

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 44605

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

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 12 de enero de 2022 con el N° NC2022/0000117, por MYOKARDIA, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE (R)-4- (1-((3- (DIFLUOROMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)SULFONIL) -1-FLUOROETIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDINA -1-CARBOXAMIDA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2020/042028 del 15 de julio de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 950 el 17 de enero de 2022, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 19538 de 31 de octubre 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, mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0000117 del 13 de marzo de 2026, el solicitante respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las nuevas reivindicaciones 1 a 13 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."*

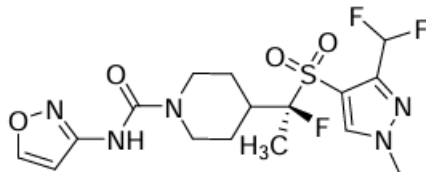
Que las reivindicaciones 1 a 13, bajo el radicado número NC2022/0000117 del 13 de marzo de 2026, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar 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.

Ref. Expediente N° NC2022/0000117



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).

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.

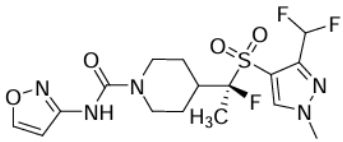
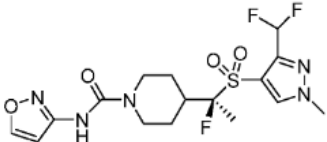
Nivel Inventivo

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 13 de marzo de 2026) refiere a: “*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:

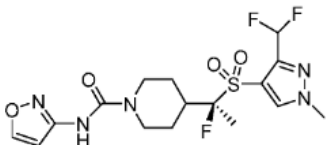
¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=pn%3DWO2016118774A1>

²Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un polimorfo de la Fórmula (I-491): 	El compuesto de fórmula  (Reiv. 29 compuesto 20, Pág. 73)	Enseña la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y como varían sus propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad, higroscopia, 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 picos expresados en grados 2-theta ± 0,2° en cada uno de 7,88; 10,20; 15,42; 16,28; 19,02; 20,70 y 26,88 grados se caracteriza por una endoterma a 185-200°C	---	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 menciona formas cristalinas del compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-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 picos expresados en grados 2-theta ± 0,2° en cada uno de 7,88; 10,20; 15,42; 16,28; 19,02; 20,70 y 26,88 grados se caracteriza por una endoterma a 185-200°C.

No se evidencia un efecto asociado al mencionar las formas cristalinas del compuesto (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin 1-carboxamida, particularmente la forma cristalina B caracterizada por el patrón de difracción de rayos X en polvo y la endoterma mencionados. Lo anterior al considerar que D1 también enseña que el mismo compuesto y que 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?

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, entalpía, presión de vapor, estabilidad, hábito 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 y caracterizarla, 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 13 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Con respecto a las modificaciones presentadas, el solicitante manifiesta:

“(...) , con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 15 de mayo de 2025, en respuesta al segundo examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se modifican las Reivindicaciones 1 a 3 y 12, para especificar una “primera endoterma” y una “segunda endoterma”

Este Despacho acepta las modificaciones presentadas bajo el radicado NC2022/0000117 del 13 de marzo de 2026 por ajustarse a las prescripciones legales.

Con respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta:

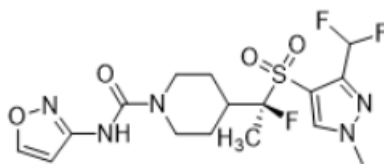
“(...) llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, conforme a lo mencionado previamente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, se modificaron las Reivindicaciones 1 a 3 y 12, para hacer referencia a una primera o segunda endoterma. Por lo tanto, considero superadas las objeciones relacionadas”

Teniendo en cuenta la modificación presentada bajo el radicado NC2022/0000117 del 13 de marzo de 2026, se consideran las objeciones superadas.

Con respecto a las objeciones de nivel inventivo, el solicitante manifiesta:

“(...) es importante señalar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 se modificó de forma que reclama un polimorfo de la Fórmula (I-491):

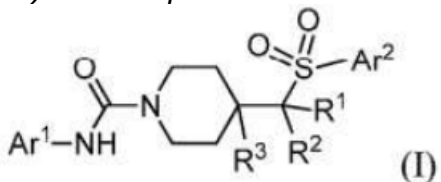
Ref. Expediente N° NC2022/0000117



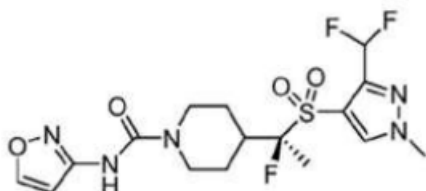
en donde el polimorfo es la Forma B de I-491, y (i) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 7,88; 10,20; 15,42; 16,28; 19,02; 20,70; 26,88 y; (ii) se caracteriza por una primera endoterma a 185-200°C; y/o (iii) se caracteriza por una primera endoterma a 192,7 °C ± 2 °C; y/o (iv) dimensiones de celda unitaria de a=11,93 Å, b=13,24 Å, c=13,51 Å, $\alpha=65,40^\circ$, $\beta=80,08^\circ$ y $\gamma=89,18^\circ$.

Así, es relevante notar que en el presente caso, a lo largo de tres exámenes de fondo, el Solicitante ha demostrado su interés por superar las objeciones elevadas y como prueba de ello, ha introducido diferentes limitaciones en el alcance reclamado. Así, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto posee un alcance más restringido con respecto a las patentes concedidas en otras contrapartes como Eurasia (EA202290338), Estados Unidos (17/678,569), Chile (CL72,404) y Taiwán (TW109123966). En particular, en la presente solicitud, la Reivindicación 1 caracteriza la forma B por un patrón XRPD de siete picos y al menos uno de un endotermo y dimensiones de la celda unidad. Lo anterior, es totalmente coherente con los requisitos para la caracterización de un polimorfo, establecidos en la Guía de la SIC, que indica que el patrón de difracción de rayos X en polvo es la técnica más útil para estudio del polimorfismo y que en algunos casos se deberá caracterizar por al menos uno de los otros parámetros fisicoquímicos (espectroscopía Raman e IR, espectroscopía RMN-C13 o métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC). En el presente caso, el polimorfo está definido por su patrón de XRPD característico, una primera y segunda endotermas y adicionalmente por las dimensiones de su celda unitaria.

“(…) me permito señalar que D1 divulga compuestos de formula (I):



entre los que se encuentra el compuesto 20:



tal y como señala el Despacho en su análisis, la diferencia entre D1 y la presente invención radica en que D1 no divulga la forma cristalina aquí reclamada, i.e., la Forma B. Aún más, como se señala en los párrafos [0038] y [0039] del Capítulo Descriptivo; “Se ha descubierto que una serie de polimorfos de (R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida (I-491) y sus sales farmacéuticamente aceptables aumentan la contractilidad mejorando la liberación de fosfato de la miosina sin prolongar la sístole ni acortar la diástole. (...). La Forma B se identificó como el polimorfo más estable (en comparación con las Formas A, C y D) y, por lo tanto, se seleccionó como el polimorfo principal para el desarrollo. Cuanto más estable sea un polimorfo, menos probable es que cambie con el tiempo a otra forma durante el almacenamiento, ya sea como ingrediente farmacéutico activo o en un producto formulado. Los cambios en la forma polimórfica durante el almacenamiento o procesamiento pueden

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

conducir a variaciones en la solubilidad, velocidad de disolución o biodisponibilidad; por lo tanto, es fundamental identificar un polimorfo estable para usar como fármaco candidato en las primeras etapas del desarrollo.”

“(…) tal y como se muestra en el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo, de todas las formas polimórficas divulgadas, la Forma B resulta ser la más estable a temperaturas inferiores a 70 °C, lo cual es particularmente ventajoso en el contexto de los compuestos terapéuticos. Además de esta notable estabilidad, la Forma B también presenta, de manera sorprendente, un carácter no higroscópico, tal como se observa en la isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) del Ejemplo 6, párrafo [0163] del Capítulo Descriptivo.”

(…) vale la pena resaltar que D2 corresponde a un manual general sobre polimorfos que describe técnicas cristalográficas conocidas. Sin embargo, es posible observar que el mismo D2 reconoce las limitaciones de dichos métodos, mencionando 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.” (Página 65 – mi traducción, mi subrayado). En otras palabras, dicho libro reconoce que es virtualmente imposible predecir la estructura cristalina que un compuesto específico puede adquirir. El mismo libro señala que “este capítulo [Capítulo 6 – predicción de formas cristalinas] busca demostrar los tipos de perspectivas sobre el polimorfismo que pueden surgir de la combinación de varias herramientas computacionales con trabajo experimental, teniendo debidamente en cuenta las limitaciones de las técnicas.” (página 65 – mi traducción, mi subrayado). De hecho, el mismo libro reconoce que, incluso si las técnicas computacionales ofrecen conocimientos teóricos, la validación experimental sigue siendo indispensable.

(…) me permito resaltar que, de acuerdo con el conocimiento actual del campo de la química, ninguna forma cristalina es predecible. Pese a que la comunidad científica ha realizado un progreso considerable en el entendimiento de formas cristalinas, todavía no es posible predecir cuáles cristales, hidratos o solvatos se pueden obtener de un compuesto (si los hay) simplemente a partir de su fórmula molecular, ni mucho menos las propiedades fisicoquímicas de los mismos. En este sentido, y contrario a la opinión del Despacho, si bien las técnicas para la obtención de formas cristalinas son del conocimiento general para la persona medianamente versada en la materia, no es posible predecir su conformación estructural, es decir, la forma cristalina, que un compuesto adoptaría (si la hubiera). (...) Además, no existe un protocolo universal para llevar a cabo la experimentación requerida. Una gran variedad de técnicas y parámetros debe ser analizada en cada caso particular. Cada compuesto presenta una situación específica con retos específicos, y el conocimiento derivado de un compuesto no se aplica necesariamente a otro, incluso en moléculas relacionadas estructuralmente. Específicamente, la estabilidad cinética, un aspecto fundamental en el campo farmacéutico, no puede ser prevista, a diferencia de la estabilidad termodinámica. Es más, ninguna de las propiedades de una forma cristalina que no ha sido sintetizada pueden ser anticipadas. Por lo tanto, la existencia, naturaleza y propiedades fisicoquímicas de cualquier forma cristalina son inherentemente impredecibles, y por lo tanto no pueden ser derivadas de manera obvia y evidente a partir del arte previo. (...) e puede afirmar que la existencia de polimorfismo para un compuesto determinado es impredecible, y el polimorfismo, la formación de polimorfos y cualquier tipo de estructuras tridimensionales y propiedades fisicoquímicas resultantes de los mismos son comprendidas para la persona medianamente versada en la materia como elementos completamente impredecibles. Un ejemplo de una referencia técnica que respalda esta posición se puede encontrar en Cruz-Cabeza et al. (2020), que analiza cómo las relaciones estructura-actividad en el polimorfismo son altamente impredecibles: “Sabemos por diversas bases de datos que entre el 37 % y el 66 % de los compuestos presentan polimorfismo. La gran mayoría de los

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

compuestos polimórficos se reportan con solo un par de polimorfos (89 %), un 9 % con tres polimorfos y solo un 2 % con cuatro o más polimorfos. Sin embargo, sigue siendo imposible saber, basándose únicamente en la estructura molecular, si un compuesto será polimórfico o, en efecto, cómo decidir si en la experimentación se han encontrado todos los polimorfos posibles.” 2 (...) “En términos del conocimiento y la comprensión actuales, ninguna forma cristalina es predecible. Para poner esa afirmación en términos más concretos, a pesar del hecho de que la comunidad de químicos que trabajan con cristales moleculares ha logrado un progreso notable en la comprensión y el trabajo con esos materiales, todavía no es posible predecir, a partir de una fórmula molecular, el panorama de formas cristalinas, incluido el número de polimorfos, hidratos y solvatados que podrían ser posibles (si los hay), cómo se podrían obtener las formas cristalinas aún desconocidas o cuáles podrían ser sus propiedades.” 3 (mi traducción, mi subrayado). “Qué polimorfo de un fármaco cristalino se formará bajo ciertas condiciones no puede predecirse” 4

(...) Bernstein menciona que “La posibilidad de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto en particular, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocidos no son en absoluto evidentes. Todavía no existen métodos sistemáticos completos para determinar de manera factible esas condiciones. Además, somos casi totalmente ignorantes respecto a las propiedades que podrían esperarse de cualquier nuevo polimorfo que pudiera obtenerse.” (mi traducción). Adicionalmente, también menciona que “Si bien no resulta sorprendente que muchos materiales de importancia farmacéutica se hayan encontrado como polimórficos, o que cualquier compuesto en particular pueda resultar ser polimórfico, cada compuesto representa esencialmente una nueva situación, y el estado de nuestro conocimiento y comprensión del fenómeno del polimorfismo es todavía tal que no podemos predecir con ningún grado de certeza si un compuesto será polimórfico, indicar cómo obtener posibles polimorfos (desconocidos) o prever cuáles podrían ser sus propiedades.” (mi traducción)5 . “Dado que la predicción de estructuras cristalinas aún no es generalmente posible, debemos conformarnos con examinar las estructuras cristalinas de los compuestos a posteriori, buscando explicaciones de por qué los solvatos se forman o no.” 6 (mi traducción). “En general sigue siendo imposible predecir la estructura incluso de los sólidos cristalinos más simples a partir del conocimiento de su composición.” 7 (mi traducción). (...) es posible afirmar que la creación de una forma cristalina de un compuesto es un proceso completamente experimental. Así, la persona medianamente versada en la materia no puede predecir la existencia de formas cristalinas de un compuesto, así como las condiciones necesarias para crearlas o las propiedades fisicoquímicas de las formas cristalinas resultantes. En vista de la naturaleza impredecible de las formas polimórficas es claro evidenciar que la presente solicitud reviste nivel inventivo.

(...) contrario a la opinión del Despacho, que considera que las características de la Forma B del compuesto de interés no son sorprendentes, me permito resaltar que, en vista de las referencias técnicas citadas anteriormente, el descubrimiento de múltiples formas polimórficas del compuesto I-491 es, por sí solo, inesperado. Una persona medianamente versada en la materia no tendría una guía particular y específica para predecir con certeza que un compuesto en particular, como I-491, presentara alguna forma polimórfica, y mucho menos múltiples (por ejemplo, al menos cuatro) formas polimórficas. De hecho, algunos compuestos no presentan polimorfismo. El hecho de que D2 presuntamente describa técnicas para la identificación y caracterización de formas polimórficas no hace que el descubrimiento de múltiples formas polimórficas para I-491 sea menos sorprendente.

(...) la existencia de múltiples formas polimórficas puede ser problemática, ya que un compuesto puede interconvertirse entre formas polimórficas al exponerse a ciertas condiciones ambientales (por ejemplo, en presencia de ciertos solventes, entre otros). Dado que las diferentes formas polimórficas usualmente presentan propiedades

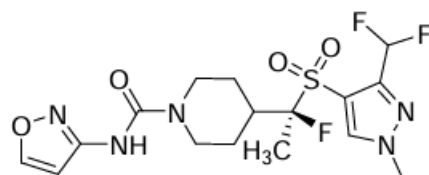
Ref. Expediente N° NC2022/0000117

considerablemente distintas, la interconversión polimórfica representa un desafío a la hora de desarrollar formas seguras y eficaces de un compuesto terapéutico. Un ejemplo de esto se puede encontrar en el caso del ritonavir, un fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que fue retirado del mercado “cuando apareció inesperadamente un polimorfo termodinámicamente más estable y hasta entonces desconocido, lo que tuvo graves consecuencias para el producto comercializado y los pacientes que tomaban el medicamento” 8 . Además, los compuestos higroscópicos y/o sus formas polimórficas correspondientes pueden presentar problemas de fabricación debido a las dificultades asociadas con la manipulación de dichos compuestos y/o formas polimórficas.

*(...) la Forma B de I-491 posee un efecto combinado de alta estabilidad polimórfica y un carácter no higroscópico, el cual sería inesperado para la persona medianamente versada en la materia. Además, se debe resaltar que no hay sugerencia o enseñanza alguna en el arte previo sobre alguna forma cristalina específica de I-491 proporcionaría dicha combinación particular de propiedades, por lo cual su nivel inventivo debería ser reconocido. Por lo tanto, incluso suponiendo, a efectos de argumentación, que la estabilidad de la Forma B no hubiera sido sorprendente para una persona medianamente versada en la materia, lo cual se demostró anteriormente no es el caso, **la combinación inesperada de estabilidad polimórfica y no higroscopicidad de la Forma B es suficiente para que las reivindicaciones sean consideradas inventivas con respecto a los documentos citados.***

Es más, como una persona medianamente versada en la materia sabría, no es posible predecir las implicaciones que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes moléculas, incluso aquellas que parezcan mínimas, sobre su estabilidad o solubilidad. De hecho, en el campo de la farmacia química, se reconoce que existe un alto grado de imprevisibilidad: los efectos biológicos, farmacológicos y farmacotécnicos derivados de modificaciones estructurales son, en gran medida, imposibles de anticipar. Ello incluye no solo los cambios en la configuración tridimensional de la molécula, sino también la manera en que dicha molécula cristaliza, su comportamiento en solución y las interacciones moleculares que de ello resultan, las cuales pueden alterar radicalmente su estabilidad o su solubilidad.”

Este Despacho no encuentra los argumentos persuasivos y reitera que D1 y D2 son pertinentes para afectar la patentabilidad del (R)-4-(1-((3- (difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin-1-carboxamida, , teniendo en cuenta que



D1 ya había dado a conocer dicho compuesto y su actividad 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 (Resumen, compuesto 20, Reiv. 29, pág. 73). Así mismo, D2 divulga como la existencia de estructuras cristalinas de diversos polimorfos de una sustancia, hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas distintas debido a diferencias en su forma, dimensiones, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de celda unitaria: polimorfos distintos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de diferencias en el empaquetamiento molecular. Estas diferencias en las propiedades físicas existentes entre las formas cristalinas de un polimorfo pueden conducir a diferencias observables que tienen implicaciones para el procesamiento, la

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

formulación y la disponibilidad de medicamentos (Resumen Pág. 2-3). D2 divulga que 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).

Adicionalmente, es pertinente mencionar que, aunque D2 no enseña de manera puntual la forma cristalina reclamada en la presente solicitud, el documento sí señala las características básicas para llevar a cabo un proceso de cristalización que permite la obtención de las mismas (Pág. 76-139). 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); por lo tanto, también sería obvio para la persona normalmente versada en la materia encontrar las formas polimórficas más estables, sus condiciones de estabilidad e interconvertibilidad para el desarrollo óptimo del compuesto.**

En consecuencia, no es posible concluir que la identificación de una nueva forma cristalina implique actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y que la capacidad de tener distintas formas cristalinas es una propiedad intrínseca de dicho compuesto, tal y como se enseña en D2.

En concordancia con lo anterior, y frente a los supuestos efectos efecto de la forma cristalina mencionados por el solicitante en los ejemplos 4 y 6 de la descripción, **este Despacho reitera que se encuentra dentro de la experticia de la persona versada en la materia la conducción de distintas pruebas como las de estabilidad e higroscopicidad con la intención de precisamente determinar cual de todas las formas cristalinas identificadas de un compuestos es la más estable, y por lo tanto es la más apropiada para poder continuar con el desarrollo.** En consecuencia, la determinación de dichas propiedades no puede ser considerados como un aporte técnico sorprende sino el resultado del resultado rutinario (caracterización) en la identificación/desarrollo de formas polimórficas de un compuesto dado.

Por último, este Despacho le recuerda al solicitante que el derecho de patente es de carácter territorial, por lo tanto, su alcance y efectos jurídicos se limitan exclusivamente a la jurisdicción en la que ha sido solicitada. Es responsabilidad de cada territorio velar por que se cumplan los requisitos de patentabilidad de acuerdo con la normativa vigente en el país y en consecuencia decisiones adoptadas por oficinas de patentes de otros países no tiene carácter vinculante.

Ref. Expediente N° NC2022/0000117

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:

“FORMAS POLIMÓRFICAS DE (R)-4- (1-((3- (DIFLUOROMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)SULFONIL) -1-FLUOROETIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDINA -1-CARBOXAMIDA”

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

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

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 16-06-2026
12:07:03 PM
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.