

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

Señores
MYOKARDIA, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMAS POLIMÓRFICAS DE (R)-4- (1-((3-(DIFLUOROMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)SULFONIL) -1-FLUOROETIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDINA -1-CARBOXAMIDA”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/042028
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de julio de 2020.
PRIORIDAD: 16/07/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/874,855

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:

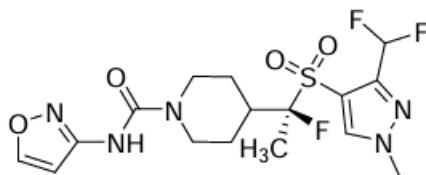
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 15 de mayo de 2025 bajo el número NC2022/0000117, 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 agentes terapéuticos y métodos el tratamiento de la disfunción sistólica, DCM, HFrEF y trastornos cardíacos relacionados.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea la forma polimórfica B del compuesto de fórmula I-491, composiciones que comprenden dicha forma polimórfica y métodos para prepararlas.



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 15 de mayo de 2025 bajo el número NC2022/0000117.

Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

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. (...)"

Las reivindicaciones 1, 2, 12 a 14 no son claras porque emplean los términos "dos o más", "al menos", "mayor a", "pequeño evento". Estos términos son imprecisos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o un rango concreto.

La reivindicación 17 no es concisa porque presenta la expresión "portador farmacéuticamente aceptable", la cual, aunque corresponde a una expresión conocida, abarca una extensa gama de posibilidades, de tal manera que sugiere de forma imprecisa que la protección se extiende a otras posibles variaciones o modificaciones que no encuentran sustento en la descripción. Se requiere al solicitante sustituirla por términos precisos o rangos concretos de acuerdo con la materia que se encuentra enteramente probada y sustentada en la descripción.

Las reivindicaciones 17, 23 y 27 no se encuentran enteramente sustentadas en la descripción, puesto que a lo largo de la misma no se evidencia el desarrollo de una composición con los componentes mencionados. Se sugiere eliminarla o incluir aquella materia que permita comprender el alcance real de la reivindicación de acuerdo la materia enteramente probada y sustentada en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es conciso puesto que presenta 3 reivindicaciones independientes de tipo composición (Reiv. 17, 23, 27) repitiendo información de manera innecesaria. Se sugiere incluir una única reivindicación independiente relacionada con la forma cristalina, una de composición y una de método.

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.

La memoria descriptiva no divulga de manera suficiente la invención de tal manera que la persona versada en la materia pueda reproducirla, de manera particular, el solicitante incluye en la descripción la mención de una gran cantidad de posibles composiciones farmacéuticas que pueden contener el compuesto de intereses, sin embargo no se evidencia cómo la persona versada en la materia podría realizar dichas composiciones ni cual es el efecto técnico o avance en el estado del arte que dichas composiciones aportan. Se le recuerda al solicitante que la mera mención de opciones de componentes

Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

de una composición no es suficiente para considerar una divulgación suficiente de la invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de julio 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	WO2016/118774	“4-methylsulfonyl-substituted piperidine urea compounds for the treatment of dilated cardiomyopathy (dcm)”	28 de julio de 2016
D2	Brittain, H.G.	“Polymorphism in pharmaceutical solids”	2009

D1¹ divulga compuestos de urea con piperidina sustituida con 4-metilsulfona que son útiles para el tratamiento de la miocardiopatía dilatada (MCD) y afecciones asociadas con la disfunción sistólica o la reserva sistólica del ventrículo izquierdo y/o derecho. Se describe la síntesis y caracterización de los compuestos, así como métodos para tratar la MCD y otras formas de enfermedad cardíaca (Resumen).

D2² divulga la importancia del polimorfismo en el desarrollo de compuestos farmacéuticos. Enseña la existencia de diferentes estructuras cristalinas de una sustancia, que hacen que los sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas, así como métodos útiles para obtener distintos polimorfos de un compuesto dado (Pág. 1, 2, 15).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0000117 del 12 de enero de 2022) refiere a: *“Una composición que comprende un polimorfo de la Fórmula (I-491) (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

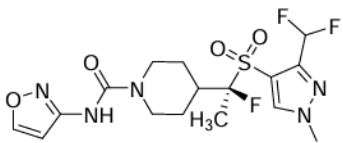
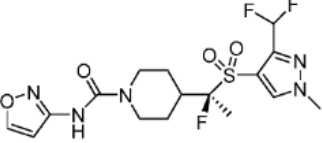
CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un polimorfo de la Fórmula (I-491):	El compuesto de fórmula	Enseña la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y como varían sus propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad, higroscopia,

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=pn%3DWO2016118774A1>
²Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229

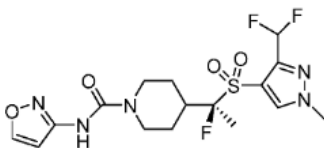


Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

	 (Reiv. 29 compuesto 20, Pág. 73)	solubilidad, entre otras; las cuales influyen en la biodisponibilidad del compuesto (Pág. 2; Pág. 3, Tabla 2)
en donde el polimorfo es la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-Kα que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta ± 0,2° y seleccionados entre 7,32; 7,88; 10,20; 10,88; 13,40; 14,68; 15,24; 15,42; 16,28; 17,70; 18,48; 19,02; 20,18; 20,70; 21,56; 21,98; 22,94; 23,16; 23,86; 24,24; 24,78; 25,38; 26,40; 26,88 y 28,74 grados.	---	Enseña diversas técnicas analíticas que permiten la caracterización de un polimorfo (Pág. 318-340)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de urea con piperidina sustituida con 4-metilsulfona que son útiles para el tratamiento de la miocardiopatía dilatada (MCD) y afecciones asociadas con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y/o derecho o la reserva sistólica. De forma particular describe el compuesto 20 (Resumen, compuesto 20, Reiv. 29, pág. 73).



La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que se mencionan formas cristalinas del compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida, particularmente la forma cristalina B caracterizada porque incluye un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-Kα que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta ± 0,2° y seleccionados entre 7,32; 7,88; 10,20; 10,88; 13,40; 14,68; 15,24; 15,42; 16,28; 17,70; 18,48; 19,02; 20,18; 20,70; 21,56; 21,98; 22,94; 23,16; 23,86; 24,24; 24,78; 25,38; 26,40; 26,88 y 28,74.

No se evidencia un efecto asociado al mencionar las formas cristalinas del compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida, particularmente la forma cristalina B. Lo anterior al considerar que D1 forma cristalina B enseña que el compuesto es útil en el tratamiento de afecciones asociadas con la disfunción sistólica (Resumen, Reiv. 30)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 para proporcionar una forma cristalina de dicho compuesto?



Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

Sin embargo, identificar y caracterizar distintas formas cristalinas de un compuesto activo ya está divulgado en D2, que enseña como las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica son responsables de variaciones en las propiedades fisicoquímicas como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpia, presión de vapor, estabilidad, habito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, entre otras; por lo tanto la variación en las propiedades de las fases cristalinas tienen un efecto sobre el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Una vez se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y como podrían interconvertirse; como mínimo se debe determinar qué forma cristalina es la más estable porque dicha forma sería la elegida para continuar con el desarrollo (Pág. 1-4 de D2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir otras formas sólidas del compuesto de Fórmula (I-491), como la forma B, de acuerdo con las enseñanzas de D2, en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

De igual manera, se resalta que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 17 tampoco tiene nivel inventivo porque una composición farmacéutica que comprende una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable, se puede derivar de manera obvia bajo las enseñanzas de D1 y D2 (D1: Reiv. 29 compuesto 20, Pág. 73– D2 Tabla 6, Reiv. 4), y porque no se evidencia algún efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

Adicionalmente, D1 describe composiciones que comprenden compuestos de urea con piperidina sustituida con 4-metilsulfona que son útiles para el tratamiento de la miocardiopatía dilatada (MCD) y afecciones asociadas con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y/o derecho o la reserva sistólica. De forma particular describe el compuesto 20 (Resumen, compuesto 20, Reiv. 29). *"(...) En el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a un sujeto. Los excipientes farmacéuticos útiles en la presente invención incluyen, entre otros, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, aromas y colorantes. Un experto en la materia reconocerá que otros excipientes pueden ser útiles en la presente invención."(Párr. 0027) ; "(...) Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, chicles, comprimidos masticables, polvos efervescentes y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio,*

Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden estar recubiertos para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada." (Párr. 0049) ; "(...) Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Además, se pueden preparar emulsiones con un ingrediente no miscible en agua, como aceites, y estabilizarse con tensioactivos, como monodiglicéridos, ésteres de PEG y similares" (Párr. 0050), (...) "Una composición farmacéutica que comprende un compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable."(Reiv. 29).

Las reivindicaciones dependientes 18 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 17, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

Así mismo, el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 17 y sus dependientes 18 a 22, también afecta la patentabilidad de las reivindicaciones 23 a 26 de composición, y 27 de composición puesto que dichas reivindicaciones se refieren a composiciones que incluyen la forma cristalina B del compuesto R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida junto con el análisis ya mencionado previamente. En consecuencia, las reivindicaciones 23 a 28 tampoco cumplen con los requisitos de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 y D2.

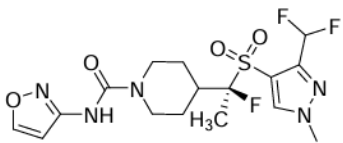
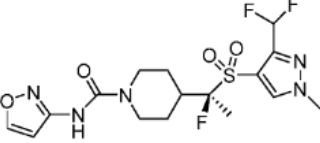
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 28 (NC2022/0000117 del 15 de mayo de 2025) refiere a: “Un proceso para preparar el polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un proceso para preparar el polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16,	Un proceso para preparar el compuesto: (Reiv. 29)	Enseña diversas técnicas analíticas que permiten la obtención y cristalización de compuestos específicos, (Pág. 88, 95, 140, 236, figura 1, tabla 4)
Recristalizar el compuesto I-491	Obtener el compuesto	Pasos y variables del proceso en un experimento típico de



Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

	 (Reiv. 29 compuesto 20, Párr. 00179, Pag. 73)	cristalización manual en solución. En el contexto de una búsqueda experimental de formas físicas, el objetivo es explorar los factores que pueden influir en el control termodinámico y/o cinético de la nucleación y el crecimiento cristalino. (...) acetonitrilo y agua
en una mezcla de acetonitrilo y agua	-----	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 28, ya que divulga métodos para preparar compuestos derivados de urea con piperidina sustituida con 4-metilsulfona que son útiles para el tratamiento de la miocardiopatía dilatada (MCD) y afecciones asociadas con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y/o derecho o la reserva sistólica. De forma particular describe el compuesto 20 (Resumen, compuesto 20, Reiv. 29, Párr. 00179, pág. 73)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 28 y el método divulgado en D1, consiste en que se recrystaliza la forma cristalina B del compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida con una mezcla de acetonitrilo y agua.

No hay evidencia de que el incluir específicamente que se recrystaliza la forma cristalina B del compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida con una mezcla de acetonitrilo y agua proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un método para obtener el compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida ya había sido previsto en dicho documento (Resumen, Reiv. 29 compuesto 20, Párr. 00179, pág. 73).

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

Sin embargo, distintas técnicas para la obtención y optimización de compuestos cristalinos ya está divulgado en D2 que divulga distintas técnicas para realizar la cristalización de distintos compuestos, entre las etapas comunes se encuentra determinar los solventes, temperaturas y tiempo óptimos para obtener distintas formas polimórficas/cristales de dicho compuesto al considerar que la cristalización a partir de solución es el método más comúnmente utilizado como proceso para la recuperación de productos en la industria farmacéutica, y además permite consolidar el producto en una forma cristalina específica con propiedades físicas consistentes y bien caracterizadas. (Pág. 88, 95, tabla 4 de D2). Igualmente, es ampliamente conocido que una vez se ha determinado la fase espacial de una sustancia y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas o solvatomórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y cómo podrían interconvertirse. Como mínimo, se debe determinar qué forma de cristal es el estado más estable, porque a menos que las circunstancias atenuantes dicten lo contrario, esa forma sería la que se elegiría para el desarrollo continuo. (Pág. 2 de D2). Así mismo, D2 menciona al acetonitrilo y agua entre los solventes que se utilizan en la cristalización típica de compuestos (Pág. 233- 236).



Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre técnicas de cristalización de compuestos revelados en D2 en el método conocido en D1 y proporcionar un método alternativo de acuerdo con las enseñanzas de este y su conocimiento previo, para así llegar al objeto de la reivindicación 28. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 29 a 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 28, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016/118774	1-34	Nivel inventivo
D2	Brittain, H.G.	1-34	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta lo siguiente:

" (...) se eliminan las Reivindicaciones 1 a 33, 36, 43, 44, 49, 52, 58, 61 a 64, 69 a 72, 74 a 93 y 101 a 121; - se incluye la nueva Reivindicación 17, que encuentra soporte en el párrafo [0103] del Capítulo Descriptivo"

"(...) Teniendo en cuenta lo anterior, considero superada la objeción de unidad de invención, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de unidad de invención establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486, y a la luz del MAP, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

"(...) llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, conforme a lo mencionado previamente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 74 a 93, por lo cual considero superadas las objeciones frente a materia no patentable. Asimismo, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 33, 36, 43, 44, 49, 52, 58, 61 a 64, 69 a 72, y 101 a 121, por lo que considero superada cualquier objeción frente a las mismas.

"(...) me permito reiterar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la totalidad del Capítulo Reivindicatorio se dirigió exclusivamente al grupo inventivo II. En particular la Reivindicación 1 reclama un polimorfo de la Fórmula (I-491). La presente solicitud difiere de lo enseñado en D1, en aún y cuando la formula Markush descrita incluye el compuesto el compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida (denominado I-491 en la presente solicitud), este lo hace como un compuesto amorfo, y no hace referencia a las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud, es decir, la Forma B." (...) " En particular, los inventores descubrieron que I-491 presenta, de manera inesperada, múltiples formas polimórficas. La existencia de múltiples formas polimórficas puede ser problemática, ya que un compuesto puede interconvertirse entre formas polimórficas al exponerse a ciertas condiciones ambientales



Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

(por ejemplo, en presencia de ciertos solventes, entre otros). Dado que las diferentes formas polimórficas pueden presentar propiedades considerablemente distintas, la interconversión polimórfica representa un desafío para quienes desarrollan productos farmacéuticos seguros y eficaces"

"(...) D2 este corresponde a un libro de polimorfos en donde se detallas las diferentes técnicas de cristalografía conocidas, pero dicho libro corresponde únicamente a una enseñanza general de las posibles metodologías empleadas. Incluso el mismo libro reconoce que "Dada la diversidad de métodos que pueden generar nuevos polimorfos (1) y la desaparición de polimorfos debido a cambios en los perfiles de impurezas (2), modelar todos los factores relevantes actualmente parece casi imposible." (...) " Incluso si se asumiera, hipotéticamente, que la estructura del polimorfo reivindicado pudiera derivarse de manera obvia a partir de los documentos citados (lo cual no es el caso), la persona medianamente versada en la materia no podría prever razonablemente los efectos técnicos descritos en la Solicitud. Como se demuestra en el Ejemplo 4, la Forma B de I-491 es notablemente estable. De todas las formas polimórficas divulgadas, la Forma B resulta ser la más estable a temperaturas inferiores a 70 °C. Además de esta notable estabilidad, la Forma B también presenta, de manera sorprendente, un carácter no higroscópico, tal como se observa en la isoterma DVS del Ejemplo 6, párrafo [0163] del Capítulo Descriptivo."

"(...) a pesar de que la persona medianamente versada en la materia conozca los métodos de investigación y tenga el objetivo de identificar dichos cristales durante el curso del desarrollo investigativo, muchos factores no llevaron a los inventores de D1 a identificar los cristales reclamados. La existencia de las formas cristalinas B así como su utilidad era impredecible, y no se deriva de D1 individualmente o en combinación con D2. Los esfuerzos inventivos de los inventores fueron necesarios para identificar las formas cristalinas B reclamadas que no existía previamente a pesar de la existencia de planes generales de investigación como se describe en D2"

Con respecto a los anteriores señalamientos, este Despacho destaca que:

- Al considerar que el solicitante modificó el alcance del capítulo reivindicatorio presentado por el grupo inventivo 2, (modificación realizada el 15 de mayo de 2025 bajo el número NC2022/0000117), y teniendo en cuenta que dicho grupo inventivo no había sido estudiado previamente y que el solicitante realizó el pago respectivo por un nuevo examen de patentabilidad, este Despacho acepta las modificaciones realizadas y en el presente Oficio procede a examinar el grupo inventivo 2, que se refiere exclusivamente a la forma cristalina B del compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida, junto con composiciones que la contienen y métodos para prepararla.
- Así mismo, este Despacho se permite resaltar que, contrario a lo que menciona el Solicitante, el desarrollo, identificación y caracterización de distintas formas cristlinas de un compuesto se encuentra dentro de la labor rutinaria de la persona versada en la materia, y para ella, no sería sorprendente obtener formas polimórficas que presenten mayor estabilidad entre ellas, puesto que la obtención de las formas más estables corresponde a un trabajo rutinario en la síntesis de estos compuestos y si bien es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades farmacotécnicamente deseables (D2, Resumen, Pág. 2), en este caso los hallazgos en relación a características fisicoquímicas de dicho compuesto, son el resultado de un trabajo rutinario, en el cual el objetivo del investigador consiste en determinar las propiedades fisicoquímicas del compuesto

Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

de la presente solicitud, para seleccionar aquella que eventualmente pueda representar una ventaja industrial. Por tal razón es evidente para una persona normalmente versada en la materia que diferentes formas cristalinas presentan diferentes estabilidades; de tal forma que el efecto señalado por el solicitante no es sorprendente, y por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo.

- En consecuencia, este Despacho señala, qué tal y cómo se evidencia a lo largo del presente Oficio, la materia contenida en el capítulo reivindicatorio presentado se encuentra afectada por las enseñanzas de D1 y D2.

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.

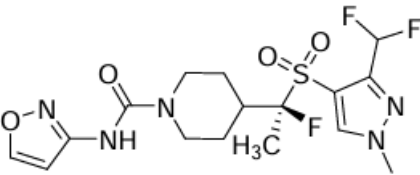


Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0000117		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/042028		15 de julio de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
16/07/2019				X					
Solicitante									
MYOKARDIA, 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				1-34					
Palabras clave utilizadas				X-Ray powder, polymorph*. heart, crystal, crystalline. Method, crystalization					
Por estructura									
				incluyendo subestructura/ subestructuras similares.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07D 413/14, A61P 9/04, A61K 31/454					
				CPC:					

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES					
(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
Orbit	US20180346436	06/12/2018	-	-	A
	US8058284	31/05/2007	-	-	A
	US20180065942	08/03/2018	-	-	A
Patbase	US2016243100	125/08/2016	-	-	A
	US10683260	04/07/2019	-	-	A
ISR/EPO	WO2016/118774	28/07/2016	1-34	Resumen, compuesto 20 Par..0050,51	Y
SIPI	NC2021/00155505	18/11/2021	-	-	A
Google Academic	Brittain, H.G	2009	1-34	Pág. 2; Pág. 3, Tabla 2	Y
STN	JP 2017190296	19/01/2017	-	-	A
Origin	WO2015173659	19/11/2015	-	-	A
	NZ629360 B2	02/08/2016	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)			Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2 edition, pp 1-229		
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					



Oficio N° 9581 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (04/06/2025)	