

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

Señores
AMGEN INC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMA I ANHIDRA CRISTALINA DEL ATROPISÓMERO M DEL COMPUESTO 6-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-1-(4-METIL-2-(2-PROPANIL)-3-PIRIDINIL)-4-((2S)-2-METIL-4-(2-PROPENOIL)-1-PIPERAZINIL)PIRIDO [2,3-d]PIRIMIDIN-2(1H)-ONA COMO INHIBIDOR SELECTIVO DE KRAS G12C”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/033831.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 20 de mayo de 2020.

PRIORIDAD: 21 de mayo de 2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/851,044.

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:

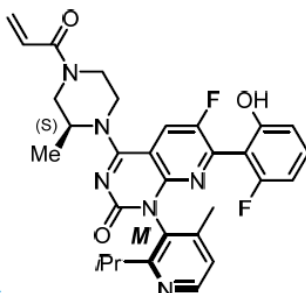
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 12 de febrero de 2025 bajo el número NC2021/0017366, 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 nuevos polimorfos de un fármaco inhibidor selectivo de KRAS G12C útil para el tratamiento del cáncer, que presenten beneficios en términos de formulación, fabricación y eficacia terapéutica.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea la Forma I Anhidra Cristalina del atropisómero M del compuesto 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1)



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 12 de febrero de 2025.

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

4. De la solicitud de patente

4.1. 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. NC2021/0017366 12 de febrero de 2025 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta Oficina acepta el siguiente título: "FORMA I ANHIDRA CRISTALINA DEL ATROPISÓMERO M DEL COMPUESTO 6-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-1-(4-METIL-2-(2-PROPANIL)-3-PIRIDINIL)-4-((2S)-2-METIL-4-(2-PROPENOIL)-1-PIPERAZINIL)PIRIDO [2,3-d]PIRIMIDIN-2(1H)-ONA COMO INHIBIDOR SELECTIVO DE KRAS G12C".

4.2. 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 alcance de la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes corresponde específicamente a la Forma I anhidra cristalina del atropisómero M del compuesto (1). Por lo tanto, se sugiere especificar que se trata de la Forma I para definir con mayor claridad y precisión el material a proteger.

La reivindicación 1 define el compuesto como una forma cristalina específica, pero luego establece tres características alternativas (a, b o c) para su definición. Esta estructura genera ambigüedad, ya que no permite identificar claramente el alcance de la protección solicitada. Considerando que se trata de un único material: la Forma I anhidra cristalina del atropisómero M del compuesto (1), se sugiere eliminar el término opcional "o" y, en su lugar, redactar la reivindicación de manera que incluya todas las características de forma acumulativa.

La reivindicación 1 emplea la expresión: "...usando una longitud de...", la cual se podría entender como un uso. Se recuerda que los usos no son patentables. Se sugiere eliminar la expresión y hacer las correcciones pertinentes.

Las reivindicaciones 1, 2, 4-5, 7 a 9 emplean el término: "*al menos*", el cual es impreciso, y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 2 repite el mismo material ya definido en la reivindicación independiente 1, lo mismo ocurre con las reivindicaciones 7 y 11. Se recuerda que el memorial reivindicatorio debe ser claro y conciso, evitando redundancias. En este caso, en lugar de aportar una característica particular, estas reivindicaciones solo reiteran información. Se sugiere eliminarlas.

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

Las reivindicaciones 3 a 7 aunque están definidas correctamente, se consideran redundantes ya que protegen esencialmente la misma materia. Esto resulta en una falta de concisión en el capítulo. Se sugiere consolidar estas reivindicaciones para evitar la redundancia y mejorar la claridad y concisión del pliego reivindicatorio. Lo mismo sucede con las reivindicaciones 8 a 10.

Las reivindicaciones 16 a 20 no se encuentran enteramente sustentadas en el capítulo descriptivo, pues en este no se evidencia una composición que incluya un excipiente farmacéuticamente aceptable, con todas las posibles combinaciones que abarca la definición. Se aclara que, de acuerdo con la descripción, no se evidencia ninguna composición. 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.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente, el literal (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 contexto, la descripción no presenta evidencia del desarrollo de una composición que incluya el compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, considerando todas las posibilidades definidas en las reivindicaciones 16 a 20. Se aclara que, de acuerdo con la descripción, no existe ejemplificaciones de una composición. En consecuencia, si una persona versada en la materia intentara 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.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de mayo 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:

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2018334454	“KRAS G12C INHIBITORS AND METHODS OF USING THE SAME”	22 de noviembre de 2018
D3	US2018362529	“SOLID FORMS OF (1S,4S)-4-(2-(((3S,4R)-3-FLUOROTETRAHYDRO-2H-PYRAN-4-YL)AMINO)-8-((2,4,6-TRICHLOROPHENYL)AMINO)-9H-PURIN-9-YL)-1-METHYLCYCLOHEXANE-1-CARBOXAMIDE AND METHODS OF THEIR USE	20 de diciembre de 2018

D1¹ divulga inhibidores de KRAS G12C, su composición y métodos de uso. Estos inhibidores son útiles para tratar diversos trastornos, incluidos el cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón (resumen).

D3² divulga formulaciones, formas sólidas y métodos de uso relacionados con (1s,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-8-((2,4,6-triclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)-1-metilciclohexano-1-carboxamida (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 (NC2021/0017366 12 de febrero de 2025) refiere a: “Un compuesto, en donde el compuesto es una forma cristalina del (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un compuesto	Un compuesto	Un compuesto
Forma cristalina del atropisómero M del 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	Un sólido 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	Formas B cristalina anhidra Compuesto inhibidores de KRAS G12C
Caracterizado por	Pág. 55, [0227] y pág. 210-211, [0584] a [0591]	Pág. 16, [0298], pág. 79, [0858] – Tabla 47
a) Patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta medido a una longitud de onda de 1.54 Å	-	Caracterización por DRXP Termogravimetría (TGA) Calorimetría diferencial de barrido (DSC) Pág. 16-17, [0300] a [0303]

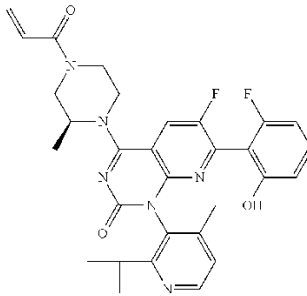
¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/062620997/publication/US2018334454A1?q=US2018334454A1>
² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/059960229/publication/US2018362529A1?q=US2018362529A1>



Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga la preparación del compuesto 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Además, divulga un estereoisómero del mismo, un atropisómero, así como una sal farmacéuticamente aceptable, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero (pág. 55, [0227] y Ejemplo 41, pág. 210-211, [0584] a [0591]).



La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar que el compuesto 1 se presenta en forma cristalina y determinar su patrón de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta medido a una longitud de onda de 1.54 Å.

No hay evidencia de que el especificar una forma cristalina del compuesto 1 y determinar su patrón de rayos X, proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que compuestos inhibidores de KRAS G12C, útiles para tratar diversos trastornos, incluidos el cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón ya había sido previsto en dicho documento (pág. 1, [0002]). Es importante aclarar que, la descripción de la solicitud no se presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que demuestren que la Forma I cristalina del compuesto 1, presenta un efecto sorprendente en comparación con la forma amorfa conocida en el estado de la técnica, o que dicho efecto no se hubiese podido anticipar bajo el conocimiento previo del estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, la obtención de formas cristalinas con propiedades físicas adecuadas para su empleo en formulaciones farmacéuticas y terapéuticas, como estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución (pág. 14, [0275]), ya está divulgada en D3, que describe el compuesto de fórmula (1), que inhibe potentemente la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares de cáncer, incluyendo cáncer gástrico mutante beta-catenina/mutante KRAS (G12C) (pág. 79, [0858] – Tabla 47). D3 enseña formas sólidas del compuesto (1S,4S)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-8-((2,4,6-triclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)-1-metilciclohexano-1-carboxamida. Entre los diversos polimorfos, destaca la Forma B, que corresponde a la forma cristalina anhidra del compuesto 1 (pág. 16, [0298]). Esta forma sólida se caracterizó mediante DRXP, termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), y se reporta como sustancialmente pura (pág. 16-17, [0300] a [0303]). Por lo tanto, basándose en este conocimiento sobre la obtención de formas sólidas de compuestos inhibidores de KRAS, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto 1, ya conocido en D1, con la plena expectativa de éxito

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

en cuanto a obtener una forma sólida alternativa con diferentes propiedades fisicoquímicas. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 1 también se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre el polimorfismo revelados en D3 en el compuesto conocido en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Es importante resaltar que los cambios en las propiedades fisicoquímicas entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto farmacéutico son ampliamente conocidas en el estado de la técnica. Las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica juegan un papel crucial en la variación de las propiedades fisicoquímicas, tales como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpía, presión de vapor, estabilidad, hábito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, y entre otras. Estas variaciones en las propiedades de las fases cristalinas tienen un impacto directo en el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Un aspecto primordial después de establecer el alcance de las posibles formas polimórficas es definir los límites de estabilidad de dichas formas y entender cómo pueden interconvertirse. Es crucial determinar, al menos, cuál forma cristalina es la más estable, ya que esta selección sería fundamental para continuar con el desarrollo del compuesto farmacéutico. Este proceso es esencial para garantizar tanto la eficacia como la seguridad del medicamento, asegurando su óptima calidad y disponibilidad para el tratamiento médico (pág. 1-4).³

Adicionalmente, D3 enseña que las técnicas para caracterizar formas cristalinas y sólidos amorfos incluyen, análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X de monocristal, espectroscopia vibracional, por ejemplo, espectroscopia infrarroja (IR) y Raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de estado sólido y solución, microscopía óptica, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (PSA), análisis de área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución (pág. 7, [0237]).

En consecuencia, las reivindicaciones dependientes 2 a 15 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.

Adicionalmente, D1 menciona que los compuestos de la invención pueden estar en una formulación farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos y un excipiente farmacéuticamente aceptable (pág. 57, [0243])

Por su parte, D3 describe una composición que comprende el compuesto de fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable, como un diluyente, excipiente o vehículo compatible con los demás ingredientes de la formulación y no causar perjuicio al receptor (pág. 8, [0245]). El medicamento puede administrarse a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas,

³ Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

microcápsulas, tabletas, gránulos, polvos, trociscos, píldoras, supositorios, entre otros (pág. 45, [0619]).

En consecuencia, la composición reclamada en la reivindicación 16 tampoco tiene nivel inventivo porque, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable., se puede derivar de manera obvia bajo las anterioridades D1 y D3 (D1: pág. 57, [0243] – D3: pág. 8, [0245] - pág. 45, [0619]), y porque no hay evidencia del efecto otorgado por la composición reclamada.

Las reivindicaciones dependientes 17 a 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 16, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2018334454A1	1 a 20	Nivel inventivo
D3	US2018362529A1	1 a 20	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a modificaciones al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que:

“En respuesta a las observaciones del examinador, presento junto a este memorial un capítulo reivindicatorio modificado que consta de veinte (20) reivindicaciones, el cual reemplaza al documento presentado el 26 de julio de 2024. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:

1.1.1 Reclamar específicamente la forma cristalina del atropisómero M del compuesto 1.

1.1.2 Indicar los parámetros fisicoquímicos que caracterizan al compuesto 1. Dichas características encuentran soporte en las antiguas reivindicaciones 6, 12 y 16.

1.2 Se modificó la reivindicación 16 (ahora reivindicación 12) con el fin de aclarar el método de caracterización usado.

1.3 Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 17 a 20 dirigidas a formas de administración del compuesto de la reivindicación 1. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 16 – 18 de la descripción.

1.4 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2 a 4 y 19 a 58. Además, considerando las modificaciones previas, se modificó la numeración de las reivindicaciones y sus dependencias.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas en la descripción, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.”

Se aclara que, tras analizar las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

Argumentos respecto a claridad

El solicitante argumenta que:

“3.1 (...) El examinador ha planteado una objeción a la reivindicación 1, por carecer de claridad ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos (...)

Atendiendo a las objeciones de la Oficina, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 para incluir la caracterización del compuesto reclamado mediante los ángulos de difracción de rayos X en polvo, las señales de RMN en estado sólido de ^{13}C y las señales de RMN en estado sólido de ^{19}F .

3.2 (...) A fin de superar la objeción, se han modificado antiguas reivindicaciones 5 a 9 (ahora 2 a 6) para eliminar la expresión relativa a un uso. La reivindicación 4 fue eliminada.

3.3 (...) El solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del examinador ya que los picos de la reivindicación 5 (actualmente 3, la anterior reivindicación 4 fue eliminada) permite efectivamente identificar la estructura cristalina y sus características. Concretamente, la notación indica que los picos primarios del compuesto deben aparecer en una posición específica (por ejemplo, 9,0, 12,0, 12,6, y 19,0 grados en 2 theta, como se describe en la reivindicación 5), con una variación permitida de $\pm 0,2$ grados. Este rango es estándar en el análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) debido a factores potenciales como diferencias de instrumentación, preparación de la muestra o ligeras variaciones en la estructura cristalina del material.

3.4. (...) A fin de superar la objeción, el solicitante elimina los términos “aproximadamente” y “sustancialmente” de las reivindicaciones 10-17 (ahora 7 a 10 y 12 a 14). En el caso del término “al menos”, el solicitante desea aclarar que este término se usa para nombrar el número mínimo de elementos que deben elegirse de una lista finita enunciada en las reivindicaciones. En consecuencia, el solicitante considera que el uso del término “al menos” en las nuevas reivindicaciones propuestas no es impreciso.

3.6 (...) Atendiendo a las observaciones y como ya se indicó previamente, la nueva reivindicación 1 incluye la información del compuesto reclamado. (...)”

Esta Oficina aclara que, si bien la reivindicación 1 incluye otros métodos de caracterización, como las señales de RMN en estado sólido de ^{13}C y ^{19}F , el empleo del término “o” en la redacción hace que dicha caracterización sea opcional. Esto implica que el polimorfo podría corresponder a cualquiera de las tres opciones mencionadas. Sin embargo, se destaca que la caracterización mediante RMN no permite distinguir inequívocamente un polimorfo de otro, por lo que es necesario incluir todas las técnicas de caracterización que, en conjunto, definan adecuadamente al polimorfo.

Por otro lado, en la reivindicación 1 se mantiene la expresión “...usando una longitud de...”, en contraposición a lo señalado por el solicitante. Asimismo, aunque las reivindicaciones 2 a 6, así como las reivindicaciones 7 a 10, están correctamente definidas, combinan los mismos valores de picos de difracción con ligeras variaciones, como el número de señales. Estas modificaciones no alteran la esencia del polimorfo reivindicado, por lo que dichas reivindicaciones se consideran redundantes, ya que protegen esencialmente la misma materia.

Finalmente, el término “al menos” sigue presente en el memorial reivindicatorio. Aunque el solicitante argumenta que dicho término se emplea para indicar el número mínimo de elementos que deben seleccionarse de una lista finita enunciada en las reivindicaciones, esta interpretación no es correcta porque dicho término implica que la caracterización del polimorfo no está estrictamente delimitada a un conjunto específico de picos de difracción, sino que permite una selección variable dentro de la lista enunciada. Esto

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

genera ambigüedad en la definición del polimorfo, ya que diferentes combinaciones de picos pueden corresponder a distintas formas cristalinas. En consecuencia, la reivindicación carece de una delimitación precisa y no define inequívocamente el objeto de protección. En consecuencia se mantienen dichas objeciones tal como se detalla en el numeral 4.2 del presente Oficio.

Continúa el solicitante y manifiesta:

“3.5 (...) El solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del examinador ya que los ejemplos proporcionados en el capítulo descriptivo pretenden demostrar el desarrollo de la invención sin limitar su alcance. En ese sentido no es coherente exigir que cada característica, compuesto y composición de los ejemplos se pruebe individualmente para corroborar que la invención abarca todos los elementos divulgados en la descripción. Adicionalmente, el solicitante desea indicar que, considerando las modificaciones realizadas a las reivindicaciones 1-17 (ahora 1-15), la reivindicación dependiente 18 (ahora 16) está sustentada por el capítulo descriptivo. Finalmente, la adición de las nuevas reivindicaciones dependientes 17 a 20, que están dirigidas a una composición farmacéutica de administración oral, limitan significativamente las combinaciones posibles de la composición reclamada.”

Esta Oficina aclara que, si bien se reconoce que los ejemplos proporcionados en la memoria descriptiva tienen como propósito ilustrar la invención sin necesariamente limitar su alcance, también es fundamental que la descripción ofrezca suficiente sustento técnico para respaldar la generalidad de las reivindicaciones. No es suficiente la mera mención de la materia en la memoria descriptiva, es imprescindible una descripción técnica completa y suficiente que respalde la invención en toda su amplitud. En este caso, no se evidencia el desarrollo detallado de una composición que permita sustentar de manera adecuada lo reivindicado en las reivindicaciones 16 a 20. Dado que la composición no es una razonable generalización de la información proporcionada en la descripción, se mantiene la objeción por falta de sustento técnico.

Argumentos respecto a descripción

El solicitante argumenta que:

“(...) El solicitante sostiene respetuosamente que la objeción sobre la descripción debe retirarse, considerando las modificaciones realizadas en la reivindicación independiente 1. Respecto a las composiciones, se señala que una persona versada en la materia puede seleccionar el excipiente necesario con base en sus conocimientos y las enseñanzas de la descripción.”

Esta Oficina aclara que, si bien no se exige que cada característica, compuesto o composición sea probada de manera individual, el contenido de la solicitud debe permitir a un experto en la materia reconocer que la invención efectivamente se extiende a todas las variantes reivindicadas. En este caso, no se presenta evidencia suficiente que respalde el desarrollo de la composición reivindicada. Como consecuencia, una persona versada en la materia que intentara replicar la invención se vería obligada a realizar un número excesivo e injustificado de ensayos de prueba y error, lo que implicaría una carga experimental injustificada. Por lo tanto, se mantiene la objeción por insuficiencia en la descripción, ya que la solicitud no proporciona información técnica suficiente para que un experto en la materia pueda reproducir la composición de las reivindicaciones 16 a 20 sin realizar un esfuerzo indebido.

El solicitante manifiesta que:

“Además, el solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del examinador, con respecto a la noción de que la descripción no permite a un experto en la materia obtener

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

el atropisómero M del Compuesto 1, que se utilizó en los Ejemplos. En ese sentido, el solicitante llama la atención del examinador sobre el artículo de Canon et al. (<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1694-1>), mencionado en la descripción (pág. 6, línea 16), ya que la información suplementaria de dicho artículo describe la síntesis del M-atropisómero del Compuesto 1 (AMG 510) (https://staticcontent.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41586-019-1694-1/MediaObjects/41586_2019_1694_MOESM1_ESM.pdf) (anexo 1). (...)

Esta Oficina asiste razón al solicitante en cuanto a que, en la página 6, línea 16 de la descripción de la solicitud, se menciona el artículo donde se describe la síntesis del M-atropisómero del Compuesto 1. En consecuencia, la objeción por falta de suficiencia en la descripción respecto a la obtención del M-atropisómero se considera superada.

Argumentos respecto a unidad de invención

El solicitante argumenta que:

“(...) Como se indicó anteriormente, las reivindicaciones han sido modificadas para limitar la solicitud al primer grupo inventivo identificado por el examinador (Forma I anhidra cristalina del Atropisómero M del compuesto 1) (Reivindicaciones 3 a 18, Parcialmente 1, 2 y 58). De este modo, se supera la objeción a la unidad de invención.”

Esta Oficina aclara que, dado que se limitó las reivindicaciones al primer grupo inventivo, la objeción por falta de unidad de invención queda superada.

Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante argumenta que:

“(...) Considerando entonces las falencias de los documentos D1 y D2 y un experto en la materia no tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto 1. A pesar de la falta de orientación y la imprevisibilidad de la técnica en cuestión, el solicitante diseñó y llevó a cabo un cribado exhaustivo de polimorfos y sales de AMG 510 (pág. 41, descripción). Se identificaron numerosas formas de sal, anhidrato, hidrato y disolvente.

Ciertos resultados de este cribado se describen en la descripción, pero específicamente, se describen 17 Ejemplos, cada uno de los cuales da como resultado una forma diferente de AMG 510. El solicitante señala que la mayoría de los intentos reportados resultaron en hidratos o solvatos (Ejemplos 5-17 de la descripción). Sólo los Ejemplos 2-4 de la descripción dan lugar a formas anhidras y sin disolventes, de las cuales sólo una se considera que tiene las características más adecuadas para el desarrollo posterior, la Forma I. La Forma I cristalina anhidra de AMG 510 se preparó a partir de la Forma II cristalina anhidra calentando una suspensión de la Forma II en agua a 90 grados Celsius durante 2 horas, seguida de agitación durante la noche a temperatura ambiente (pág. 43, Descripción).

La Forma I de AMG 510 tiene numerosas propiedades favorables sorprendentes e impredecibles, como se detalla en la descripción (págs. 41- 42). La Forma I es el polimorfo termodinámicamente más estable identificado en el proceso de cribado. La Forma I es menos higroscópica que, por ejemplo, las Formas II y III. Además, la Forma I fue física y químicamente estable en estado sólido, sin mostrar degradación en condiciones de estrés durante 14 días, y fue estable en un estudio de compatibilidad de excipientes de 4 semanas.

La forma I también era estable cuando se exponía a la luz ultravioleta y visible. AMG 510, también conocido como sotorasib, ha sido posteriormente aprobado y puesto a disposición de los pacientes, por ejemplo, en EE.UU. como primer tratamiento dirigido para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico



Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

con mutación G12C de KRAS.1 Adicionalmente, AMG 510 (sotorasib) está actualmente aprobado en más de 40 países.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.”

Esta Oficina aclara que, D2 se empleó para realizar el examen de patentabilidad en el Oficio No. 17971 de 3 de octubre de 2024. Tras la modificación del capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2021/0017366 12 de febrero de 2025), y los argumentos del solicitante, para el actual examen de patentabilidad no se emplea dicho documento.

No obstante, se mantiene la objeción de falta de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas combinadas de D1 y D3, dado que ambos documentos pertenecen al mismo campo técnico y divulgan compuestos inhibidores de KRAS. Esta Oficina aclara que la búsqueda de nuevas formas cristalinas mediante cribado de polimorfos es un procedimiento rutinario y ampliamente conocido en la industria farmacéutica para optimizar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto, tales como solubilidad, estabilidad y procesabilidad, tal como se menciona en D3 (pág. 14, [0275]) y en el estado de la técnica ⁽³⁾. De hecho, la propia descripción de la solicitud enfatiza la importancia de ciertos parámetros fisicoquímicos en la selección de una forma anhidra o de sal, como el punto de fusión, el comportamiento térmico, la higroscopicidad y la estabilidad polimórfica (pág. 41, líneas 2 a 6 de la descripción). Esto indica que una persona versada en la materia, a partir del conocimiento general en la técnica, tendría una motivación razonable para realizar un cribado similar con el fin de mejorar la viabilidad farmacéutica del Compuesto 1, ya conocido en D1, y obtener mejores propiedades. En este contexto, la estabilidad observada en la Forma I no constituye un resultado inesperado, sino más bien una confirmación de su estado termodinámico favorable, como sería previsible a partir de un proceso de optimización de polimorfos.

En consecuencia, dado que el cribado de polimorfos es una práctica común en la industria farmacéutica y que la obtención de la Forma I cristalina anhidra resulta de procesos convencionales de conversión polimórfica, la materia reivindicada no cumple con el requisito de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

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.



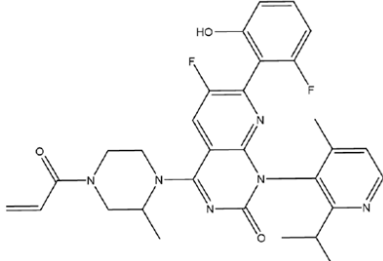
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.	Examen de patentabilidad							
NC2021/0017366	1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.	Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2020/033831	20 de mayo de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación		
21/05/2019				X				
Solicitante								
AMGEN INC								
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 20
Palabras clave utilizadas	 Form Solid, Crytal, Crystalization, polymorph, KRAS, crystalline form. Sotorasib, AMG-510, 2296729-00-3, AMG510, Lumakras, AMG 510, AMG-510 racemate, Kras G12C inhibitor 9, 2252403-56-6, sotorasibum, Kras mutant-targeting AMG 510
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 471/04, A61P 35/00, A61K 31/519
	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	-	-	-	-	-
ISR	WO2019051291	14/03/2019	-	-	A
	US2018334454	22/11/2018	1 a 20	Pág. 1, 55, 57, 210 y 211	Y
	Canon J., <i>Et al</i>	20/10/2019	-	-	A
STNext	WO2018119183	28/06/2018	-	-	A
	WO2020232130	19/11/2020	-	-	A,P
	US2018362529	20/12/2018	1 a 20	Pág. 7, 8, 14, 16, 17, 45, 79	Y
ORBIT	EP2643314	13/07/2016	-	-	A
	WO2018115965	28/06/2018	-	-	A
	US20160340357	24/11/2016	-	-	A
PATBASE	WO2016169030	27/10/2016	-	-	A



Oficio N° 3985 de 25 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

PATBASE	US2018118757	03/05/2018	-	-	A
	WO2016077841	19/05/2016	-	-	A
GOOGLE	Pubchem 137278711	26/01/2019	-	-	Y
GOOGLE SCHOLAR	Brittain, H.G.	2009	-	-	A
ESPACENET	WO2017058805	06/04/2017	-	-	A
	WO2016038590	17/03/2016	-	-	A
Canon Jude., <i>Et al.</i> (2019). The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity", NATURE, vol. 575, No. 7781, 30 October 2019. Pág. 217 - 223, XP036932183, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-019-1694-1. Consultado 01/10/2024.					
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/137278711					
Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430					
(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: (19/03/2025)					

