

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 9722

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 16 de diciembre de 2021 con el No. NC2021/0017366, por AMGEN INC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS EN ESTADO SÓLIDO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2020/033831 del 20 de mayo de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 950 el 17 de enero de 2022, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 11143 de 16 de julio de 2025, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el No. NC2021/0017366 de 08 de octubre de 2025 respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 6 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

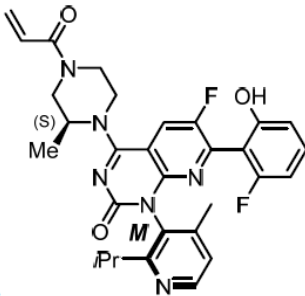
Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 6 incluidas en el radicado bajo el No. NC2021/0017366 de 08 de octubre de 2025, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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).

Ref. Expediente N° NC2021/0017366



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-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).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486).

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

En el presente caso, el producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “*Un compuesto, en donde el compuesto es una forma cristalina del atropisómero M del: (...)*” (Radicado No. NC2021/0017366 de 08 de octubre de 2025).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3 que representan el estado de la técnica:

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>

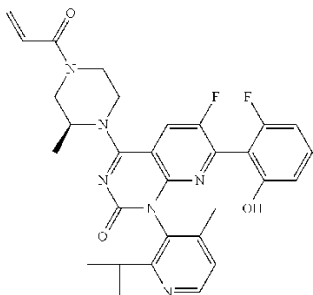


Resolución N° 9722

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 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 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 y (b) RMN en estado sólido de ¹⁹ F con picos a -109 y -120 ppm	-	Caracterización por DRXP Termogravimetría (TGA) Calorimetría diferencial de barrido (DSC) 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 y su RMN en estado sólido de ¹⁹F que comprende picos a -109 y -120 ppm.

No hay evidencia de que el especificar una forma cristalina del compuesto 1 y determinar su patrón de rayos X y RMN ¹⁹F, 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]).



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-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 versado 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).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

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

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

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 6 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a claridad

El solicitante argumenta respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones que:

“El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

3.1 Desde la perspectiva del examinador, la reivindicación 1 presenta ambigüedad al definir el compuesto mediante una forma cristalina específica que incluye tres características alternativas (a, b o c), lo que impide delimitar claramente el alcance de protección. Dado que se trata de un único material, puntualmente la Forma I anhidra cristalina del atropisómero M del compuesto (1), el examinador considera apropiado eliminar la conjunción “o” y reformular la reivindicación con las características de manera acumulativa.

En este sentido el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso el solicitante ha decidido modificar la reivindicación la reivindicación 1 con el fin de eliminar la caracterización (b) y reemplazar la conjunción “o” por “y” como sugirió el examinado. De esa manera la redacción es clara al reclamar la Forma I anhidra cristalina del atropisómero M del compuesto (1), a partir de ambas caracterizaciones a) por patrón de difracción de polvo de rayos X y b) por una RMN en estado sólido de ¹⁹F. En ese sentido amablemente se solicita dar por superada la presente objeción.”

Esta Oficina aclara que, considerando que la reivindicación 1 fue modificada para eliminar la caracterización (b) y reemplazar la conjunción “o” por “y”, las características estructurales identificadas mediante difracción de rayos X y RMN en estado sólido de ¹⁹F caracterizan de forma adecuada al material cristalino de la Forma I anhidra cristalina del atropisómero M del compuesto (1). En consecuencia, el alcance de la reivindicación cumple con el requisito de claridad y concisión. Por lo tanto, se considera que la objeción ha sido superada.

Continúa el solicitante y expone sobre claridad lo siguiente:

3.2. Asimismo, el examinador señala que las reivindicaciones 2 a 9, aunque formalmente correctas, considera que resultan redundantes por proteger esencialmente la misma materia, afectando la concisión del documento. Por ello, el examinador recomienda su consolidación.

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Por lo tanto, desea enfatizar que, en la respuesta anterior, las reivindicaciones modificadas especifican picos particulares dentro del patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD), que es consistente con el rango definido en la reivindicación independiente 1. Esta técnica analítica es ampliamente reconocida en el campo del polimorfismo por proporcionar una caracterización inequívoca de las formas cristalinas. Además, es una práctica común que se puedan reclamar diferentes picos o señales características en reivindicaciones dependientes separadas para reflejar posibles variaciones o resultados preferidos obtenidos de dichos análisis. En este contexto, las reivindicaciones dependientes 2 a 5 reclaman resultados o realizaciones específicas del análisis XRPD.

El solicitante además desea aclarar que, si bien en última instancia la caracterización de las reivindicaciones 2 a 5 se relacionan con el mismo compuesto, definen patrones y parámetros más estrechos que limitan aún más el alcance de la protección. Este enfoque es plenamente coherente con el principio establecido en el Manual Andino de Patentes 2022, sección 4.5.2. en la página 54 donde establece:

*"Las reivindicaciones dependientes pueden referirse a características particulares de un elemento de la reivindicación independiente, indistintamente de si dicho elemento se encuentra en el preámbulo o en la parte característica de la reivindicación independiente".
(Énfasis añadido)*

Por lo tanto, el solicitante tiene derecho a proteger resultados analíticos más específicos o preferidos en reivindicaciones dependientes, sin que esto se considere una ampliación indebida del alcance, se considere que reclames compuestos distintos al de la reivindicación de la cual depende o se considere redundante. Por el contrario, estas reivindicaciones proporcionan una mayor precisión técnica y seguridad jurídica en cuanto a la caracterización del compuesto.

En consecuencia, amablemente se solicita al examinador reconsiderar su opinión y dar por superada la objeción en relación con las reivindicaciones 2 a 5 y antigua reivindicación 9 (nueva reivindicación 6). En relación con las antiguas reivindicaciones 6 a 8, estas ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio, por lo que la objeción respecto a estas se puede considerar superada."

Esta Oficina aclara que, si bien se asiste razón al solicitante en cuanto a la posibilidad de incluir reivindicaciones dependientes que definan resultados o realizaciones específicas del análisis XRPD, se resalta que dichas reivindicaciones podrían considerarse redundantes, toda vez que no incorporan elementos técnicos adicionales que modifiquen o representen una modalidad preferida del alcance de protección definido en la reivindicación principal. No obstante, de acuerdo con los argumentos expuestos por el solicitante, en los cuales se justifica que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 describen resultados analíticos particulares derivados del patrón de difracción de rayos X, esta Oficina considera que tales precisiones son suficientes para subsanar la observación previamente formulada.

El solicitante prosigue y manifiesta lo siguiente:

"3.3 Finalmente, respecto a las reivindicaciones 13 a 17, el examinador observa que no se encuentran completamente sustentadas en la descripción, ya que no se evidencia ninguna composición que incluya un excipiente farmacéuticamente aceptable. Recuerda que la mera mención de la materia no es suficiente y sugiere eliminar estas reivindicaciones por falta de soporte técnico.

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

En este sentido el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso el solicitante ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio con el fin de eliminar las reivindicaciones 13 a 17. De ese modo la objeción puede considerarse superada.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.”

Esta Oficina aclara que, con las modificaciones presentadas por el solicitante, la observación formulada respecto de la falta de sustento de las reivindicaciones 13 a 17 resulta superada, considerando la eliminación de dichas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio. Por consiguiente, las objeciones de claridad trasladadas en el Oficio No. 11143 de 16 de julio de 2025 han sido debidamente subsanadas con la modificación de las reivindicaciones presentada.

Argumentos respecto a la descripción

Sobre la descripción, el solicitante expone lo siguiente:

“El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Objeciones del examinador:

El examinador señala que la descripción no presenta evidencia técnica que respalde el desarrollo de una composición que combine el compuesto de la reivindicación 1 con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como lo definen las reivindicaciones 13 a 17¹.

Aclara además que no se incluyen ejemplificaciones de dicha composición en el documento. Por lo tanto, una persona versada en la materia requeriría realizar una cantidad excesiva e injustificada de ensayos de prueba y error para llevar a cabo la invención, lo que afecta el cumplimiento del requisito de suficiencia descriptiva.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, el solicitante manifiesta su total desacuerdo con la objeción planteada, ya que, como enfatizamos en la respuesta pasada 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.

No obstante, es importante destacar que, como se detalla en la sección 1 de este memorial de respuesta, las reivindicaciones 13 a 17 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio. En consecuencia, el alcance de protección se ha restringido exclusivamente al compuesto.

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

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

Esta Oficina aclara que el capítulo descriptivo no proporciona información técnica que permitiera reproducir una composición farmacéutica que incluyera el compuesto reivindicado junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En tal sentido, una persona normalmente versada en la materia habría requerido realizar una carga injustificada de ensayos de prueba y error para llevar a cabo la invención; por lo tanto, se estableció que, respecto de las reivindicaciones que reclamaban una composición, la descripción no resultaba suficiente.

No obstante, tras la eliminación de las reivindicaciones 13 a 17 del capítulo reivindicatorio, el alcance de protección se limita ahora exclusivamente al compuesto definido en la reivindicación 1, cuya descripción es suficiente en la memoria descriptiva. Por lo anterior, esta Oficina considera que la objeción relacionada con la suficiencia descriptiva se encuentra debidamente superada.

Argumentos respecto a nivel inventivo

Sobre el requisito de nivel inventivo, el solicitante expone lo siguiente:

“El examinador ha indicado que las reivindicaciones 1 a 17 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 (US2018334454A1) y D3 (US2018362529A1).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

*Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.*

El análisis del examinador

Desde la perspectiva del examinador, la reivindicación 1 carece de nivel inventivo. El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano, ya que revela 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]pirimidina-2(1H)-ona, incluidos sus estereoisómeros, atropisómeros y sales farmacéuticamente aceptables (véase D1, p. 55, [0227]; Ejemplo 41, págs. 210-211, [0584]-[0591]).

La única distinción entre la reivindicación 1 y D1 que reconoce el examinador radica en definir el compuesto en forma cristalina y describir su patrón XRPD (de tres a dieciocho picos seleccionados entre 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 2θ a una longitud de onda de 1.54 Å).

Sin embargo, el examinador considera que la solicitud no proporciona evidencia de que la definición de una forma cristalina del compuesto (1) con este patrón XRPD produzca un efecto técnico inesperado en comparación con la forma amorfa ya divulgada en D1. Si bien D1 identifica el compuesto como un inhibidor de KRAS G12C (relevante para el cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón; ver p. 1, [0002]), la presente aplicación

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

carece de pruebas experimentales de que la forma cristalina I reclamada ofrezca una ventaja sorprendente.

En consecuencia, el examinador define el problema técnico objetivo como la forma de proporcionar una forma sólida alternativa del compuesto descrito en D1.

El documento D3 ya describe la preparación de polimorfos cristalinos de inhibidores de KRAS, incluida una forma cristalina anhidra (Forma B), caracterizada por XRPD, TGA y DSC (págs. 16-17, [0298]-[0303]). Por lo tanto, una persona versada en el tema estaría motivada para realizar un cribado polimorfo en el compuesto conocido de D1, con una expectativa razonable de obtener un sólido cristalino. En ausencia de un efecto inesperado, el objeto de la Reivindicación 1 se considera obvio.

El examinador también afirma que las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no introducen características técnicas adicionales capaces de establecer la actividad inventiva y, por lo tanto, también se consideran obvias.

La reivindicación 13, dirigida a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1-12 con un excipiente farmacéuticamente aceptable, es igualmente obvia a la luz de las enseñanzas combinadas de D1 y D3, que revelan tales formulaciones con excipientes adecuados para administración oral, tópica o parenteral (D1, p. 57, [0243]; D3, págs. 8, [0245]; pág. 45, [0619]). La solicitud no aporta ninguna prueba de un efecto sorprendente relacionado con la composición reivindicada. Finalmente, las reivindicaciones dependientes 14-17 tampoco introducen ninguna característica técnica distintiva que imparta actividad inventiva y, por lo tanto, se consideran obvias.

La Oficina además reconoce que la formación de polimorfos puede implicar fenómenos complejos. Sin embargo, la imprevisibilidad por sí sola no confiere inventiva, ya que la investigación y el desarrollo farmacéuticos tienen como objetivo identificar y caracterizar nuevas formas cristalinas con ventajas potenciales en la capacidad de fabricación, la estabilidad o la biodisponibilidad. No se ha aportado ninguna prueba de que la forma I reivindicada del atropisómero M exhiba propiedades técnicas sorprendentes en comparación con otras formas posibles.

El propio solicitante describe la realización de un cribado sistemático de polimorfos y sales utilizando condiciones y procedimientos estándar en el desarrollo farmacéutico. No hay evidencia de una estrategia novedosa o dificultad técnica más allá del conocimiento general. El hecho de que la Forma I se obtuviera a través de pasos claramente descritos (por ejemplo, suspensión, calentamiento, recristalización a 90 ° C) muestra que fue el resultado de la aplicación rutinaria de técnicas conocidas en lugar de un descubrimiento inesperado. La especificación carece de datos comparativos con el estado de la técnica más cercano y no muestra propiedades que excedan lo que una persona experta esperaría razonablemente de un polimorfo seleccionado durante la selección de rutina.

En consecuencia, la identificación de la Forma I carece de actividad inventiva. La objeción se mantiene en vista de D1 y D3, los cuales revelan inhibidores de KRAS y describen el cribado polimorfo como una práctica bien conocida para optimizar las propiedades fisicoquímicas. La propia especificación del solicitante destaca parámetros como el punto de fusión, el comportamiento térmico, la higroscopicidad y la estabilidad polimórfica, lo que confirma que una persona capacitada habría tenido motivación para realizar una detección similar en el Compuesto 1 descrito en D1. La estabilidad observada de la Forma I refleja un estado termodinámico favorable, predecible en el contexto de la optimización de polimorfos.

Resolución N° 9722

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

Por lo tanto, como el Formulario I es el resultado de métodos convencionales de conversión polimórfica y prácticas de selección rutinarias, la materia reivindicada no cumple con el requisito de actividad inventiva.”

Esta Oficina sostiene que el análisis de nivel inventivo no consiste en una comparación entre objetos, sino, tal como lo menciona el solicitante, en determinar si la invención resulta obvia o evidente para una persona normalmente versada en la materia, considerando el conocimiento previo del estado de la técnica. Dicho análisis se realiza mediante el enfoque problema–solución, tal como fue aplicado por esta Oficina.

Bajo este contexto, D1 se considera el estado de la técnica más cercano, 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, D1 revela su estereoisómero, su atropisómero y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero o del atropisómero (pág. 55, [0227]; Ejemplo 41, pág. 210–211, [0584]–[0591]).

La diferencia entre D1 y la presente solicitud radica en que el compuesto (I) se define en forma cristalina y se caracteriza mediante su patrón de difracción de rayos X (XRPD) y su espectro de RMN de ¹⁹F. Sin embargo, la mera obtención de una forma cristalina (polimorfo) de un compuesto conocido no implica per se actividad inventiva, especialmente cuando el estado de la técnica ya enseña procedimientos y motivaciones para obtener formas cristalinas estables de compuestos análogos.

En este sentido, D3 describe la obtención de formas cristalinas con propiedades físicas adecuadas para su uso en formulaciones farmacéuticas y terapéuticas, tales como estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución (pág. 14, [0275]). En particular, D3 enseña un compuesto que actúa como inhibidor de KRAS G12C, con actividad antiproliferativa y proapoptótica en líneas celulares de cáncer gástrico mutante beta-catenina/mutante KRAS (G12C) (pág. 79, [0858]; Tabla 47). Además, D3 reporta diversas formas sólidas, destacando la Forma B, correspondiente a la forma cristalina anhidra del compuesto (I), la cual fue caracterizada mediante DRXP, termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), y descrita como sustancialmente pura (pág. 16–17, [0300]–[0303]).

Estas enseñanzas proporcionan al versado en la materia una motivación técnica clara y una expectativa razonable de éxito para aplicar métodos de cribado polimorfo al compuesto revelado en D1, con el fin de obtener una forma cristalina análoga con propiedades adecuadas para su formulación farmacéutica. Se reitera que la caracterización mediante un patrón XRPD y un espectro de RMN de ¹⁹F no demuestra la existencia de una ventaja técnica inesperada, sino únicamente la identificación estructural de una forma cristalina del mismo compuesto ya conocido. En consecuencia, la obtención de dicha forma sólida se deriva de manera evidente del conocimiento previo, ya que una persona versada en la materia habría estado motivada a realizar dicho cribado basándose en las enseñanzas combinadas de D1 y D3. Por tanto, la definición de la forma cristalina del compuesto (1) constituye una alternativa obvia y carente de nivel inventivo.

El solicitante continúa su argumentación, y manifiesta que:

“(…) En primer lugar, el solicitante respetuosamente desea señalar que el examinador parece malinterpretar la divulgación de D1. Esto teniendo en cuenta que el examinador afirma 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

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

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" (pág. 4 del Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025). El examinador también afirma 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" (pág. 5 del Oficio N° 11143 de 16 de julio de 2025). A partir de estas afirmaciones, el solicitante considera que el examinador podría estar interpretando incorrectamente el documento D1 al asumir que este revela el atroposómero M del compuesto 1 en su forma amorfa. Esta interpretación resulta imprecisa, ya que D1 no divulga de manera explícita ni inherente ninguna forma sólida. Por lo tanto, la afirmación del examinador carece de fundamento técnico.

Por el contrario, el documento D1 describe el compuesto 1 como una mezcla de atropisómeros en el Ejemplo 41 (D1, páginas 210-212, específicamente el Paso 7). Esta mezcla atropoisomérica se puede separar en sus componentes (Ejemplo 41-1 y Ejemplo 41-2) mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 µm, 55% MeOH/CO₂, 120 g/min, 103 bar). (véase en detalle en D1, página 240, Tabla 12 (b)).

Si bien la persona versada en la materia conoce varios métodos para aislar el Ejemplo 41-1 y 41-2 como sólido del solvente utilizado en la separación, no se especifica el paso de eliminar el solvente del Ejemplo 41-1 y 41-2. En otras palabras, la Tabla 12 (b) solo describe los Ejemplos 41-1 y 41-2 como disueltos en un solvente que comprende metanol. En consecuencia, el documento D1 no divulga de manera explícita ni inherente ninguna forma sólida, incluida la actualmente reivindicada."

En atención a lo anterior, se aclara que D1 describe de manera inequívoca el compuesto per se, incluyendo sus formas estereoquímicas y atropisoméricas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables (pág. 55, [0227]; Ejemplo 41, pág. 210–211, [0584]–[0591]). Cabe aclarar que el análisis efectuado por esta Oficina no parte de la premisa de que D1 divulgue explícitamente una forma cristalina del compuesto, sino que precisamente dicha característica se ha considerado como distintiva entre D1 y la presente solicitud.

Sin embargo, D1 sí describe la preparación de una mezcla atropisomérica del compuesto 1, cuya separación en los ejemplos 41-1 y 41-2 (pág. 240, Tabla 12 (b)), demuestra de manera directa la existencia e identificación individual de los atropisómeros. Por consiguiente, la obtención de un atropisómero específico no constituye un desarrollo inventivo, sino una consecuencia inherente y previsible del aislamiento o purificación de una sustancia activa conocida.

En cuanto a la afirmación de que D1 no divulga ninguna forma sólida, esta Oficina discrepa de dicha interpretación. Las condiciones experimentales reportadas en D1, incluyendo los parámetros de cromatografía de fluidos supercríticos, presión, composición del solvente y flujo, permiten inferir que los compuestos fueron obtenidos y caracterizados en estado aislado, lo cual implica la disponibilidad del compuesto en forma sólida. El hecho de que se describan en solución durante el proceso de purificación no invalida su naturaleza sólida final ni impide que un versado en la materia infiera razonablemente que los compuestos fueron efectivamente aislados en dicho estado para su caracterización.

Cabe resaltar que la presente solicitud no reivindica un nuevo compuesto, sino una forma cristalina específica del mismo compuesto divulgado en D1. Por tanto, incluso si se aceptara el argumento del solicitante de que D1 no menciona explícitamente una forma sólida, ello no modifica la conclusión técnica del análisis de nivel inventivo, ya que el cribado polimorfo de un compuesto conocido constituye una actividad rutinaria en el desarrollo farmacéutico. La motivación para llevar a cabo dicho cribado se encuentra claramente sugerida en el documento D3, que enseña la identificación de formas

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

cristalinas anhidras y sus métodos de caracterización (XRPD, TGA, DSC) en inhibidores de KRAS con estructura y función análogas (pág. 14, [0275], pág. 16-17, [0298], [0300] a [0303], pág. 79, [0858] – Tabla 47).

En consecuencia, la combinación de enseñanzas de D1 y D3 proporciona al versado en la materia una motivación técnica razonable para obtener una forma cristalina del compuesto revelado en D1, con la expectativa de mejorar propiedades fisicoquímicas estándar como estabilidad o procesabilidad. Por lo anterior, se concluye que D1 sí constituye un punto de partida válido, y la obtención de la Forma I cristalina del atropisómero M del compuesto (1) se deriva de manera obvia a partir de los conocimientos y motivaciones proporcionadas por D1 y D3. En consecuencia, la objeción de falta de nivel inventivo se mantiene.

El solicitante expone lo siguiente:

*“En segundo lugar, tampoco es posible derivar su caracterización estructural de forma evidente a partir de un compuesto amorfo, dada su naturaleza desordenada y las condiciones específicas que deben aplicarse para obtener esta estructura sólida en particular. Por ende, el solicitante desea reiterar que la Forma cristalina I reclamada no se obtuvo a través de la detección polimorfa de rutina, como sugirió incorrectamente el Examinador. Como se detalla en el Ejemplo 2 (página 44 de la solicitud), la Forma anhidra I requería un **proceso de varios pasos**: (1) conversión del M-atroposómero a una forma amorfa; (2) conversión de la forma amorfa a forma anhidra II; y (3) conversión de la Forma II a la Forma I mediante tratamiento en agua a 90 °C durante dos horas seguido de agitación. Cada uno de estos pasos requería condiciones específicas y **no obvias**, lo que demuestra que el proceso no era rutinario, sino más bien el resultado de una experimentación dirigida que condujo al polimorfo reclamado en este documento. Esta conclusión se encuentra respaldada además por el conjunto de referencias científicas citadas en la respuesta al Oficio N° 3985, notificado electrónicamente el 26 de marzo de 2025, en las cuales se evidencia que la combinación de los factores involucrados genera un número prácticamente infinito de posibilidades. Por tanto, descubrir la existencia de una forma cristalina específica y establecer el método para obtenerla implica un esfuerzo técnico considerable y la superación de obstáculos impredecibles.”*

Esta Oficina precisa que el análisis de la actividad inventiva no se centra en la complejidad experimental *per se*, sino en determinar si el producto obtenido habría sido previsible para una persona versada en la materia, partiendo del estado de la técnica. En este sentido, D1 divulga inequívocamente el mismo compuesto en sus formas atropisoméricas (pág. 210–211, Ejemplo 41), lo cual constituye un punto de partida técnico claro para el aislamiento y la caracterización de posibles formas sólidas cristalinas.

Por otro lado, esta Oficina reconoce que la formación de polimorfos puede involucrar fenómenos complejos y multifactoriales. Sin embargo, el mero hecho de que un proceso pueda considerarse impredecible en términos teóricos no implica automáticamente la existencia de actividad inventiva, teniendo en cuenta que la investigación y el desarrollo de ingredientes farmacéuticos activos están orientados precisamente a identificar y caracterizar nuevas formas cristalinas que puedan presentar ventajas en términos de manufactura, estabilidad o biodisponibilidad ⁽³⁾.

Adicionalmente, se resalta que el propio solicitante reconoce haber seguido un proceso de varios pasos para obtener la forma cristalina reclamada. Sin embargo, dicho procedimiento corresponde a metodologías estándar ampliamente conocidas en el campo del desarrollo farmacéutico. El uso de agua a 90 °C, la suspensión, la agitación o la recrystalización, tal como se describe en los ejemplos de la solicitud, no introduce

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

parámetros técnicos inusuales ni soluciones no evidentes frente al estado de la técnica, por ejemplo, D3. De hecho las operaciones descritas, incluida la conversión de formas amorfas y anhidras mediante condiciones controladas de temperatura y solvente, constituyen prácticas rutinarias en los estudios de cribado polimórfico. Es más, la evaluación de diversas formas cristalinas ha experimentado avances significativos en los últimos años, convirtiéndose en un proceso integral y sistemático. Se han implementado sistemas de cristalización de alto rendimiento (HT) que emplean un enfoque para evaluar múltiples variables de manera simultánea. Estas metodologías realizan experimentos a pequeña escala para reducir la cantidad de material requerido y explorar una amplia gama de condiciones, lo que minimiza la variabilidad y estandariza los procesos de manera más eficiente. Esto contribuye a una evaluación más precisa y menos dependiente de la creatividad en los procesos altamente estandarizados⁽⁴⁾. Además, se aclara que la presente solicitud se estudia en función del producto, no del proceso. En consecuencia, la obtención de la Forma I no puede considerarse el resultado de un hallazgo fortuito ni de un esfuerzo inventivo, sino la consecuencia previsible de la aplicación sistemática de técnicas convencionales disponibles para una persona normalmente versada en la materia.

Se reitera que, si bien el solicitante sostiene haber enfrentado un número “infinito” de posibilidades experimentales, esta Oficina aclara que las variables involucradas en los procesos de cristalización, como el tipo de solvente, la temperatura, la humedad y el tiempo, son limitadas y plenamente manejables dentro del conocimiento estándar de una persona versada en la materia ⁽⁴⁾. En consecuencia, el hallazgo de una forma cristalina específica del compuesto reivindicado constituye el resultado previsible de un procedimiento rutinario de cribado polimórfico, y no la consecuencia de un esfuerzo inventivo. Por lo tanto, esta Oficina sostiene que la identificación y obtención de la Forma I del antiposómero M del Compuesto 1 carece de nivel inventivo.

Continuando su argumento, el solicitante sostiene que:

*“Así mismo el solicitante desea reiterar a la luz de la aclaración de que **D1** no revela ninguna forma sólida, la solicitud del examinador de datos comparativos parece injustificada. Puntualmente, D1 y la Forma B de D3 revelan inhibidores de KRAS G12C y formas polimórficas de compuestos farmacéuticos, por lo que, ninguna referencia describe la configuración estructural específica de la Forma I reivindicada del atroposómero M. Así mismo, dichos documentos no anticipan de las propiedades fisicoquímicas mejoradas (por ejemplo, estabilidad termodinámica y resistencia a la degradación) demostradas en la presente invención, por ejemplo, del último párrafo de la página 18 al primer párrafo de la página 19 y ejemplo 1 y 2. En este Cribado fue posible concluir que la Forma I anhidra cristalina del Compuesto 1 es el polimorfo más estable termodinámicamente identificado, mostrando que dicha estabilidad es superior más allá de la naturaleza sólida del compuesto, e incluso frente a otras Formas de la invención. Por ende, amablemente se solicita se reconozca el efecto técnico relacionado con la Forma I de AMG 510.”*

En relación con los resultados descritos en los Ejemplos 1 y 2, se observa que estos describen la caracterización fisicoquímica del compuesto 1 y de sus distintas formas sólidas obtenidas durante el cribado polimórfico, describiendo propiedades como el punto de fusión, la higroscopicidad y la estabilidad térmica. No obstante, los datos presentados únicamente evidencian diferencias normales entre polimorfos del mismo compuesto, sin demostrar que tales variaciones se traduzcan en un efecto técnico. Se aclara que, lo presentado en la memoria descriptiva corresponde a:

⁴Morissette, S, et al. (2004). High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. Advanced Drug Delivery Reviews. 56 (3). Recuperado desde : https://www.researchgate.net/publication/8617384_Highthroughput_crystallization_Polymorphs_salts_co-crystals_and_solvates_of_pharmaceutical_solids

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

“(…) Por consiguiente, se realizó un cribado de polimorfo y sal del Compuesto 1. Se identificaron las sales cristalinas de cloruro, fosfato y mesilato, así como las formas cristalinas de anhidrato, hidrato y solvato. Ninguna de las sales identificadas mostró propiedades térmicas particularmente ventajosas basándose en los datos de DSC o pareció tener una cristalinidad más baja. De los varios polimorfos de base libre restantes, incluidos el hidrato y los solvatos, la Forma I anhidra cristalina mostró ventajas sorprendentes e inesperadas.

En primer lugar, la Forma I anhidra cristalina del Compuesto 1 es el polimorfo más estable termodinámicamente identificado en el proceso de cribado. Las Formas II y III anhidras cristalinas descritas a continuación en el presente documento se convierten en la Forma I anhidra cristalina tras el calentamiento o la suspensión.

(…)

El alto punto de fusión de la Forma I anhidra cristalina es un indicador adicional de su estabilidad termodinámica (inicio de la endotermia por DSC de aproximadamente 293 °C). En segundo lugar, la Forma I anhidra cristalina es menos higroscópica en comparación con las Formas II y III anhidras cristalinas (la Forma I absorbió el 0.5-1.0 % en peso de humedad entre el 0 y el 90 % de HR a 25 °C; la Forma II absorbió el 2-2.5 % en peso de humedad entre el 0 y el 90 % de HR a 25 °C; la Forma III absorbió el 7.0 % en peso de humedad entre el 0-95 % de HR a 25 °C).

Además, la Forma I anhidra cristalina era física y químicamente estable en estado sólido, sin picos de degradación por HPLC ni cambios en las propiedades del estado sólido investigadas, incluyendo XRPD, inicio del punto de fusión y calor de fusión por DSC y contenido de volátiles por TGA, durante 14 semanas a 25 °C/60 % de HR, 40 °C/75 % de HR, 40 °C/HR ambiente y 60 °C/HR ambiente. Además, la Forma I anhidra cristalina fue estable en un estudio de compatibilidad de excipientes en 3 mezclas prototipo que se almacenaron durante 4 semanas a 40 °C/75 % de HR. La Forma I anhidra cristalina también fue estable a la luz ultravioleta y visible en estado sólido.

Por consiguiente, la Forma I anhidra cristalina muestra propiedades generales ventajosas e inesperadas, en particular en comparación con otras formas y sales identificadas. (…).”
(pág. 41 y 42 de la descripción).

De acuerdo con lo anterior, los ejemplos demuestran que, dentro del cribado de polimorfos del Compuesto 1, la Forma I es la que predomina por su estabilidad termodinámica. Es decir, el solicitante no descubrió un “nuevo” compuesto, sino que identificó la forma más estable del compuesto ya divulgado en D1. Tal estabilidad es una característica intrínseca del propio compuesto, revelada mediante un procedimiento rutinario de tamizaje polimórfico, que permitió observar un mayor punto de fusión y menor higroscopicidad, efectos previsibles para un versado en la materia. En consecuencia, la información aportada no permite atribuir a la Forma I un efecto técnico que no hubiese sido previsible a partir de los conocimientos generales sobre el comportamiento sólido de compuestos cristalinos. No se evidencia una ventaja inesperada en términos de estabilidad, procesabilidad o desempeño farmacéutico que no hubiese sido predecible bajo las enseñanzas del estado de la técnica.

Se reitera que, la motivación para obtener formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas se divulga en D3 (pág. 16–17, [0298]–[0303]), lo que proporciona al versado en la materia una razón técnica válida para aplicar procedimientos análogos al compuesto revelado en D1, con una expectativa razonable de éxito en la obtención de un polimorfo cristalino con propiedades similares. Por tanto, esta Oficina considera que la obtención de la Forma I no demuestra un efecto técnico inesperado frente al estado de la técnica, por lo tanto, la solicitud no presente nivel inventivo.

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

Finaliza el solicitante y expone que:

“Por último, se desea resaltar que a la luz de que el documento D1 no anticipa ni sugiere la estructura del compuesto ni su efecto técnico, el documento D3 tampoco resulta relevante.

Por todas las razones anteriores, cada una de las reivindicaciones modificadas y presentadas junto a este memorial están libres de objeciones.

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 D3. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.”

Esta Superintendencia advierte que el análisis de nivel inventivo de la presente solicitud se realizó aplicando el método problema-solución, el cual permite determinar si la materia reivindicada se deriva de manera obvia a partir del estado de la técnica. En este contexto, D1 divulga inequívocamente el mismo compuesto base (Compuesto 1) en sus formas atropisoméricas (pág. 55, [0227]; Ejemplo 41, pág. 210–211, [0584]–[0591]), proporcionando un punto de partida técnico claro y suficiente para la búsqueda de posibles formas sólidas cristalinas. Si bien D1 no describe explícitamente un polimorfo particular, ello no implica que la obtención de una forma cristalina específica, como la Forma I reclamada, constituya nivel inventivo *per se*, dado que la cristalización de compuestos conocidos, incluyendo la identificación y caracterización de sus distintas formas sólidas, forma parte del desarrollo rutinario que realiza una persona versada en la materia en el campo farmacéutico ⁽³⁾.

Por su parte, D3 resulta técnicamente pertinente en tanto proporciona una motivación clara para explorar y aislar formas sólidas cristalinas, al enseñar que las formas cristalinas de compuestos inhibidores de KRAS G12C suelen presentar ventajas en términos de estabilidad y procesabilidad frente a sus equivalentes amorfos (pág. 14, [0275]; pág. 16–17, [0298], [0300]–[0303]; pág. 79, [0858] – Tabla 47). D3, por tanto, complementa las enseñanzas de D1, al ofrecer un marco técnico general sobre la obtención de diferentes formas cristalinas mediante el cribado polimórfico, confirmando que el procedimiento seguido por el solicitante se encuentra dentro del conocimiento común de la técnica. En consecuencia, la combinación de D1 y D3 proporciona al versado en la materia una motivación razonable para explorar el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto 1, con una expectativa razonable de éxito, lo que conduce de manera obvia a la obtención de una forma cristalina estable del mismo compuesto.

Adicionalmente, los resultados presentados por el solicitante (Ejemplos 1 y 2) no demuestran la existencia de un efecto técnico inesperado. Se resalta que las propiedades señaladas como mayor estabilidad térmica, menor higroscopicidad o mayor punto de fusión constituyen variaciones habituales entre polimorfos y no representan un efecto técnico o algo no pudiera anticiparse a partir del conocimiento general sobre el comportamiento sólido de compuestos cristalinos.

En vista de lo anterior, esta Superintendencia considera que la Forma I del atropisómero M del Compuesto 1 carece de nivel inventivo, ya que la solución propuesta surge de manera obvia para la persona versada en la materia a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D3, y no presenta efectos técnicos inesperados que puedan justificar una conclusión distinta.

Resolución N° 9722

Ref. Expediente N° NC2021/0017366

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2021/0017366 12 de febrero de 2025, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “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”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“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”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a AMGEN INC advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 16 de febrero de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2026.02.16
12:08:51 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.