



DOCTORA:
SANDRA ISABEL CALDERÓN RODRIGUEZ
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2022/0005890.
SOLICITUD PATENTE: FORMAS CRISTALINAS DE ESTADO SÓLIDO DE UN
MODULADOR SELECTIVO DE CANALES DE POTASIO.
SOLICITANTES: XENON PHARMACEUTICALS INC.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 12481** NOTIFICADO EL 05 DE AGOSTO DE 2025.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de la sociedad **XENON PHARMACEUTICALS INC**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 12481, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio modificado.
 - Comprobante de pago por las modificaciones al capítulo reivindicatorio.





1. De la solicitud de patente.

Frente a las reivindicaciones.

- Manifiesta el examinador que La reivindicación 1 no es clara, toda vez que, en criterio de examinador, los elementos esenciales de la invención, que deberían estar en la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger, incluyendo también los métodos de análisis térmico descritos en las reivindicaciones 18 y 19, los cuales son necesarios para una adecuada caracterización de la forma cristalina.

El solicitante, aunque no esta de acuerdo con la objeción planteada por el examinador, ha modificado el capítulo reivindicatorio con el único propósito de agilizar el estudio de la invención. El solicitante ha modificado la reivindicación 1 para indicar una Forma cristalina 4 del Compuesto A que presenta un patrón de XRPD que comprende únicamente los picos que ahora se reivindican. El solicitante entiende entonces que la definición específica de los picos en el patrón XRPD definen de forma correcta y clara el compuesto que se busca reivindicar, entiende entonces el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

- Menciona el examinador que las reivindicaciones 2 a 16 no son claras y no permiten identificar con precisión el material que busca protección. Manifiesta el examinador que, cada forma cristalina debe tener un espectro único y completamente definido que contenga un conjunto específico de picos, esenciales para su identificación. Cuando las reivindicaciones dependientes incluyen diferentes picos de DRXP y especifican diversas combinaciones de señales, se dificulta la identificación del polimorfo, ya que debería existir un espectro consolidado para el material específico que se desea proteger: **la Forma 4 cristalina del compuesto A**. Es fundamental que haya un conjunto claro y específico de señales de DRXP que identifiquen





inequívocamente el compuesto cristalino. La falta de este difractograma consolidado genera confusión y una evidente falta de claridad sobre lo que realmente se está protegiendo. Por lo tanto, se sugiere agrupar los picos relevantes en una sola reivindicación de manera más clara y eficiente y facilitando la interpretación de la protección exacta que se busca.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 2 a 16 por lo que entiende que la objeción ha sido subsanada.

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 17, 18 y 19 hacen referencia al difractograma de rayos X, termograma TG/DTA y termograma DSC mediante una figura. Es importante resaltar que las figuras dentro del memorial reivindicatorio no son aceptadas. Por lo tanto, se sugiere eliminar las figuras y, en su lugar, describir las señales características obtenidas.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 17, 18 y 19 por lo que entiende que la objeción ha sido subsanada.

2. Frente a la determinación del estado de la técnica.

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró el documento que se referencia a continuación:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2011003850A1	"DERIVATIVES OF 4-(NAZACYCLOALKYL) ANILIDES AS POTASSIUM CHANNEL MODULATORS"	06 de enero de 2011
D2	US20180000749A1	"POLYMORPHIC AND AMORPHOUS FORMS OF (R)-2-HYDROXY-2-METHYL- 4-(2,4,5-TRIMETHYL-3,6-DIOXOCYCLOHEXA-1,4-DIENYL)BUTANAMIDE"	04 de enero de 2018





Con base en el Estado de la Técnica se realizó el siguiente examen de patentabilidad.

Con respecto al Nivel inventivo (grupo inventivo 1).

El examinador inicia el examen de nivel inventivo realizando una comparación entre la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2022/0005890) con la materia técnica revela en D1 y D2. Luego de esta comparación el examinador manifiesta que D1 corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 y cita las páginas 25 - 26 y el ejemplo 11 de D1.

El examinador manifiesta que la diferencia técnica entre la invención definida en la reivindicación 1 de la presente invención, y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar un patrón XRPD que comprende tres a siete picos seleccionados de aquellos en 13.62, 14.16, 14.61, 18.44, 19.92, 22.97 y 23.73 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ para cada pico.

Manifiesta el examinador que *"No hay evidencia de que especificar una Forma 4 Cristalina y su patrón de rayos X del compuesto A, proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un compuesto que se emplea para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección que se ve afectada por la modulación de al menos un canal de iones de potasio seleccionado entre KCNQ2/3, KCNQ4 y KCNQ5 ya había sido previsto en dicho documento (pág. 16, [0329]). Es importante aclarar que, según lo divulgado en la descripción de la presente solicitud, no se presentan ensayos que permitan concluir que la Forma 4 exhiba una ventaja general o un efecto técnico asociado a su forma. Esto sugiere que la mera caracterización mediante rayos X no implica, por sí sola, un nivel inventivo"* (tomado del oficio No. 12481).

El examinador plantea entonces, que el problema técnico se reduce al siguiente *"¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otra forma cristalina alternativa?"* (Tomado del oficio N.º 12481).





Manifiesta el examinador que, la obtención de polimorfos o formas cristalinas de un compuesto conocido con características ventajosas frente a otras formas, como mayor estabilidad, mayor solubilidad, mejores propiedades de manipulación, ausencia de disolventes tóxicos asociados y mayor pureza (pág. 3, [0032]), ya está divulgado en D2, para soportar esta afirmación el examinador cita la pág. 2, [0013]; pág. 75, [0273]; Rev. 49, pág. 3, [0034] y pág. 32, [0228] de D2.

Manifiesta el examinador que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre el polimorfismo revelados en D2 en el compuesto conocido en D1, junto con modificaciones rutinarias en la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 2 a 19 no cumplen con el criterio de nivel inventivo.

El examinador cita los siguientes apartados de D1 y D2.

- pág. 2, [0013] de D1.
- pág. 7, [0043] de D2.

Menciona el examinador que la reivindicación 20 no cumple con el requisito de nivel inventivo y cita los siguientes apartados de D1 y D2.

- pág. 2, [0013] de D1.
- pág. 7, [0043] de D2.

Manifiesta el examinador que la reivindicación 8 no cumplen con el criterio de nivel inventivo.

Continúa el examinador el examen de nivel inventivo realizando una comparación entre





Argumentos en defensa del nivel inventivo.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con el examinador y entrega los siguientes argumentos en defensa del nivel inventivo. Entendemos que el Examinador rechazó las reivindicaciones anteriores 1, 2, 7, 8 y 13-15 (con respecto al Compuesto A Forma 2) por supuestamente carecer de actividad inventiva frente a la materia que se describe en US 2011/0003850 A1 de Vernier et al. y Valent Pharmaceuticals International, Inc. (en adelante, "D1") y US 2018/0000749 A1 de Mollard et al. y Bioelectron Technology Corporation (en adelante, "D2"). En particular, el solicitante entiende que el Examinador alega que una persona versada en la materia estaría motivada a aplicar el conocimiento sobre polimorfismo divulgado en D2 al compuesto de D1 para llegar a las presentes reivindicaciones. Respetuosamente, el solicitante disiente y entrega los siguientes argumentos en defensa del nivel inventivo de la presente invención.

Como cuestión preliminar, entendemos que el Examinador sostiene que el término "*recristalización*" tiene el significado inequívoco de obtener un sólido cristalino purificado disolviendo el compuesto y formando posteriormente cristales bajo condiciones controladas. El solicitante respetuosamente quisiera aclarar que dicha interpretación no es correcta. Tal como se explicó en la respuesta anterior, el término "*recristalización*" se utiliza comúnmente para describir cualquier método de purificación que implique disolver un compuesto en un disolvente y luego provocar que el compuesto deje de estar disuelto. No obstante esta nomenclatura, dichos métodos no necesariamente dan como resultado una forma cristalina del compuesto purificado. Por el contrario, el compuesto a menudo se aísla como un precipitado amorfo o como un aceite que simplemente es insoluble o inmiscible en el sistema de disolventes bajo las condiciones seleccionadas. Esta sería la comprensión natural del término "*recristalización*" por parte de una persona versada en la materia, tal como se utiliza en la descripción de la síntesis de un compuesto, de modo que no consideraría que D1 describa inherentemente ninguna forma cristalina del Compuesto A, y mucho menos la Forma 4 tal y como se reivindica en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con esta respuesta.





Adicionalmente, para el solicitante es claro que D1 describe el Compuesto A, mientras que D2 se refiere a formas polimórficas y amorfas de anhidratos, hidratos y solvatos de (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida. El Examinador no proporciona ninguna explicación de por qué una persona versada en la materia deduciría las características técnicas sobre formas cristalinas del Compuesto A, a partir de D2, que se refiere a un compuesto completamente diferente. Para el solicitante es claro que resulta ampliamente conocido por las personas versadas en la materia que resulta impredecible si un compuesto determinado, tendrá formas cristalinas. Asimismo, la persona versada en la materia entiende que es imposible predecir de antemano:

- (i) cuántas formas pueden existir,
- (ii) la identidad de dichas formas, o
- (iii) sus propiedades.

A la luz de este entendimiento, la ausencia de cualquier explicación por parte del Examinador sobre cómo las enseñanzas relativas a las formas polimórficas del compuesto de D2 conducirían a una persona experta en la materia al objeto de las presentes reivindicaciones no logra sustentar ni justificar las objeciones relativas a la falta de nivel inventivo.

Adicionalmente el solicitante quisiera resaltar que la forma cristalina reivindicada del Compuesto A Forma 4 proporciona propiedades ventajosas en comparación con el Compuesto A divulgado previamente. La presente solicitud demuestra que la Forma 4 presenta propiedades de flujo ventajosas en comparación con el Compuesto A divulgado anteriormente. La importancia de las propiedades de flujo se analiza en la presente solicitud:

Para uso terapéutico, el Compuesto A y las formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A se administran ventajosamente en una forma de dosificación aceptable (tal como cápsulas, tabletas, inyectables estériles, preparaciones tópicas, etc.). Para fabricar con éxito estas formas de dosificación (particularmente





a escala comercial) mientras se cumplen todos los requisitos relevantes de calidad, generalmente se requiere que el ingrediente farmacéutico activo en cuestión muestre propiedades reológicas (flujo) aceptables. Los ingredientes farmacéuticos activos con propiedades reológicas deficientes a menudo son incompatibles con los equipos de fabricación, tal como los llenadores de cápsulas automatizados de alta velocidad, que dependen de tolvas alimentadas por gravedad y/o vibratorias. Los ingredientes farmacéuticos activos con propiedades reológicas deficientes no fluyen uniformemente a través de estos procesos, lo que conduce a una variabilidad significativa e inaceptable en la forma de dosificación resultante. Como tal, se reconoce bien en la técnica que cuando se selecciona una forma de un ingrediente farmacéutico activo para el desarrollo, las propiedades reológicas de esa forma son una consideración importante. (tomado de la página 94 línea 10 a página 95 línea 10 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 5 de mayo de 2022)

El Ejemplo 6.4 de la presente solicitud (NC2022/0005890) (página 94 línea 10 a página 95 línea 10 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 5 de mayo de 2022). La presente solicitud demuestra además que el Compuesto A divulgado previamente presenta una fluidez muy deficiente (es decir, un índice de Carr de 36), mientras que la Forma 4 presenta una fluidez excelente (es decir, un índice de Carr de 8). Véanse las líneas 16 a 21 de la página 95 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 5 de mayo de 2022 bajo el expediente NC2022/0005890. Así, la presente solicitud demuestra que la forma cristalina reivindicada posee propiedades relevantes y ventajosas en comparación con el Compuesto A divulgado previamente.

Para el solicitante es claro que no existe nada en D1 ni D2 o su combinación, que hubiera conducido a una persona experta en la materia que buscara mejorar la fluidez y la procesabilidad del Compuesto A, a producir las formas sólidas específicas recitadas en las presentes reivindicaciones que se han modificado. No existe nada en las referencias citadas que sugiera remotamente la existencia de la Forma cristalina 4 del Compuesto A reivindicada, y mucho menos cómo obtenerla o qué ventajas podría presentar.





Por lo tanto, las presentes reivindicaciones son inventivas. Respetuosamente, se solicita al Examinador que reconsidere y retire las objeciones realizadas.

Así, se solicita al examinador que, en base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas al nivel inventivo y realice el estudio del nuevo capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a esta respuesta.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico ccaro@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja

T.P. No 36.448 del C.S de la J.

Adjunto lo anunciado.



LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una forma cristalina del Compuesto A, donde la forma cristalina es el Compuesto A Forma 4, donde el Compuesto A Forma 4 exhibe un patrón XRPD que comprende picos en 13.62, 14.16, 14.61, 18.44, 19.92 y
5 22.97 grados $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ para cada pico; y
donde el Compuesto A es *N*-(4-(6-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamida.
2. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 y un
10 excipiente farmacéuticamente aceptable.



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2025/0018112
Recibo: 25-214155
Fecha: 18/12/2025

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 1204374
CUS: 2019340558

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2022/0005890

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000