

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. 19586**  
**NOTIFICADO EL 8 DE NOVIEMBRE DE 2024**  
**(TERCER 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 de prórroga 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 24 de septiembre de 2024 junto con la respuesta al tercer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizaron los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 7 y 11 a 17;

- la nueva Reivindicación 1 ahora reclama el alcance antes reclamado en la Reivindicación 8;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 3 y 4 a 15, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 8 a 10 y 18 a 29 respectivamente;
- se modifican las nuevas Reivindicaciones 2 (antigua 9) y 5 (antigua 19) eliminando las figuras que corresponden al difractograma de rayos X de polvo y al espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$ . En cambio, se incluyeron para las mismas reivindicaciones los datos tabulados que hacen referencia a la caracterización mencionada en cada una de las mismas. Adicionalmente, se cambia la expresión “*sustancialmente similar a:*” por la expresión “*con uno o más picos en:*”;
- se modifica la Reivindicación 10 (antigua 24) especificando “*en la Forma D del hidrato de una sal de calcio*”, lo cual encuentra soporte en la página 4 del Capítulo Descriptivo;
- se ajustan la numeración y las dependencias de manera acorde.

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. Por el contrario, estas corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada originalmente.

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

- Los elementos esenciales de la invención están distribuidos en reivindicaciones diferentes a la reivindicación independiente. El Despacho sugiere la reformulación de la Reivindicación 1 para incluir todas las características esenciales de la invención;
- la Reivindicación 1 no es clara ya que las formas cristalinas descritas allí están definidas por 3 picos de XDRP, sin mencionar una técnica analítica complementaria adicional como espectroscopía Raman, IR, espectroscopia RMN  $\text{C}^{13}$ , TGA, DTA o DSC;
- las Reivindicaciones 2 (antigua 9) y 5 (antigua 19) no son claras ya que contienen las figuras 13 y 14 respectivamente, sin embargo, las reivindicaciones no pueden incluir figuras;
- las Reivindicaciones a 11 a 18 antiguas no son concisas debido a que el compuesto cristalino descrito es definido por un único pico en el espectro RMNss  $\text{C}^{13}$ ;

- las Reivindicaciones 12 a 18 antiguas no son concisas ya que contienen una repetición innecesaria de las mismas características estructurales;
- la Reivindicación 10 (antigua 24) no es clara ya que define la composición reivindicada sólo por la presencia del compuesto I en la Forma D hidratada de una sal de calcio;
- las Reivindicaciones 11 a 14 (antiguas 25 a 28) carecen de soporte ya que el Capítulo Descriptivo no contiene una composición que incluya 1 a 3 compuestos moduladores de la CFTR adicionales;
- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso ya que contiene un gran número de reivindicaciones independientes que reivindican las mismas características estructurales.

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención 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 Reivindicaciones 1 a 7 y 11 a 17, con lo cual considero completamente superadas las objeciones relacionadas con estas reivindicaciones.

ii) Adicionalmente, de nuevo con el propósito de facilitar el trámite de la solicitud y sin que ello represente una aceptación de la interpretación del Despacho, la Reivindicación 1 se limitó drásticamente y ahora reclama el alcance de la antigua Reivindicación 8. Por otra parte, en aras de la claridad, se sustituyó la expresión “*sustancialmente similar a:*” por la expresión “*con uno o más picos en:*” en las Reivindicaciones 9 y 19 y se sustituyeron las figuras por datos tabulados con una descripción significativa de picos de interés. Por otro lado, se modificó la Reivindicación 24 incluyendo la expresión “*en la Forma D del hidrato de una sal de calcio*”.

No obstante, y sin perjuicio de las drásticas limitaciones realizadas, en cuanto a la objeción relacionada con la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 1, me permito reiterar que ahora en la Reivindicación 1 se definen las señales del difractograma de Rayos X de polvo característicos para la forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I. De tal manera me permito señalar que la Reivindicación 1 reporta picos más que suficientes para caracterizar de forma clara e inequívoca la forma D del hidrato de sal de calcio del compuesto I, diferenciándola de otros hidratos de sales de calcio del compuesto I.

De otra parte, es relevante indicar que el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente están dirigidos a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas con los conocimientos generales comunes del campo técnico de la invención (en este caso en el campo de la química), y que están en capacidad de llevar a cabo experimentación de rutina. Por lo tanto, en cuanto al supuesto solapamiento de señales de las formas A y B del compuesto I con la forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I, alegada por el Despacho, es necesario mencionar que, como cualquier persona medianamente versada en la materia entendería, **las formas A y B son formas libres del compuesto I** y por tanto son químicamente diferentes a la forma D del hidrato de sal de calcio del Compuesto I y en consecuencia, dicha persona medianamente versada en la materia sólo requeriría de técnicas experimentales ampliamente conocidas en la técnica, como el análisis elemental para diferenciar formas libres de formas de sales. Es más, en este punto vale la pena señalar que el Despacho incluso no ha proporcionado alguna razón técnica de por qué los picos reivindicados particularmente 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.

Adicionalmente, me permito reiterar, tal como lo hice en mi respuesta al segundo 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 polimorfos<sup>1</sup>, 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 polimorfo<sup>2</sup>. Sin embargo, en estos lineamientos no se especifica explícitamente la necesidad de emplear más de una técnica analítica y tampoco se establece un determinado número de señales o intensidades relativas para caracterizar una forma cristalina de tal naturaleza. En consecuencia, el Solicitante no está bajo ninguna obligación legal de incluir dos técnicas analíticas en la reivindicación independiente, pues este requerimiento limitaría de manera excesiva e injustificada la protección del concepto inventivo a la que el inventor tiene derecho.

---

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

<sup>2</sup> Manual Andino de Patentes. OMPI, Comunidad Andina de Naciones, 2022. Sección 3.1.2.4.

De hecho, las características incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto forman parte del concepto inventivo desarrollado por los inventores, al cual tienen justo derecho sin importar su amplitud, siempre y cuando cumpla con los requisitos de unidad de invención y no exista arte previo que afecte su patentabilidad, tal como se reiterará más adelante. De este modo, las características técnicas esenciales, es decir, los picos del difractograma de Rayos X de polvo reclamados son suficientes para que una persona medianamente versada en la materia pueda comprender claramente el alcance y los límites de protección pretendidos, los cuales corresponden a una generalización razonable de los ejemplos del Capítulo Descriptivo y están comprendidos dentro del concepto inventivo desarrollado por el inventor.

iv) En relación con la objeción sobre la Reivindicación 10 (antigua 24) por una supuesta falta de claridad, me permito resaltar que el MAP claramente menciona que las composiciones generales que involucran compuestos novedosos e inventivos pueden ser reclamadas en las reivindicaciones y no requieren ser definidas por sus excipientes. En este punto es relevante reiterar que las reivindicaciones solo deben incluir las características esenciales que efectivamente hacen novedoso e inventivo al producto reclamado, lo cual ocurre en el presente caso, ya que lo que hace novedosa e inventiva a la composición de la Reivindicación 10, es que comprende el Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio y no los excipientes adicionales. 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.

v) De manera similar, en lo que tiene que ver con la supuesta falta de soporte en el Capítulo Descriptivo de las Reivindicaciones 11 a 14 (antiguas 25 a 28), es necesario recalcar que para el momento de la radicación de la solicitud, ya existían en el estado de la técnica composiciones farmacéuticas de moduladores de CFTR, específicamente de los compuestos II, III, III-d y IV, descritas, por ejemplo en las publicaciones internacionales WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731, WO 2013/130669, WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804, WO 2014/071122, WO 2010/108162, WO 2011/127241 y WO 2014/071122. Adicionalmente, el Ejemplo 37 del Capítulo Descriptivo aporta un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene el hidrato de una sal de calcio

del Compuesto I. Así, basada en la divulgación del Solicitante y el estado de la técnica que involucra composiciones de los compuestos II, III, III-d y IV, una persona medianamente versada en la materia no tendría dificultad para elaborar una composición farmacéutica que comprende una combinación del hidrato de una sal de calcio del compuesto I y los compuestos II, III o III-d y IV o sus sales farmacéuticamente compatibles. Lo anterior encuentra soporte además en el hecho de que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, dichas reivindicaciones únicamente pretenden proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores. En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva, lo cual como ya se explicó se cumple en el presente caso. Además, vale la pena señalar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limitaría injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, y facilitaría que un tercero modifique alguno de estos elementos específicos ilustrados en los ejemplos, 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. Por lo tanto, considero completamente superada la objeción relacionada.

vi) En cuanto a la objeción relacionada con una supuesta falta de concisión, respetuosamente difiero de esta opinión, en primer lugar, porque, como ya se mencionó en la respuesta al segundo examen de fondo, el Despacho no explica ni especifica cuáles reivindicaciones dependientes carecen de concisión o qué objeto supuestamente se repite, imponiendo una carga excesiva al Solicitante y, además, porque las reivindicaciones dependientes están dirigidas a modalidades particulares de la Reivindicación 1, tal como corresponde a este tipo de reivindicaciones. Por lo tanto, a pesar de que tengan alcances complementarios, esto no implica que la materia reclamada es redundante, porque la función de las reivindicaciones dependientes es precisamente reclamar modalidades particulares más limitadas y no existe algún requerimiento que limite el número de posibles reivindicaciones dependientes. En el presente caso, las diferentes reivindicaciones dependientes hacen parte

del concepto inventivo de la presente solicitud y contrario a generar algún tipo de redundancia, limitan la materia que se desea proteger a modalidades particulares de la invención que se encuentran dentro del alcance reclamado en la Reivindicación 1. En ese sentido, solicito respetuosamente que el Despacho retire la objeción correspondiente.

vii) Finalmente, en relación con una supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo, de nuevo, llamo la atención del Despacho sobre las personas a las que está dirigido el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente, las cuales son personas medianamente versadas en la materia y que están al tanto de los conocimientos generales en el estado de la técnica. Así, las divulgaciones existentes que describen composiciones farmacéuticas de moduladores de CFTR, específicamente de los compuestos II, III, III-d y IV, mencionadas anteriormente y la descripción del Ejemplo 37 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, son suficientemente habilitantes como para permitirle a dicha persona medianamente versada en la materia comprender el problema técnico, la solución propuesta y reproducir la composición farmacéutica que comprende una combinación del hidrato de una sal de calcio del compuesto I y los compuestos II, III o III-d y IV o sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como la que se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

De otra parte, ante la insistencia del Despacho, me permito reiterar 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**”<sup>3</sup>. (subrayado y énfasis fuera del texto)

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 particular, el ítem (c) señala que la invención debe ser descrita en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución

---

<sup>3</sup> Ibidem. Sección 3.1.2.

aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior. Con base en lo anterior, considero completamente superada la objeción relacionada ya que el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente soporte para el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y es totalmente compatible con este.

viii) 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. 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 30 y 28 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 insiste en 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 D4 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga la síntesis del compuesto 1620, donde el átomo de azufre puede ser conectado al anillo piridínico que a su vez puede ser sustituido por una amina.

Según el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto de D4 es que el compuesto reclamado incluye un sustituyente diespiro(2.0.2.1) heptano y un enlace etileno para formar un macrociclo, y que la forma cristalina está caracterizada por un difractograma de rayos X polvo que posee señales en  $6,1 \pm 0,2$  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 las diferencias mencionadas resulten en un efecto técnico diferente de lo divulgado en D4, ya que los compuestos referenciados allí son moduladores de CFTR.

Adicionalmente, el Despacho argumenta que el Capítulo Descriptivo no incluye evidencia técnica o ejemplos que demuestren que el compuesto cristalino reclamado en efecto presente ventajas sobre los compuestos amorfos conocidos y cita la publicación internacional WO2019/161078. En particular, el Despacho considera que el Capítulo Descriptivo no posee información farmacológica o fisicoquímica para ninguna forma diferente a la Forma A del hidrato de una sal de calcio del compuesto I.

En consecuencia, el Despacho define el problema técnico objetivo como: *¿Cómo modificar el compuesto conocido en D4 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?*

Adicionalmente, el Despacho considera que la inclusión de un sustituyente diespiro(2.0.2.1) heptano y la especificación de compuestos cristalinos ya está divulgada en D3, ya que reporta la síntesis de 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]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 menciona que a pesar de que ninguno de los documentos citados se refiera explícitamente a un compuesto macrocíclico como el Compuesto I, esta característica estructural es obviamente derivada de sus enseñanzas, ya que los sustituyentes necesarios para la formación del macrociclo están divulgados en D4. Como tal, una persona medianamente versada en la materia sería capaz de sintetizar un compuesto similar al descrito en la presente solicitud, considerando que la formación de un macrociclo entre los sustituyentes necesarios es probable, con la complementariedad estructural y química de los grupos funcionales involucrados. El Despacho agrega que basada en las enseñanzas de D3, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a producir sales cristalinas de moduladores de CFTR, con una expectativa de obtener una forma sólida alternativa.

En vista de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el sustituyente diespiro(2.0.2.1) heptano y especificar compuestos cristalinos como las enseñanzas presentes en D3 y D4, y después de procedimientos rutinarios conocidos en la técnica, llegar al compuesto cristalino reclamado de una manera obvia.

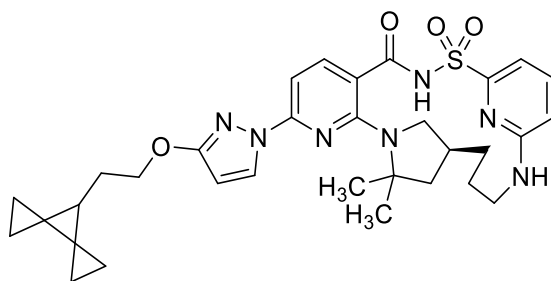
El despacho agrega que las Reivindicaciones 2 a 23 antiguas no comprenden ninguna característica técnica que contribuya a que el compuesto reclamado tenga nivel inventivo.

En segundo lugar, el Despacho sostiene que la composición de la Reivindicación 10 (antigua 24) carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D4, de acuerdo con el análisis previo, y debido a que no tiene un efecto técnico *per se*. El Despacho indica que en particular, D3 divulga composiciones farmacéuticas que abarcan un compuesto modulador de CFTR adicional. Consecuentemente, el Despacho indica que las Reivindicaciones 11 a 14 (antiguas 25 a 28), tampoco comprenden ninguna característica técnica que haga a la composición reclamada inventiva, y como tal, también carece de nivel inventivo.

ii) El Despacho considera que D3 es el arte previo más cercano al método reclamado en la Reivindicación 15 (antigua 29), ya que divulga la síntesis del Compuesto 56 y la producción de la forma A cristalina del Compuesto 1, que involucra la agitación de una solución o suspensión del Compuesto 1 en un sistema de solventes a una temperatura en un rango entre 50°C a 85°C.

Según el Despacho, la diferencia entre el método reclamado y el divulgado en D3 yace en el compuesto cristalino resultante, que exhibe las características estructurales previamente mencionadas. Por tanto, basado en una lógica similar a la detallada arriba, una persona medianamente versada en la materia sería capaz obviamente de llegar al método para la producción de la forma cristalina del Compuesto I combinando las enseñanzas de D3 y D4.

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



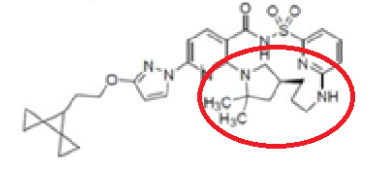
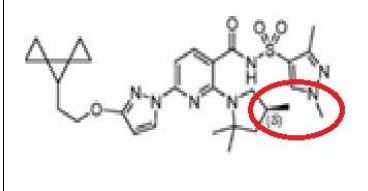
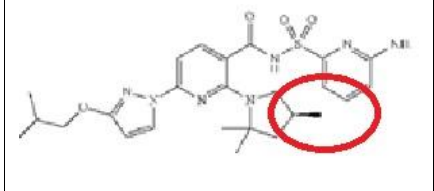
(Compuesto I)

en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6,1 \pm 0,2$  grados dos theta,  $15,5 \pm 0,2$  grados dos theta,  $16,2 \pm 0,2$  grados dos theta,  $19,7 \pm 0,2$  grados dos theta,  $22,8 \pm 0,2$  grados dos theta y  $27,6 \pm 0,2$  grados dos theta.

Por su parte, la nueva Reivindicación 15 (antigua Reivindicación 29) 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, respetuosamente difiero del análisis de nivel inventivo realizado por el Despacho, en el cual insiste en citar los mismos documentos a pesar de los claros argumentos presentados en respuesta al segundo examen de fondo. Así, a pesar de la posición del Despacho que pretende desestimar las diferencias y efectos técnicos antes ya explicados, prolongando el trámite de manera innecesaria, me permito presentar la información relevante que comprueba, una vez más, la existencia de nivel inventivo en la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto:

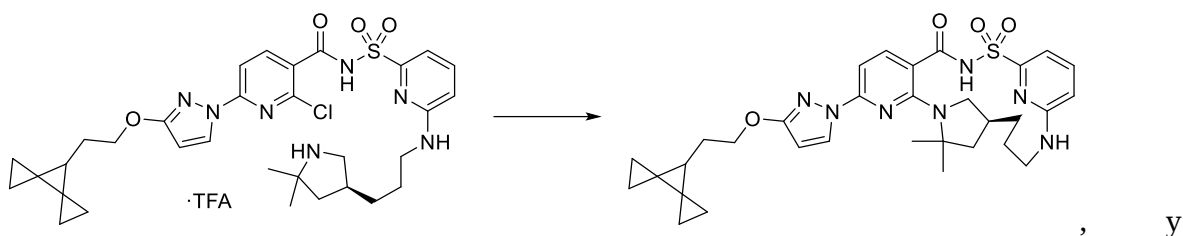
A. En primer lugar, el Despacho insiste en argumentar que una persona medianamente versada en la materia habría considerado combinar las características del compuesto 56 de D3, y el compuesto 1620 de D4 y llegaría así de manera obvia al Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, tal como se reclama en la presente solicitud. Las diferencias entre los compuestos mencionados se pueden observar en la tabla a continuación:

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| Compuesto I reclamado                                                               | Compuesto 56 de D3                                                                  | Compuesto 1620 de D4                                                                 |

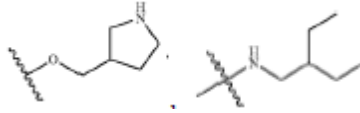
Más aun, el Despacho argumenta que no existe un efecto técnico asociado con la combinación del sustituyente 2-aminopiridina del compuesto 1620 de D4 y el di-espiroheptilo del compuesto 56 de D3 y la formación de un macrociclo. Incluso, el Despacho agrega que “la formación del macrociclo entre los sustituyentes mencionados es probable debido a la complementariedad estructural y química de los grupos funcionales involucrados”. Adicionalmente, menciona que una persona medianamente versada en la materia habría estado motivada para obtener las formas cristalinas reclamadas y concluye que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D3 y D4.

B. El Solicitante difiere del análisis anterior realizado por el Despacho, al menos por las mismas razones ya explicadas en la respuesta anterior, que, ante la posición del Despacho, traigo nuevamente a este escrito. Particularmente, el Solicitante destaca que D4 ni D3 u otro documento de arte previo en el presente campo técnico proporciona alguna motivación para que una persona medianamente versada en la materia preparara **moduladores de CFTR macrocíclicos**. Lo anterior, dado que considerando el **número de posibles macrociclos** que se podrían formar a partir de los compuestos de D4 y D3, en combinación con la **drástica modificación de la estructura molecular que conlleva la macrociclación**, una persona medianamente versada en la materia no habría podido derivar **directamente y sin ambigüedades única y particularmente el Compuesto I aquí reclamado**.

Al respecto, el Despacho cita el paso de macrociclación ilustrado en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud:



sostiene que el anillo B que corresponde al 2-aminopiridina del compuesto 1620 de D4, puede

sustituirse por  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ , . Con base en lo anterior, el Despacho llega erróneamente a la conclusión de que una persona medianamente versada en la materia **habría tenido la habilidad de sintetizar un macrociclo similar al de la presente invención**.

Sin embargo, hasta este punto sigue siendo poco claro y en cambio muy confuso, en ausencia de una indicación clara por parte del Despacho, cómo es que el Despacho considera que la divulgación de los sustituyentes mencionados en D4 haría que el Compuesto I **macrocíclico** fuera obvio para una persona medianamente versada en la materia, o cómo siquiera estos sustituyentes **se relacionarían específicamente con el Compuesto I aquí reclamado**. Lo que resulta *obvio* es que el seleccionar tales sustituyentes **resultaría en compuestos que son diametralmente diferentes del Compuesto I**. Ninguno de los compuestos o los sustituyentes de D4 **habría llevado directamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener moduladores de CFTR macrocíclicos**. De hecho, el Despacho a esta altura no ha proporcionado fundamentos para explicar por qué una persona medianamente versada en la materia habría estado motivada para preparar moduladores de CFTR macrocíclicos con base en las enseñanzas de D4 y D3, **con alguna expectativa razonable de obtener moduladores de**

CFTR eficaces, particularmente considerando que **la macrociclación imparte un cambio drástico en la estructura molecular**. Es más, aún en el caso hipotético en que dicha persona medianamente versada en la materia hubiera “tenido la habilidad” de sintetizar un macrociclo similar al de la presente invención, lo que el Solicitante no concede, esto no haría que el Compuesto I fuera obvio.

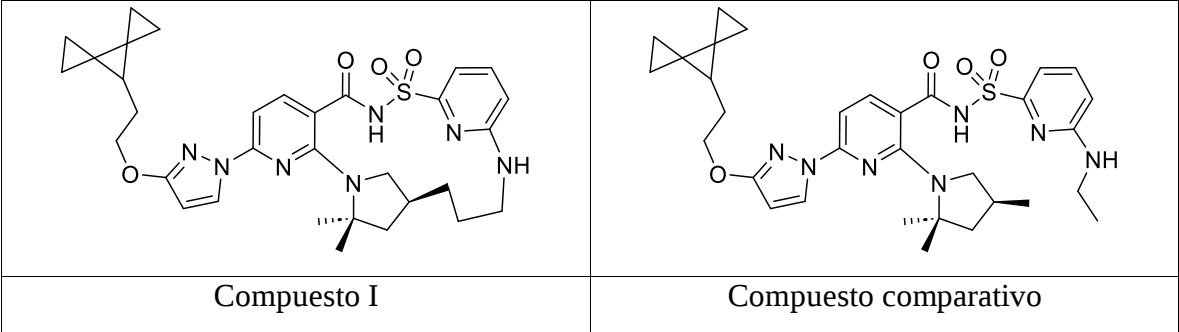
Lo anterior es especialmente relevante en el presente caso, ya que, de acuerdo con el conocimiento y la comprensión actuales en el campo técnico, no es posible predecir ninguna forma cristalina. Aunque la comunidad científica ha logrado avances notables en la comprensión de las formas cristalinas, aún 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 compuesto 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.

Lo anterior, está completamente en línea con el hecho de que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar (como insiste en afirmar el Despacho en el presente caso), incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar un estándar de “*posibilidad de alcanzar*”, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia **podría haber desarrollado el compuesto aquí reclamado** (tal como lo argumenta el Despacho a lo largo de todo su análisis), sino en si dicha persona **lo habría hecho** guiada por las enseñanzas del arte previo.

C. Ahora bien, en relación con la supuesta ausencia de efectos técnicos alegada por el Despacho, es relevante insistir en que, como se demuestra en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, **la macrociclación confiere una mejora inesperada en la actividad de modulación de CFTR**, lo cual se ha demostrado a partir de un aumento en la potencia del Compuesto I **comparándolo con compuestos del arte previo**, como el Compuesto 1620 de D4.

Para demostrar el efecto directo de la macrociclación, los inventores prepararon el Compuesto I y un compuesto comparativo **no ciclado** descritos a continuación:



El Compuesto I y el compuesto comparativo **son estructuralmente idénticos salvo por el hecho de que el Compuesto I contiene un enlace adicional entre el grupo 4-metilo de la pirrolidina y el sustituyente etilo de la 2-aminopiridina**. Sorpresivamente, esta macrociclación demostró aumentar la potencia 10 veces, en comparación con el compuesto equivalente no macrocíclico, lo que se determinó usando el ensayo HBE como se describe en las páginas 232 y 233 del Capítulo Descriptivo, donde se ilustra que el Compuesto I aumenta el transporte de cloruro cuando se analiza solo y en combinación con el Compuesto II y/o el Compuesto III en células HBE derivadas de 3 donantes homocigóticos F508del y 5 donantes F508del/MF. Además, el Compuesto I, como parte de una combinación triple con tezacaftor e ivacaftor, mostró un **82% de aumento en la eficacia en la modulación de CFTR** comparada con la combinación de ivacaftor, tezacaftor y el **compuesto 368 de D4** (que se enseña en D4 como perteneciente a la más alta categoría reportada de actividad CFTR).

De esta manera, el problema técnico que se ha resuelto con la preparación de la forma cristalina del Compuesto I macrocíclico modulador de CFTR es el aporte de moduladores CFTR **mejorados**. En concordancia con lo anterior, el Compuesto I provee una mejoría inesperada sobre el arte previo haciendo que el Compuesto I posea nivel inventivo.

De otra parte, se ha demostrado que **la forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I** aporta efectos mejorados inesperados en relación **con otros hidratos de calcio**

de las formas cristalinas del Compuesto I. Por ejemplo, la página 170 del Capítulo Descriptivo divulga que la forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I es la forma más estable de hidrato de sales de calcio bajo ciertas condiciones, como en mezclas de etanol y agua. Por ello, incluso si una persona medianamente versada en la materia hubiese considerado el Compuesto I, que no es factible por lo descrito previamente, **esta no hubiera tenido una expectativa razonable de éxito en llegar a estas propiedades mejoradas al preparar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I.**

Lo anterior encuentra soporte en el hecho de que, como una persona medianamente versada en la materia sabría, **no es posible predecir los efectos que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes moléculas, incluso pequeñas diferencias, sobre la actividad biológica.** De hecho, en el campo de la farmacia química, se sabe que existe un alto grado de imprevisibilidad, es decir, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, desde un cambio en la configuración tridimensional de la molécula hasta las interacciones moleculares de la diana biológica con la molécula específica. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia **no habría encontrado motivación directa y puntual de desarrollar los compuestos actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D4, solo o en combinación con D3, haciendo que los mismos no resulten obvios.**

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 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 previo**<sup>4</sup>. En el presente caso, ni la forma cristalina enunciada en la Reivindicación 1, ni el proceso para su elaboración se derivan de manera obvia del estado de la técnica, ni sus efectos técnicos podrían ser predichos con base en los documentos citados y, por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

En adición a lo anterior, y sin perjuicio de los efectos técnicos ya demostrados de la forma cristalina reclamada, es válido resaltar que el análisis del nivel inventivo no se debe basar **únicamente en si el invento es “mejor” o “mejorado”** en relación con el arte previo, sino en si éste **se habría podido derivar directamente del mismo**, lo cual como se ha explicado anteriormente, no sucede en el presente caso. De hecho, tal requerimiento es contrario al

---

<sup>4</sup> Manual Andino de Patentes. 2022, *op. cit.*, sección 10.8.1

estándar de nivel inventivo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486, el cual es que la invención “no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica” (subrayado añadido), **no que sea mejor o mejorada.**

Así, el estándar previsto para el nivel inventivo (que la invención no sea directa y evidentemente derivable del arte previo) se cumple completamente en el presente caso puesto que, como se ha demostrado, la persona medianamente versada en la materia no habría podido obtener la invención de manera obvia a partir del arte previo citado, ni tampoco podría tener una expectativa razonable sobre sus efectos técnicos asociados.

iv) En conclusión, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reviste nivel inventivo por sobre el arte previo citado al menos porque (a) la persona medianamente versada en la materia **no habría tenido ninguna motivación o guía para producir el Compuesto I**, (b) la **macrociclación** que resulta en el Compuesto I **ofrece una mejora inesperada** en la potencia y eficacia en la modulación de CFT, y (c) **la forma D del hidrato de una sal de calcio** actualmente reclamada provee **mejoras inesperadas** en las propiedades **sobre otras formas de hidratos de sales de calcio del Compuesto I.**

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*. Por todo lo anterior, considero que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con el estándar del Artículo 18 de la Decisión 486.

5. Finalmente, me permito destacar que el privilegio de patente ha sido otorgado 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. Adicionalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, 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.