanto, esta Oficina sostiene que el capítulo reivindicatorio carece de concisión, ya que los elementos esenciales de la invención, que deberían formar parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. En consecuencia, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Respuesta respecto a la descripción.

El solicitante argumenta que:

“(…) 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 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. (...)”

Esta Oficina concuerda con la posición del solicitante en 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, en relación con el ítem (c), es fundamental que la descripción divulgue el problema técnico que enfrentan las formas existentes en el estado de la técnica, así como la solución que brinda el polimorfo que es objeto de la solicitud. Esta solución debe estar respaldada por evidencia que demuestre que, efectivamente, el problema ha sido resuelto. En la presente solicitud, no se evidencia cómo la Forma D reivindicada resuelve el problema técnico planteado.

Por otro lado, se aclara que la descripción no presenta evidencia del desarrollo de una composición como la reclamada en las reivindicaciones 25 a 28. En consecuencia, si una persona medianamente versada buscara reproducir la invención, tendría que realizar una cantidad excesiva e injustificada de ensayos de prueba y error, por lo tanto, la materia tal

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

y como se reclama pretende abarcar todas las soluciones posibles, lo cual constituye una generalización injustificada del verdadero alcance de la invención.

El solicitante argumenta que: *“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. (...)”

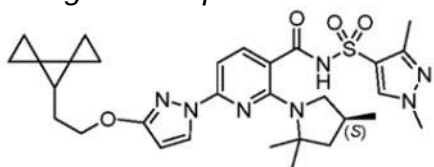
Una vez más, se sostiene que la descripción de la solicitud aborda de manera clara el proceso de obtención de la Forma D del hidrato de una sal de calcio, así como su correspondiente caracterización. Sin embargo, se aclara que no se presenta evidencia del desarrollo de una composición como la reclamada en las reivindicaciones 25 a 28.

Respuesta respecto a nivel inventivo.

El solicitante argumenta que:

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

(...)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.

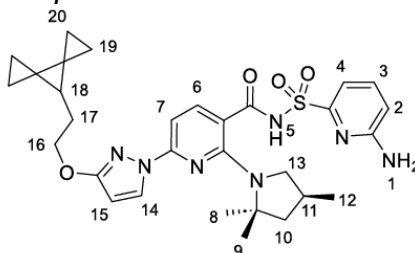
C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

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

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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:



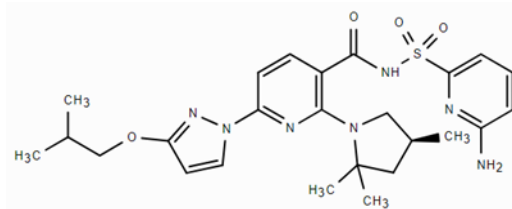
Además, el número de posibles macrociclos que podrían formarse en estas posiciones es mucho mayor todavía. Explorar cada uno de estos posibles macrociclos está lejos de ser una experimentación “rutinaria”.

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.

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.”

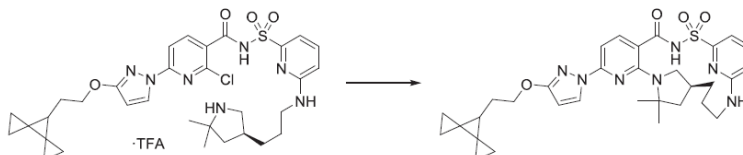
Tras considerar los argumentos del solicitante, esta Oficina determina que el documento más cercano a la invención es el documento D4, mientras que D3 se establece como el documento complementario, ya que sugiere la inclusión de un sustituyente diespiro(2.0.2.1)heptano y especifica que los compuestos moduladores de CFTR pueden obtenerse como cristales. Se señala que D4 se considera el documento más cercano a la invención porque describe un compuesto modulador de CFTR con la siguiente estructura:



Por otro lado, es importante señalar que dentro del proceso de síntesis del compuesto de interés se encuentra la siguiente etapa (pág. 144, etapa 3 de la descripción):

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634



En este contexto, el anillo piridina con el grupo sulfonilo presenta como sustituciones un grupo amino o un grupo tal que permita la formación de un macrociclo con el segundo anillo de piridina. Así, D4 se establece como el documento más cercano a la invención, toda vez que, la markush de D4 menciona que el anillo B (sulfopiridina) puede estar

sustituido por $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ (pág. 90, [0455]). 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. En consecuencia, considerando que tanto D4 como D3 describen compuestos con la misma actividad, es decir, actividad moduladora del CFTR, esta Oficina considera que D4 y D3 son completamente pertinentes para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Continúa el solicitante y expone:

“D. Deducir el problema técnico a solucionar.

(...) 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.

(...) 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.”

Esta Oficina aclara que, tras considerar los argumentos del solicitante bajo el radicado NC2022/0002634 de 24 de septiembre de 2024, se establece a D3 como el documento complementario, ya que sugiere la inclusión de un sustituyente diespiro(2.0.2.1)heptano y especifica que los compuestos con actividad moduladora de CFTR **pueden obtenerse como cristales**. Estas sugerencias motivan a una persona versada en la materia a

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

plantearse el cribado de los polimorfos del compuesto en cuestión. Por lo tanto, D3 complementa a D4 y permite derivar de manera obvia la presente invención.

Por otro lado, esta Oficina señala que el problema técnico de la invención no consiste únicamente en proporcionar compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR. Tal como se divulga en la descripción este problema se relaciona con:

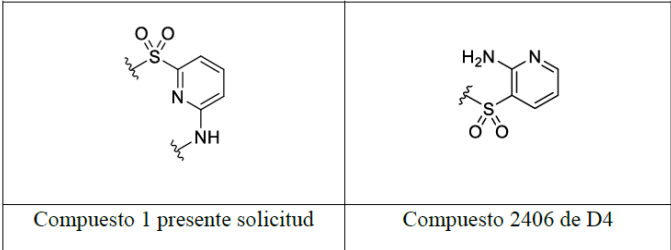
“(…) Las formas cristalinas son de interés en la industria farmacéutica, donde el control de la(s) forma(s) cristalina(s) del principio activo puede ser conveniente o incluso necesario. Los procesos reproducibles para producir un compuesto con una forma cristalina particular de alta pureza pueden ser convenientes para los compuestos destinados a ser usados en productos farmacéuticos, ya que diferentes formas cristalinas pueden poseer propiedades diferentes. Por ejemplo, las diferentes formas cristalinas pueden poseer propiedades químicas, físicas y/o farmacéuticas diferentes. En algunas modalidades, una o más formas cristalinas descritas en la presente descripción pueden presentar un mayor nivel de pureza, estabilidad química y/o estabilidad física en comparación con las formas producidas en el documento WO 2019/161078. Determinadas formas cristalinas (por ejemplo, forma libre cristalina, sal cristalina, solvato de sal cristalina y formas de hidrato de sal cristalina del Compuesto I (denominadas colectivamente como “formas cristalinas”)) pueden presentar una menor higroscopicidad que las formas producidas en el documento WO 2019/161078. Por tanto, las formas cristalinas de esta descripción pueden proporcionar ventajas durante la fabricación, el almacenamiento y la manipulación de sustancias farmacéuticas sobre las formas amorfas producidas en el documento WO 2019/161078. (…)” (pág. 3 y 4 de la descripción).

Se aclara, que el Compuesto I se divulga en la publicación PCT WO 2019/161078, y las formas cristalinas de dicho compuesto son de interés, ya que un compuesto con una forma cristalina particular puede ser conveniente para su uso en productos farmacéuticos debido a sus propiedades fisicoquímicas diferentes (pág. 3 y 4 de la descripción). Así, a diferencia de la opinión del solicitante, la obtención de formas cristalinas como alternativas para la preparación de formulaciones mejoradas también es un objetivo de la invención. Ante esto, esta Oficina reitera que no se han presentado resultados que evidencien que dicho problema técnico ha sido resuelto, y se insiste en que no se evidencia un efecto técnico diferente al ya conocido en las anterioridades mencionadas.

El solicitante argumenta que:

“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:



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

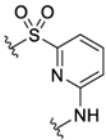
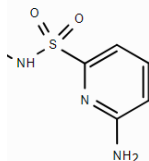


Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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. (...)”

Esta Oficina resalta que D4 se considera como el documento más cercano a la invención. A diferencia de la opinión del solicitante D4 si proporciona un compuesto similar a de la presente solicitud. Por lo tanto, D4 es totalmente pertinente para la evaluación del nivel inventivo.

	
Compuesto 1 de la presente solicitud	Compuesto 1620 de D4

El solicitante manifiesta que:
“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).
(...)

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.”

Esta Oficina reitera que la obtención de la Forma D del hidrato de una sal de calcio del compuesto I, utilizando varios procedimientos de cristalización con diferentes sistemas de solventes, no es inventiva debido a la alta probabilidad de obtener la forma reivindicada. Este Despacho no desconoce los métodos empleados para cristalizar la Forma D, ni considera que estos métodos sean sencillos de ejecutar. Sin embargo, este tipo de técnicas pueden ser consideradas "rutinarias" para un experto en la materia. Como menciona el solicitante, en la presente invención se realizan ensayos de cristalización con distintos sistemas de solventes, lo que resulta en una serie de polimorfos. Si bien esto implica una cantidad significativa de ensayos, no representa una actividad inventiva, dado que es obvio que la cristalización genera productos con mayor



Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

cristalinidad y potencialmente diferentes polimorfos. Lo que debe hacer una persona versada en la técnica es llevar a cabo una serie de ensayos para determinar qué solvente puede producir distintas formas cristalinas. Además, la sugerencia de D3, que indica que se pueden prever diferentes formas cristalinas de compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR, se esperaría con una expectativa alta de éxito la obtención de la forma reclamada. No obstante, este tipo de ensayos de prueba y error no confieren un nivel inventivo ni un efecto técnico.

El solicitante expone que: “

“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.”

Esta Oficina aclara que el documento citado no ha sido utilizado para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud. Sin embargo, según la divulgación de la descripción, el Compuesto I se menciona en la publicación PCT WO2019/161078, y las formas cristalinas de dicho compuesto son de interés, ya que un compuesto con una forma cristalina particular puede ser conveniente para su uso en productos farmacéuticos debido a sus propiedades fisicoquímicas diferentes (pág. 3 y 4 de la descripción). Por lo tanto, es fundamental reiterar la necesidad de proporcionar evidencia concluyente que demuestre que la Forma D resuelve el problema técnico planteado en la solicitud.

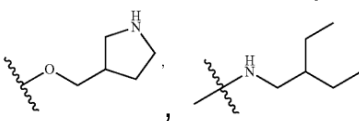
El solicitante argumenta: “(...) Es decir, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de D3 y D4 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Lo anterior 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. (...)”

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

Esta Oficina aclara que el análisis de nivel inventivo no se realiza evaluando las enseñanzas de los documentos de manera independiente, sino que es la combinación de las enseñanzas de D4 y D3 las que llevan a hacer obvia la materia reclamada. Bajo este contexto, D4 se presenta como el documento más cercano a la solicitud ya que enseña la síntesis del Compuesto 1620, donde, el átomo de azufre puede estar conectado a un anillo piridina que a su vez puede estar sustituido por una amina u otro grupo adicional (Pág. 426, [4540]). Las características distintivas entre la invención y D4 consisten en incluir un sustituyente diespiro(2.0.2.1)heptano y un enlace etileno para formar un macrociclo y en especificar que el compuesto es 100% cristalino. Sin embargo, la inclusión de un sustituyente diespiro(2.0.2.1)heptano y especificar compuestos cristalinos, ya está divulgado en D3 (pág. 285, compuesto 56 - Rev. 72, 74). Ahora bien, aunque D4 y D3 son silenciosos en el momento de establecer un macrociclo se aclara que la markush de D2 se menciona que el anillo B (sulfopiridina) puede estar sustituido

por $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$  (pág. 90, [0455]). Además, D4 describe de manera específica que sus compuestos actúan como moduladores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. En particular, el compuesto 1620 presenta una concentración efectiva (CE30) menor a 3 μM (“+++”) (pág. 1392, [2456]), lo que demuestra su alta eficacia a concentraciones bajas. Por su parte, D3 también menciona compuestos que modulan la actividad del CFTR, una proteína clave en el tratamiento de la fibrosis quística, lo que subraya la relevancia de estos compuestos en la misma área terapéutica (pág. 334, [00336]). 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.

Adicionalmente, se aclara que en la presente invención no se encuentra ningún ensayo, argumento o ejemplo que demuestre una mejora en la Forma D reclamada que sustente un nivel inventivo. Se insiste en que la Forma D presenta la misma actividad farmacológica que los compuestos descritos en los documentos D4 y D3, lo que indica que el compuesto es una alternativa sin un efecto sorprendente. Además, el solicitante identifica diferentes polimorfos de un compuesto ya conocido en el estado de la técnica (PCT WO 2019/161078). Por lo tanto, la mera provisión de un cribado de polimorfos no confiere un nivel inventivo a la presente solicitud. En consecuencia, no existe mérito para reconocer un nivel inventivo en esta solicitud.

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

Oficio N° **19586** de **7 de noviembre de 2024**

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

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 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.



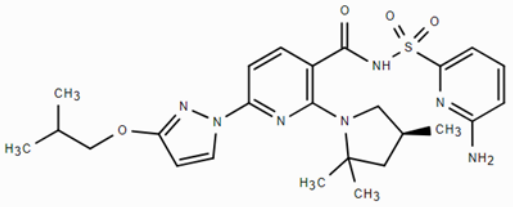
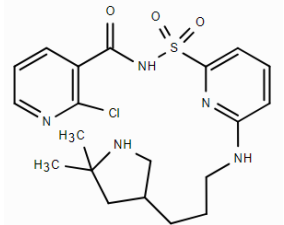
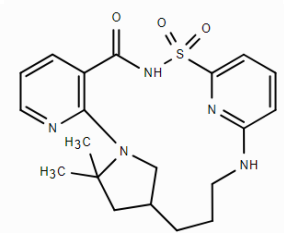
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0002634		1°		2°		3°	X	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,P
	NC2019/0015090	17/01/2020	-	-	A,P

Oficio N° 19586 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002634

SIPI	NC2020/0001743	18/02/2020	-	-	A,P
	NC2021/0007447	14/11/2018	-	-	A,P
	NC2020/0011261	30/09/2020 15/02/2018	-	-	A,P
	NC2022/0002637	21/06/2022	-	-	A,P
	NC2022/0002749	21/06/2022	-	-	A,P
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
ORIGIN	US2017196862	13/07/2017	-	-	A
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					
(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: (05/11/2024)					