

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11143 de 16 de julio 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:

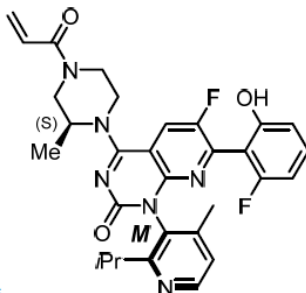
### 1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 24 de junio 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 24 de junio de 2025.

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

#### 4. De la solicitud de patente

##### 4.1. 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,

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.

Las reivindicaciones 2 a 9 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.

Las reivindicaciones 13 a 17 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.

##### 4.2. 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.

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

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:

| 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-METHYLCYCLO HEXANE-1-CARBOXAMIDE AND METHODS OF THEIR USE | 20 de diciembre de 2018 |

D1<sup>1</sup> 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).

D3<sup>2</sup> 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 24 de junio 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:

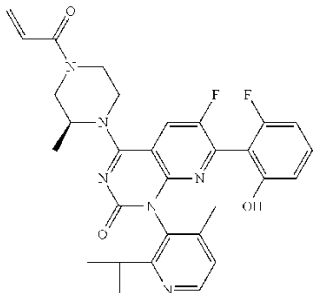
<sup>1</sup> <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/062620997/publication/US2018334454A1?q=US2018334454A1>  
<sup>2</sup> <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/059960229/publication/US2018362529A1?q=US2018362529A1>

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

| 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<br>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 | Forma B cristalina anhidra<br><br>Compuesto inhibidores de KRAS G12C                                                                      |
| Forma I del antropisómero M del Compuesto 1                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                           |
| 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 tres a dieciocho 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<br><br>DRXP<br>Termogravimetría (TGA)<br>Calorimetría diferencial de barrido (DSC)<br><br>Pág. 16-17, [0300] a [0303] |

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 tres a dieciocho 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.



Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

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-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-8-((2,4,6-trichlorophenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-1-methylcyclohexano-1-carboxamide. 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 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).<sup>3</sup>

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

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



Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

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

En consecuencia, la composición reclamada en la reivindicación 13 tampoco tiene nivel inventivo porque, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 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 14 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 13, 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 17                     | Nivel inventivo      |
| D3   | US2018362529A1 | 1 a 17                     | Nivel inventivo      |

## 8. Respuesta a los argumentos del solicitante

### Argumentos respecto a modificaciones al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que:

*“1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de: 1.1.1 Hacer referencia a que el compuesto corresponde a la Forma I del antroipoisómero M del Compuesto 1. Dicha modificación se sustenta en las páginas 37, 43 y Ejemplo 1 de la descripción.*

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

1.1.2 Reemplazar la referencia a que el número de picos del patrón de difracción de polvo de rayos X es “al menos tres” por el rango de “tres a dieciocho” de conformidad con los picos allí reclamados.

1.1.3 Reemplazar el término “usando” por “con” para referirse a que la difracción de polvo de rayos X se realiza con una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

1.1.4 Reemplazar la referencia a que el número de picos del RMN en estado sólido de  $^{13}\text{C}$  es de “al menos tres” por el rango de “tres a treinta y dos” de conformidad con los picos allí reclamados.

1.2 Se eliminaron las reivindicaciones 2, 7, 11. Además se ajustó la numeración del documento.

1.3 Se modificó la antigua reivindicación 4 (nueva reivindicación 3) con el fin de reemplazar la referencia a que el número de picos del patrón de difracción de polvo de rayos X es “al menos cinco” por el rango de “cinco a dieciocho” de conformidad con los picos allí reclamados.

1.4 Se modificó la antigua reivindicación 5 (nueva reivindicación 4) con el fin de reemplazar la referencia a que el número de picos del patrón de difracción de polvo de rayos X es “al menos siete” por el rango de “siete a dieciocho” de conformidad con los picos allí reclamados.

1.5 Se modificó la antigua reivindicación 8 (nueva reivindicación 6) con el fin de reemplazar la referencia a que el número de picos del RMN en estado sólido de  $^{13}\text{C}$  de “al menos cinco” por el rango de “cinco a treinta y dos” de conformidad con los picos allí reclamados.

1.6 Se modificó la antigua reivindicación 9 (nueva reivindicación 7) con el fin de reemplazar la referencia a que el número de picos del RMN en estado sólido de  $^{13}\text{C}$  de “al menos siete” por el rango de “siete a treinta y dos” de conformidad con los picos allí reclamados. (...).

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.

### Argumentos respecto a claridad

El solicitante argumenta que:

“3.1 (...) Con el fin de facilitar la continuación del trámite, el solicitante ha decidido acoger la sugerencia del examinador y ha modificado la redacción de la reivindicación para especificar que el compuesto corresponde a la forma cristalina (Forma I) 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, es decir, la Forma I del atropisómero M del Compuesto 1. En este sentido, se solicita respetuosamente considerar superada la objeción correspondiente.

3.2 (...) El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción planteada. En este sentido, desea aclarar que el alcance de la reivindicación 1 es claro y se encuentra debidamente definido, ya que el compuesto al que hace referencia corresponde específicamente a la Forma I del atropisómero M del Compuesto 1.

Asimismo, se precisa que dicha reivindicación establece tres métodos independientes para caracterizar e identificar la forma reivindicada. Cada uno de los métodos señalados, (a), (b) y (c), es, por sí solo, suficiente para identificar la forma cristalina objeto de protección. Cabe resaltar que los métodos indicados son técnicas reconocidas y ampliamente utilizadas en el campo de la ciencia del polimorfismo, siendo prácticas estándar en la caracterización de formas sólidas (véanse, por ejemplo: Du et al., 2022, y Gil et al., 2019, que se encuentran para facilidad de consulta en los anexos de este memorial).

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

*Dichos métodos representan alternativas válidas de caracterización que no se excluyen entre sí ni introducen ambigüedad respecto a la estructura de la forma protegida. Por el contrario, permiten confirmar con mayor solidez la identidad del compuesto reivindicado. En este contexto, el uso del conector “o” resulta técnicamente adecuado y justificado. Por lo tanto, se solicita respetuosamente que la presente objeción sea retirada.”*

Esta Oficina observa que, si bien la reivindicación 1 incluye diversos métodos de caracterización, como señales de RMN en estado sólido de  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$ , el empleo del término “o” en su redacción implica que dichas caracterizaciones son opcionales y excluyentes entre sí, lo que introduce ambigüedad respecto al alcance de la protección solicitada. Aunque los métodos invocados son efectivamente técnicas estándar en el análisis de formas sólidas, cada una proporciona información distinta y no siempre equivalente. Por ejemplo, el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) describe el empaquetamiento cristalino del sólido, mientras que el análisis térmico diferencial (DSC) permite identificar eventos térmicos característicos, como el punto de fusión o transiciones de fase. En determinados casos, diferentes formas polimórficas pueden presentar coincidencias parciales en una de estas técnicas, pero diferir sustancialmente en otras. Esto implica que la forma cristalina podría no estar inequívocamente definida si se permite su identificación con base en solo uno de los métodos indicados, ya que no todos garantizan, de manera individual, la distinción frente a otras formas sólidas. En consecuencia, esta Oficina considera necesario que la caracterización de la forma reivindicada incluya la combinación de las técnicas propuestas, de manera acumulativa y no alternativa.

*3.3 (...) Con el fin de evitar hacer referencia a materia no patentable, el solicitante ha decidido reemplazar el término “usando” por “con”, de modo que la expresión correspondiente indique que la difracción de rayos X en polvo se lleva a cabo con una longitud de onda de 1.54 Å. En este sentido, se solicita amablemente que la presente objeción sea considerada como superada.*

*3.4. (...) Al respecto, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo, pero con el fin de contribuir al adecuado avance del trámite, se ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio para eliminar el término “al menos”, sustituyéndolo por rangos concretos en relación con la cantidad de picos observados en el espectro de RMN en estado sólido de  $^{13}\text{C}$  y en el patrón de difracción de rayos X en polvo, según corresponda. (...).*

*3.5 (...) El solicitante en este sentido manifiesta respetuosamente su desacuerdo, sin embargo, únicamente con el propósito de agilizar el trámite del presente expediente, el solicitante eliminó las reivindicaciones 2, 7 y 11. Por ende es posible considerar superada la presente objeción.*

*3.6 (...) El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción del examinador, toda vez que las reivindicaciones 3 a 7 y 8 a 10 corresponden a realizaciones preferidas de la invención. Dichas reivindicaciones especifican picos particulares dentro del patrón de difracción de rayos X en polvo y del espectro de RMN en estado sólido de  $^{13}\text{C}$ , los cuales son coherentes con el rango definido en la reivindicación independiente 1.”*

*En consecuencia, estas reivindicaciones no introducen ambigüedad ni redundancia, sino que describen características estructurales particulares del compuesto objeto de protección, que el solicitante desea reivindicar como parte del alcance estructural derivado de la reivindicación 1, de la cual dependen. Por lo anterior, se solicita respetuosamente que se retire la objeción formulada.”*

Esta Oficina aclara que, aunque las reivindicaciones 2 a 9, 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,

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

por lo que dichas reivindicaciones se consideran redundantes, ya que protegen esencialmente la misma materia.

*3.8 (...) Respetuosamente, el solicitante manifiesta su desacuerdo con la objeción formulada por el examinador. Como se indicó previamente, los ejemplos incluidos en la solicitud tienen como objetivo ilustrar el desarrollo de la invención, sin limitar su alcance. Exigir que cada característica, compuesto o composición individual sea evaluado explícitamente para demostrar que forma parte de la invención constituye, a nuestro juicio, una interpretación excesivamente restrictiva e inconsistente con el marco normativo aplicable.*

*(...)*

*Por lo tanto, la solicitud debe interpretarse desde la perspectiva de una persona con conocimientos técnicos en el área. En este caso, un experto en polimorfismo y desarrollo farmacéutico comprendería sin dificultad cómo formular una composición farmacéutica que contenga el compuesto reivindicado como principio activo, basándose tanto en la enseñanza incluida en la solicitud como en sus conocimientos generales.*

*Desde esta óptica, una persona versada en la materia consideraría que la descripción brinda soporte suficiente, ya que no se limita a mencionar superficialmente las composiciones farmacéuticas. Por el contrario, la descripción ofrece una discusión detallada en distintas secciones, como el segundo párrafo de la página 14, las líneas 24 de la página 15 hasta la página 16, así como las realizaciones 13 a 16 en la página 20. Estas secciones evidencian claramente que las composiciones farmacéuticas constituyen una modalidad integral de la invención y están respaldadas por el contenido técnico divulgado. (...)*

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 13 a 17. 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:

*“(...) En este sentido, manifestamos nuestro total desacuerdo con la objeción planteada, ya que, como se expuso en la Sección 2 del presente memorial, la suficiencia del soporte de la descripción debe evaluarse desde la perspectiva de una persona con conocimientos técnicos en el área. En este caso, un experto en polimorfismo y desarrollo farmacéutico comprendería sin dificultad cómo formular una composición farmacéutica que contenga el compuesto reivindicado como principio activo, basándose tanto en las enseñanzas incluidas en la solicitud como en su conocimiento general en el campo, sin requerir ejemplos explícitos para saber cómo estructurar adecuadamente una composición.*

*Desde esta óptica, una persona versada en la materia consideraría que la descripción brinda soporte técnico suficiente, ya que no se limita a mencionar superficialmente las composiciones farmacéuticas, como ha sido evidenciado en las citas aportadas previamente en este documento.*

*(...)*

*De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la*

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

*descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.”*

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 una persona experta en la materia reconocer, de forma clara y verificable, que la invención se extiende efectivamente a todas las variantes reivindicadas. En ese sentido, la afirmación del solicitante respecto a que una persona versada podría formular una composición farmacéutica basándose únicamente en su conocimiento general no exonera del cumplimiento del requisito de suficiencia descriptiva, se recuerda que la descripción deber ser lo suficientemente clara y completa para que la invención pueda ser reproducida sin necesidad de experimentación injustificada.

En el presente caso, la solicitud no proporciona información técnica suficiente sobre las composiciones farmacéuticas reivindicadas (reivindicaciones 16 a 20). En particular, no se describen excipientes, proporciones, formas farmacéuticas, vías de administración ni métodos de preparación, elementos que son necesarios para que un experto pueda llevar a cabo la invención sin recurrir a pruebas extensas de ensayo y error. Por tanto, una persona versada en la materia que intentara replicar la invención enfrentaría una carga experimental indebida, lo que contraviene el principio de suficiencia. En consecuencia, se mantiene la objeción por insuficiencia en la descripción, al no cumplirse con los requisitos técnicos y legales para permitir la reproducción de las composiciones farmacéuticas reivindicadas.

### Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante argumenta que:

*“(…) El solicitante manifiesta su desacuerdo con la objeción del examinador. En primer lugar, el solicitante destaca que la identificación de formas particulares de un compuesto específico, como es el caso de la invención reivindicada, a pesar de lo afirmado por el examinador, ha sido y sigue siendo un proceso altamente impredecible, como lo evidencian diversas referencias científicas (véanse los documentos adjuntos):*

- *Byrn et al. 1995 señalan que: “Las sustancias farmacéuticas sólidas exhiben una amplia y en gran parte impredecible variedad de propiedades en estado sólido.”*
- *Maddox, en Nature (vol. 335, 1988, p. 201), indica que: “A pesar de ciertos avances en el campo, sigue siendo en general imposible predecir la estructura de incluso los sólidos cristalinos más simples a partir del conocimiento de su composición química.”*
- *Bernstein, en su libro “Polymorphism in Molecular Crystals”, menciona que: “Aunque no sorprende que muchos materiales farmacéuticos importantes presenten polimorfismo, cada compuesto representa una nueva situación. Nuestro entendimiento sobre el fenómeno del polimorfismo aún no permite predecir con confianza si un compuesto será polimórfico, cómo obtener nuevos polimorfos, ni cuáles serán sus propiedades.”*
- *Byrn et al., 1994, afirman que “existe muy poca información disponible que permita predecir de forma general la estabilidad de compuestos en estado sólido, y menos aún de sus diferentes formas sólidas o formulaciones.”*
- *Más recientemente, Cruz-Cabeza et al. concluyen que, en teoría, se quisiera mapear computacionalmente el paisaje polimórfico de un compuesto y predecir sus condiciones de cristalización. Sin embargo, en la práctica, los modelos computacionales*

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

*son complejos, las relaciones estructura-propiedad no son fácilmente predecibles, y el diseño racional de procesos de cristalización sigue siendo un reto ingenieril.*

*Adicionalmente, como lo evidencian Byrn et al., muchos factores afectan la formación de formas polimórficas, tales como: composición y polaridad del solvente, concentración o sobresaturación, temperatura (incluyendo el perfil y la tasa de enfriamiento), aditivos, semillas, pH y agitación. Por ende, la combinación de estos factores genera un número prácticamente infinito de posibilidades. Por tanto, descubrir la existencia de una forma cristalina específica y cómo obtenerla implica un esfuerzo significativo y enfrentar obstáculos impredecibles, lo cual no puede considerarse obvio para una persona normalmente versada en la materia.*

*El estado de la técnica respalda la idea de que, aunque ciertas técnicas están disponibles, no existe guía alguna que permita a la persona versada en la materia seleccionar condiciones que conduzcan al descubrimiento de una forma polimórfica específica, y mucho menos de una adecuada para el desarrollo farmacéutico, como es el caso de la forma cristalina específica del atropisómero M del Compuesto 1 reivindicado, y con una expectativa razonable de éxito. Esta conclusión también se ve respaldada por la información contenida en la descripción de la solicitud.”*

Esta Oficina reconoce que la formación de polimorfos puede involucrar fenómenos complejos y multifactoriales. Sin embargo, el mero hecho de que un proceso pueda ser considerado impredecible en términos teóricos no implica automáticamente la existencia de actividad inventiva, teniendo en cuenta que la investigación y desarrollo de ingredientes farmacéuticos activos está orientada precisamente a identificar y caracterizar nuevas formas cristalinas que puedan presentar ventajas desde el punto de vista de la manufactura, estabilidad o biodisponibilidad. Además, no ha presentado evidencia de que la Forma I del atropisómero M reivindicada posea propiedades técnicas sorprendentes respecto de otras formas posibles del mismo compuesto. En consecuencia, se mantiene la objeción por falta de nivel inventivo.

*“A pesar de esta falta de orientación en el arte previo, el solicitante diseñó y ejecutó un exhaustivo estudio de cribado de polimorfos y sales del compuesto AMG 510 (ver último párrafo de la página 41 de la descripción). Se identificaron numerosas formas salinas, anhidras, hidratadas y solvatadas. La solicitud describe específicamente 17 ejemplos que resultan en diferentes formas del atropisómero M del compuesto 1. Cabe destacar que la mayoría de los intentos condujeron a hidratos o solvatos (ejemplos 5 a 17). Solo los ejemplos 2 a 4 condujeron a formas anhidras y libres de solvente, y solo una de ellas —la Forma I— presentó características adecuadas para el desarrollo.*

*Tal como se detalla en la página 42 de la solicitud, la Forma I del atropisómero M del Compuesto 1 presenta propiedades sorprendentes y no previsibles, siendo la forma polimórfica más termodinámicamente estable. También es menos higroscópica que las Formas II y III, estable química y físicamente en estado sólido, resistente a condiciones de estrés durante 14 días, y compatible con excipientes durante al menos 4 semanas. Además, mostró estabilidad frente a luz UV y visible. AMG 510, también conocido como sotorasib, fue aprobado en diversos países, incluyendo EE. UU., como el primer tratamiento dirigido para cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación KRAS G12C.*

*Más aún, la Forma I, tal como se describe y reclama, no fue obtenida por métodos rutinarios, como lo afirma erróneamente el examinador. De acuerdo con el ejemplo 2 de la página 44 de la solicitud, la Forma I anhidra se obtuvo en un proceso de tres pasos: (1) conversión del atropisómero M a forma amorfa; (2) conversión de la forma amorfa en*

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

*la Forma II anhidra; y (3) conversión de la Forma II en la Forma I mediante tratamiento en agua a 90 °C por 2 horas y posterior agitación. Cada paso requirió condiciones específicas y no evidentes.*

*Por tanto, la obtención de la Forma I anhidra y cristalina del compuesto AMG 510 no fue resultado de procedimientos evidentes o rutinarios, sino de una serie de pasos complejos y no predecibles, que permitieron descubrir una forma con propiedades extraordinarias y apta para su desarrollo como un medicamento de primera clase.*

*En consecuencia, se solicita el reconocimiento del nivel inventivo de la invención tal como está definida frente a los documentos D1 y D3, y que la objeción sea retirada."*

En atención a lo anterior, se resalta que el propio solicitante describe haber realizado un cribado sistemático de formas polimórficas y sales utilizando condiciones y procedimientos comunes en el campo del desarrollo farmacéutico. No se ha aportado evidencia de que dicho cribado haya seguido una estrategia novedosa o que haya enfrentado una dificultad técnica específica que no pudiera ser superada mediante conocimientos generales. De hecho, el hecho de que la Forma I haya sido obtenida a través de una secuencia de pasos claramente descritos en la solicitud (incluyendo transformación de formas amorfas y anhidras por suspensión o calentamiento) demuestra que su aislamiento no fue el resultado de un hallazgo inesperado producto del azar, sino más bien de una aplicación sistemática de técnicas estándar en la industria farmacéutica. El uso de agua a 90 °C, suspensión, agitación o recristalización, tal como se describe en los ejemplos, no aporta soluciones no evidentes frente al estado de la técnica (D1 y D3).

Además, la descripción no contiene comparaciones cuantitativas frente al estado de la técnica más cercano ni evidencia técnica que permita concluir que las propiedades observadas superan el rendimiento que una persona versada en la materia esperaría razonablemente de un polimorfo seleccionado entre varios durante un cribado rutinario. Por lo tanto, esta Oficina considera que la identificación de la Forma I del atropisómero M del Compuesto 1, tal como se describe en la solicitud, carece de nivel inventivo.

Se reitera que, 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 <sup>(3)</sup>. 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.

Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

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° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                            |                                |         |    |           |    |                                        |        |   |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------|----|-----------|----|----------------------------------------|--------|---|
| Solicitud No.                                              | Examen de patentabilidad       |         |    |           |    |                                        |        |   |
| NC2021/0017366                                             | 1°                             |         | 2° |           | 3° | X                                      | Revoca |   |
| Solicitud Internacional No.                                | Fecha solicitud internacional: |         |    |           |    |                                        |        |   |
| PCT/US2020/033831                                          | 20 de mayo de 2020             |         |    |           |    |                                        |        |   |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(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                   | BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA<br>4-((S)-4-Acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one,<br>Form Solid, Crytal, Crystalization, polymorph, KRAS, crystalline form.<br>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<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| 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                                             |
| ORIGIN                                                                                                              | WO2016169030                                                          | 27/10/2016                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
| PATBASE                                                                                                             | US2018118757                                                          | 03/05/2018                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2016077841                                                          | 19/05/2016                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
| GOOGLE                                                                                                              | Pubchem 137278711                                                     | 26/01/2019                                      | -                                      | -                                         | Y                                             |



Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |            |   |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|---|---|---|
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |            |   |   |   |
| <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/137278711">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/137278711</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |            |   |   |   |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |            |   |   |   |
| <div><div><p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p><p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p><p>“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.</p><p>“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><p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p></div><div><p>“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.</p><p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p><p>“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.</p></div></div> |                |            |   |   |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: (14/07/2025)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |            |   |   |   |

