

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 17953

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

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 5 de mayo de 2022 con el No. NC2022/0005890, por XENON PHARMACEUTICALS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMAS CRISTALINAS DE ESTADO SÓLIDO DE UN MODULADOR SELECTIVO DE CANALES DE POTASIO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2020/055129 del 9 de octubre de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 963 el 31 de mayo de 2022, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 12481 de 5 de agosto 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. NC2022/0005890 de 18 de diciembre de 2025 respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 2. Adicionalmente, bajo el No. NC2025/0018112 de 18 de diciembre de 2025 presentó las reivindicaciones 1 a 2 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera 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.”*

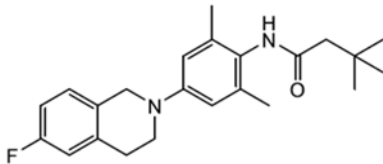
Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 2 incluidas en el radicado bajo el No. NC2025/0018112 de 18 de diciembre de 2025, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar formas cristalinas del Compuesto A, para su uso en terapia, particularmente en el tratamiento de trastornos convulsivos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una forma cristalina del Compuesto A (N-(4-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamida), donde la forma cristalina es la Forma 4.

Ref. Expediente N° NC2022/0005890



Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de octubre 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	US2011003850A1	“DERIVATIVES OF 4-(N-AZACYCLOALKYL) 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

D1¹ divulga compuestos de fórmula IA. Dichos compuestos pueden afectar la apertura de los canales de potasio dependientes del voltaje o modularlos de otro modo. Dichos compuestos son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos que se ven afectados por la activación o modulación de los canales de iones de potasio, una de dichas afecciones son los trastornos convulsivos (resumen).

D2² divulga formas polimórficas y amorfas de anhidrato, hidrato y solvatos de (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida y métodos para utilizar dichas composiciones para tratar o suprimir trastornos de estrés oxidativo, incluidos trastornos mitocondriales, trastornos de procesamiento de energía deteriorados, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades del envejecimiento. Además, se describen métodos para elaborar dichas formas polimórficas y amorfas (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”*.

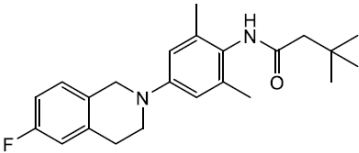
En el presente caso, el producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“Una forma cristalina del Compuesto A (...)”* (Radicado No. NC2025/0018112 de 18 de diciembre de 2025).

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 D2 que representan el estado de la técnica:

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044319712/publication/US2011003850A1?q=US2011003850A1>
² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055071223/publication/US20180000749A1?q=US20180000749A1>



Ref. Expediente N° NC2022/0005890

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una forma crystalina del Compuesto A	Compuesto A Rev. 2, pág. 25-26, ejemplo 11	Formas crystalinas Pág. 3, [0034]
El Compuesto es N-(4-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H- isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil)- 3,3-dimetilbutanamida	El compuesto es un sólido N-(4-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H- isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil)- 3,3-dimetilbutanamida  -- Rev. 2, pág. 25-26, ejemplo 11	El compuesto es (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5- trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4- dienil)butanamida Pág. 3, [0034]
La Forma cristalina es Forma 4 Exhibe un patrón XRPD que comprende picos en 13.62, 14.16, 14.61, 18.44, 19.92 y 22.97 grados 2θ ± 0.2 grados 2θ para cada pico		Polimorfos seleccionados de: Forma I , Forma II , Forma III , Forma IV , Forma V y Forma VI Caracterizado por XRPD Pág. 3, [0034]-[0035]

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto N-[4-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamida en forma sólida, obtenido mediante enfriamiento a temperatura ambiente y posterior recrystalización en tolueno (pág. 25-26, ejemplo 11).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar que el compuesto A se encuentra como la Forma cristalina 4 que presenta un patrón XRPD que comprende picos en 13.62, 14.16, 14.61, 18.44, 19.92 y 22.97 grados 2θ ± 0.2 grados 2θ para cada pico.

El efecto que se logra al especificar que el compuesto es la Forma 4 del Compuesto A, caracterizada mediante su patrón de difracción de rayos X en polvo, consiste en que, al micronizar tanto el Compuesto A como el Compuesto A Forma 4 a una distribución de tamaño de partícula definida por $d_{50} \leq 3 \mu\text{m}$ y $d_{90} \leq 5 \mu\text{m}$, se obtienen índices de Carr de 36 y 8, respectivamente. En consecuencia, el Compuesto A presenta una fluidez muy pobre, mientras que el Compuesto A Forma 4 exhibe una fluidez excelente (pág. 95, líneas 18 a 21 de la descripción).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la forma sólida conocida en D1 con el fin de proporcionar otra forma sólida que presente mejor fluidez?

Sin embargo, 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. Este documento describe un tipo de compuesto empleado en el tratamiento del síndrome de epilepsia mioclónica, cuya manifestación más característica son las convulsiones mioclónicas (pág. 2, [0013]; pág. 75, [0273]; Rev. 49). El compuesto corresponde a (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, cuyo polimorfo se selecciona del grupo que comprende la Forma I, la Forma II, la Forma III, la Forma IV, la Forma V y la Forma VI (pág. 3, [0034]). La caracterización de estas formas sólidas se realizó mediante diversas técnicas analíticas, incluyendo difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopia ^1H RMN, entre otras (pág. 32, [0228]).



Ref. Expediente N° NC2022/0005890

Por lo tanto, basándose en este conocimiento, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto A, ya conocido en D1, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma sólida alternativa con diferentes propiedades fisicoquímicas, entre ellas mejores propiedades de manipulación como mejor fluidez. 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 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.

Adicionalmente, D1 describe composiciones que comprenden un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable (pág. 2, [0013]).

Por su parte, D2 describe una composición farmacéutica que comprende un agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el agente activo es una forma polimórfica o amorfa, por ejemplo, la forma es la Forma polimórfica I. En algunas realizaciones, la forma es la Forma polimórfica II. En algunas realizaciones, la forma es la Forma polimórfica III. En algunas realizaciones, la forma es la Forma polimórfica IV. En algunas realizaciones, la forma es la Forma polimórfica V. En algunas realizaciones, la forma es la Forma polimórfica VI. En algunas realizaciones, la forma es amorfa (pág. 7, [0043]).

En consecuencia, la composición reclamada en la reivindicación 2 tampoco tiene nivel inventivo porque, una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, se puede derivar de manera obvia bajo las anterioridades D1 y D2 (D1: pág. 2, [0013] – D2: pág. 7, [0043]), y porque no hay evidencia del efecto otorgado por la composición reclamada.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a claridad del capítulo reivindicatorio

Referente a la claridad del capítulo reivindicatorio el solicitante sostiene:

“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.”

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

Esta Oficina precisa que la objeción de falta de claridad formulada se relacionaba con un aspecto técnico relativo a la definición inequívoca de la materia reivindicada, conforme a los requisitos de claridad exigidos para las reivindicaciones. En particular, la objeción precisaba que la caracterización de una forma cristalina o polimorfo no puede considerarse, en principio, inequívoca cuando se limita exclusivamente a un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), aun cuando dicho patrón esté definido mediante la enumeración específica de picos. Ello se debe a que distintas formas sólidas de un mismo compuesto pueden presentar patrones XRPD similares o parcialmente coincidentes. En este contexto se enmarcaba la observación inicial de esta Oficina, según la cual las características esenciales de la invención no debían encontrarse dispersas en distintas reivindicaciones, sino integrarse de manera coherente en la reivindicación independiente.

No obstante lo anterior, el solicitante ha optado por modificar la reivindicación 1, limitándola a una Forma cristalina 4 del Compuesto A definida exclusivamente por un patrón XRPD que comprende únicamente los picos ahora reivindicados, y sostiene que dicha definición es suficiente para caracterizar de forma clara y precisa el objeto que se pretende proteger.

En atención a que el solicitante asume expresamente que la definición mediante el patrón XRPD reivindicado es, a su criterio, suficiente para una identificación clara de la forma cristalina, y considerando que la reivindicación independiente ha sido reformulada para reflejar dicha definición de manera directa, esta Superintendencia acoge la posición del solicitante y tiene por subsanada la objeción de claridad previamente planteada.

Continúa el solicitante y argumenta que:

*“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.”

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

Esta Superintendencia aclara que, a la luz de las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio, en particular la eliminación de las reivindicaciones 2 a 16, así como de las reivindicaciones 17, 18 y 19, se ha subsanado la objeción formulada por falta de claridad y por el uso de expresiones referidas a figuras.

Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante argumenta respecto a nivel inventivo lo siguiente:

“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 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.”

Esta Oficina reitera que D1 constituye el documento del estado de la técnica más cercano, en la medida en que divulga el compuesto N-[4-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamida en forma sólida, obtenido mediante enfriamiento a temperatura ambiente y posterior recristalización en tolueno (págs. 25-26, Ejemplo 11). En dicho ejemplo, D1 describe explícitamente la recristalización del producto para aislarlo como un sólido, siendo claro que el término “recristalización” se emplea en el sentido técnico de obtención de un sólido que posiblemente esté en estado cristalino.

Se resalta que D1 no divulga específicamente la Forma cristalina 4 ni la caracteriza mediante XRPD, sin embargo, esta característica constituye precisamente la diferencia entre D1 y la solicitud, razón por la cual el análisis pertinente es el del nivel inventivo y no el de novedad. Al respecto, se recuerda que el documento más cercano no es aquel que divulga todas las características reivindicadas, sino aquel que proporciona a la persona experta en la técnica una base técnica desde la cual la invención puede derivarse de manera evidente.

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

En el presente caso, D1 ya enseña la obtención del compuesto en forma sólida mediante recristalización, lo cual constituye una indicación clara y suficiente para que la persona experta considere plausible la búsqueda de distintas formas cristalinas y, en consecuencia, proceda al cribado de polimorfos del mismo compuesto, particularmente a la luz de las conocidas diferencias de propiedades fisicoquímicas asociadas a distintas formas sólidas.

Prosigue el solicitante y sostiene frente a D2 que:

“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.”

Esta Superintendencia aclara que D2 se emplea como documento complementario al suplir las diferencias técnicas existentes entre D1 y la materia reivindicada. En este contexto, el hecho de que D2 se refiera a un compuesto químico distinto no impide su consideración, en la medida en que sus enseñanzas se sitúan en el mismo campo técnico y abordan problemas técnicos análogos.

D2 describe compuestos utilizados en el tratamiento del síndrome de epilepsia mioclónica, cuya manifestación característica son las convulsiones mioclónicas (pág. 2, [0013], pág. 75, [0273]), al igual que el Compuesto A de la presente solicitud, el cual también se destina a uso terapéutico, particularmente al tratamiento de trastornos convulsivos. Asimismo, D2 enseña explícitamente que tales compuestos pueden presentarse en formas cristalinas o polimórficas que exhiben propiedades ventajosas frente a otras formas sólidas, tales como mayor estabilidad, mejor solubilidad, facilidad de manipulación, ausencia de disolventes tóxicos y mayor pureza (pág. 3, [0032]).

En este sentido, D2 sugiere de manera clara y directa que los compuestos empleados en el tratamiento de convulsiones pueden obtenerse en distintas formas sólidas, incluyendo polimorfos, y que dichas formas pueden presentar propiedades fisicoquímicas mejoradas respecto del compuesto de partida. Esta enseñanza no depende de la estructura química concreta del compuesto de D2, sino que se refiere a un fenómeno general y ampliamente reconocido en la química del estado sólido, aplicable a compuestos orgánicos con uso farmacéutico, como el Compuesto A de D1.

Si bien D2 no proporciona información específica sobre el número de formas cristalinas posibles, su identidad concreta ni sus propiedades particulares, ni se refiere al mismo

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

compuesto divulgado en D1, ello no desvirtúa su valor como documento complementario. La imposibilidad de predecir de antemano cuántas formas cristalinas existe, cuáles son o qué propiedades presentan no elimina la motivación técnica para investigar su existencia. Dicha incertidumbre es inherente a los ensayos rutinarios en química del estado sólido y no confiere nivel inventivo cuando el camino a seguir está claramente sugerido por el estado de la técnica.

Con base en la combinación de D1 y D2, la persona versada en la materia tendría una motivación clara y directa para llevar a cabo el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del Compuesto A, **con una expectativa razonable de éxito**, con el fin de obtener una forma sólida alternativa con propiedades fisicoquímicas distintas o mejoradas.

Finalmente, se aclara que la determinación de cuántas formas cristalinas puede existir, la identificación de dichas formas y la evaluación de sus propiedades fisicoquímicas constituyen actividades rutinarias dentro del campo de la química del estado sólido. La existencia de polimorfismo es una propiedad intrínseca de la molécula, y la labor del solicitante consiste en identificar y caracterizar una forma preexistente, lo cual, aun cuando pueda implicar un número considerable de ensayos experimentales, no confiere por sí mismo nivel inventivo.

Respecto al efecto técnico de la solicitud el solicitante expone:

“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

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

forma cristalina reivindicada posee propiedades relevantes y ventajosas en comparación con el Compuesto A divulgado previamente.”

Esta Oficina reconoce que la solicitud presenta datos experimentales que muestran que la Forma cristalina 4 del Compuesto A exhibe una mejora significativa en las propiedades de flujo, cuantificada mediante un Índice de Carr de 8, en comparación con un Índice de Carr de 36 para el Compuesto A divulgado previamente. Asimismo, se reconoce que las propiedades reológicas de un ingrediente farmacéutico activo constituyen un parámetro relevante para su manufactura a escala industrial, tal como correctamente expone el solicitante en su memorial de respuesta.

No obstante, si bien se reconoce un efecto técnico atribuido a la forma cristalina, esto no implica, por sí solo, la existencia de nivel inventivo, ya que dicho efecto constituye el resultado esperable de la aplicación de las enseñanzas del estado de la técnica.

En el presente caso, D1 ya divulga el Compuesto A en forma sólida obtenida por recristalización, estableciendo de manera inequívoca que dicho compuesto es susceptible de cristalizar (pág. 25-26, ejemplo 11). A partir de esta enseñanza, la persona versada en la materia se enfrenta al problema técnico objetivo de proporcionar una forma sólida alternativa del Compuesto A con propiedades de procesabilidad adecuadas o mejoradas, problema que es típico y recurrente en el desarrollo farmacéutico.

D2, como documento complementario, refuerza esta motivación al enseñar que compuestos empleados en el tratamiento de trastornos convulsivos pueden presentarse en diferentes formas cristalinas o polimórficas, las cuales pueden exhibir propiedades fisicoquímicas ventajosas, incluyendo aquellas relevantes para su manipulación y fabricación (pág. 3, [0032], pág. 2, [0013]; pág. 75, [0273]; Rev. 49). Esta enseñanza general proporciona a la persona experta una expectativa razonable de éxito para investigar nuevas formas sólidas del Compuesto A conocido en D1.

Adicionalmente, es ampliamente conocido en el estado de la técnica que distintos polimorfos de un mismo principio activo pueden presentar diferencias sustanciales en propiedades de manufactura y comportamiento de flujo del polvo. Por ejemplo, Sánchez, G. EG, *Et al* ⁽³⁾, demuestran que diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto farmacéutico exhiben comportamientos de flujo y desempeño tecnológico distintos, afectando directamente la fabricación de cápsulas. Este tipo de enseñanza confirma que la variación de propiedades reológicas entre polimorfos era previsible y esperable para la persona versada en la materia.

En consecuencia, la mejora en el Índice de Carr observada para la Forma cristalina 4 no puede considerarse un efecto inesperado o sorprendente, sino un resultado posible y razonablemente previsible del cribado rutinario de polimorfos de un compuesto plenamente conocido. El hecho de que la Forma 4 exhiba una fluidez particularmente favorable no transforma dicha forma en inventiva, ya que la existencia del polimorfismo y la variación de propiedades de flujo entre distintas formas sólidas constituyen propiedades intrínsecas de la molécula, y su identificación forma parte de actividades experimentales habituales en la química del estado sólido.

Por tanto, aun cuando la solicitud demuestre una ventaja técnica en términos de fluidez del polvo, dicha ventaja no es suficiente para sustentar nivel inventivo, en la medida en que se deriva de manera evidente de la combinación de D1 con D2, y a la luz de los conocimientos del estado de la técnica.

³ Sánchez G, Elizabeth G., Yépez M, Lilian., Hernández A, Vicente J., Jung C, Helgi. (2014). The influence of polymorphism on the manufacturability and in vitro dissolution of sulindac-containing hard gelatin capsules. *Pharmaceutical Development and Technology*, DOI: 10.3109/10837450.2013.862263. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24417644/>.

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

El solicitante sigue su argumentación y manifiesta que:

“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.”

Esta Oficina resalta que el análisis de nivel inventivo no requiere que el estado de la técnica describa explícitamente la forma cristalina específica reivindicada, sino que consiste en determinar si la solución propuesta habría resultado 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, conforme a lo expuesto en el Oficio No. 12481 de 5 de agosto de 2025 y en la presente resolución.

En la primera etapa, se determinó que el estado de la técnica más cercano es D1, el cual divulga la preparación del compuesto N-[4-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamida en forma sólida, obtenido mediante enfriamiento a temperatura ambiente y posterior recrystalización en tolueno (pág. 25-26, ejemplo 11). Asimismo, D1 divulga que dichos compuestos son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos asociados a la activación o modulación de canales de iones de potasio, incluyendo los trastornos convulsivos (resumen).

En la segunda etapa, se identificó la diferencia entre la solicitud y D1. Específicamente, la solicitud reivindica una Forma cristalina 4 del compuesto A, caracterizada por un patrón XRPD que comprende picos en 13.62, 14.16, 14.61, 18.44, 19.92 y 22.97 grados $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ para cada pico.

En una tercera etapa, se evaluó el efecto técnico asociado a dicha diferencia. De acuerdo con la descripción, cuando el Compuesto A y la Forma 4 se encuentran micronizados a $d_{50} \leq 3 \mu\text{m}$ y $d_{90} \leq 5 \mu\text{m}$, el Compuesto A exhibe un índice de Carr de 36, correspondiente a una fluidez muy pobre, mientras que la Forma 4 presenta un índice de Carr de 8, indicativo de una fluidez excelente (pág. 94, líneas 18 a 21).

Con base en ello, en la cuarta etapa se formuló el problema técnico objetivo como: ¿cómo modificar la forma sólida divulgada en D1 para obtener una forma sólida que presente mejores propiedades de fluidez?

Finalmente, en la quinta etapa se evaluó si la solución propuesta habría resultado obvia para una persona versada en la materia. Se encontró que el estado de la técnica incluye un segundo documento, D2, el cual divulga compuestos empleados en el tratamiento del síndrome de epilepsia mioclónica, caracterizado principalmente por convulsiones mioclónicas (pág. 2, [0013]; pág. 75, [0273]; Rev. 49). D2 enseña que dichos compuestos pueden presentarse en diferentes formas polimórficas, las cuales pueden caracterizarse mediante XRPD (pág. 32, [0228]), y señala expresamente que la obtención de polimorfos de un compuesto conocido constituye una estrategia para lograr propiedades ventajosas, tales como mayor estabilidad, mayor solubilidad, mejores propiedades de manipulación, ausencia de disolventes tóxicos asociados y mayor pureza (pág. 3, [0032]). Adicionalmente, es ampliamente conocido en el estado de la técnica que diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto farmacéutico exhiben comportamientos de flujo y

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

desempeño tecnológico distintos, lo cual impacta directamente en procesos de fabricación, tales como el llenado de cápsulas ⁽³⁾.

En este contexto, la obtención de una forma cristalina específica que exhiba un índice de Carr inferior, aun cuando su valor exacto no sea predecible a priori, no constituye un efecto inesperado, sino la consecuencia de aplicar una vía técnica conocida y claramente sugerida por el estado de la técnica. Por lo tanto, la obtención de una forma con mejor fluidez se encuentra dentro del espectro de resultados razonablemente esperables al llevar a cabo estudios de polimorfismo sobre un compuesto farmacéutico conocido.

Por consiguiente, a la luz de estas enseñanzas, se concluyó que una persona normalmente versada en la materia habría estado motivada a obtener formas sólidas alternativas del Compuesto A divulgado en D1, aplicando modificaciones rutinarias conforme a lo enseñado en D2, con el fin de obtener un sólido con propiedades adecuadas para su formulación farmacéutica. En consecuencia, la presente solicitud carece de nivel inventivo, dado que el camino técnico seguido por el solicitante habría resultado obvio a la luz del estado de la técnica citado. Contrariamente a lo manifestado por el solicitante, esta Oficina considera que la falta de nivel inventivo ha sido debidamente demostrada mediante un análisis estructurado y fundado en el enfoque problema-solución y en las enseñanzas disponibles en el estado de la técnica.

Concluye el solicitante y manifiesta que:

“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.”

Esta Superintendencia advierte que se realizó el estudio del nuevo capítulo reivindicatorio, sin embargo, en lo referente a la solicitud voluntaria de un tercer estudio de patentabilidad, el mismo no resulta procedente, como quiera que no se han presentado nuevos documentos ni elementos de juicio que ameriten realizar el estudio solicitado ni que en suma desvirtúen las objeciones a la patentabilidad de su solicitud conforme lo expuesto en el Oficio No. 12481 de 5 de agosto de 2025, ni tampoco se realizó el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad, además de que es posible seguir empleando los documentos citados en el Oficio No. 12481, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

En vista de lo anterior, esta Superintendencia considera que la Forma 4 del Compuesto A 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 D2, y no presenta efectos técnicos inesperados que puedan justificar una conclusión distinta.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2022/0005890 de 11 de julio de 2025, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “FORMA CRISTALINA 4 DEL COMPUESTO N-[4-(6-FLUORO-3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-IL)-2,6-DIMETILFENIL]-3,3-DIMETILBUTANAMIDA Y SU COMPOSICIÓN QUE TIENE ACTIVIDAD COMO MODULADOR SELECTIVO DE CANALES DE POTASIO”.

Ref. Expediente N° NC2022/0005890

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 CRISTALINA 4 DEL COMPUESTO N-[4-(6-FLUORO-3,4-DIHIDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-IL)-2,6-DIMETILFENIL]-3,3-DIMETILBUTANAMIDA Y SU COMPOSICIÓN QUE TIENE ACTIVIDAD COMO MODULADOR SELECTIVO DE CANALES DE POTASIO”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a XENON PHARMACEUTICALS 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 12 de marzo de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2026.03.12
23:04:07 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.