

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2018/0006473**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“COCRISTAL DEL COMPUESTO (S)-3-(1-((1-ACRILLOILPIRROLIDIN-3-IL)OXI)ISOQUINOLIN-3-IL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5(4H)-ONA,MÉTODO DE PRODUCCIÓN DEL MISMO Y FORMULACIONES QUE CONTIENEN DICHO COCRISTAL” (nuevo título)

Solicitante: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **5200** del 20 de abril de 2020, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al título de la solicitud

Siguiendo la amable sugerencia del examinador, se ha procedido a modificar el título de la solicitud así:

“COCRISTAL DEL COMPUESTO (S)-3-(1-((1-ACRILLOILPIRROLIDIN-3-IL)OXI)ISOQUINOLIN-3-IL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5(4H)-ONA,MÉTODO DE PRODUCCIÓN DEL MISMO Y FORMULACIONES QUE CONTIENEN DICHO COCRISTAL”

Por lo tanto, este título refleja con mayor claridad el objeto reivindicado.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- El contenido de la reivindicación 1 ha sido modificado para recitar que el ácido corresponde al ácido gentísico y, asimismo, para recitar los picos correspondientes al cocrystal. Vale mencionar que la Descripción revela un máximo de 9 picos, por lo que no es posible incluir valores adicionales.
- Teniendo en cuenta lo anterior, las demás reivindicaciones también han sido limitadas al ácido gentísico, incluyendo las reivindicaciones de método (nuevas reivindicaciones 11 a 15).
- No se incluye las anteriores reivindicaciones 2 a 9. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias han sido reenumeradas.
- La nueva reivindicación 14 (anterior reivindicación 15) ya no incluye la expresión *"por lo menos un"*.
- Se incluye nuevas reivindicaciones 3 a 9 dirigidas a modalidades específicas del cocrystal de acuerdo con la invención.

Las modificaciones a las reivindicaciones 1, 2 y 11 a 15 (anteriores reivindicaciones 1, 10 y 12 a 16) y la modificación para incluir la nueva reivindicación 3, están soportadas en el párrafo [0029] de la Descripción.

La modificación para incluir las nuevas reivindicaciones 4 a 6, está soportada en la anterior reivindicación 1 y en el párrafo [0030] de la Descripción.

La modificación para incluir las nuevas reivindicaciones 7 a 9, está soportada en la anterior reivindicación 1 y en el párrafo [0031] de la Descripción.

No se ha adicionado materia nueva, por medio de estas reivindicaciones modificadas.

3. Claridad del pliego reivindicatorio

De conformidad con las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones son claras y concisas. En particular:

- El examinador ha objetado reivindicaciones 1 - 10, porque no se incluye el patrón de difracción de rayos X, relativo a los ángulos 2θ correspondientes a al menos 10 a picos que permitan caracterizar y diferenciar la forma cristalina.

A este respecto se llama la atención del examinador sobre las modificaciones introducidas, de forma que las reivindicaciones que definen el cocrystal se encuentran debidamente caracterizadas por el patrón de rayos X relativo a los ángulos 2θ correspondientes a 9 picos. Tal como se indicó anteriormente, la Descripción solamente provee soporte para un máximo de 9 picos, por lo que no es posible adicionar más. En todo caso, el cocrystal se encuentra definido de forma suficientemente clara y concisa, conforme a la práctica aplicable.

- El examinador ha objetado el uso de las expresiones “ácido orgánico”, “de forma opcional” y “por lo menos un” a lo largo de las reivindicaciones.

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas, es posible determinar las nuevas reivindicaciones no incluyen estos términos.

De esta manera, se superan las objeciones formuladas por el examinador y puede establecerse que la presente solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Nivel inventivo

El examinador considera que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: WO/2014/164558 y D2: “Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients”, hace obvio el objeto de las anteriores reivindicaciones 1 a 11.

A este respecto, se desea manifestar nuestro desacuerdo con la opinión del examinador, por cuanto el objeto de la presente solicitud no resulta obvio a la luz de la combinación de D1 y D2, por las siguientes razones:

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, puede establecerse que la presente invención se refiere a un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (en adelante “compuesto (A)”) y ácido gentísico.

En este sentido es importante mencionar que el documento D2 revela: “Sin embargo, en general, la predicción de si ocurrirá la cocrystalización aún no es posible y, en la actualidad, debe responderse empíricamente” (página 362, columna izquierda, líneas 14-17, el énfasis es nuestro).

Ahora bien, tal como puede establecer una persona experta, ni D1 ni D2 realmente revelan la formación de un cocrystal del compuesto (A) y ácido gentísico. Por consiguiente, dicha persona no puede predecir, a partir de D1, D2, o su combinación, si se puede formar un cocrystal del compuesto (A) y ácido gentísico.

Además, como se enseña en D2 “Se descubrió que el cocrystal de fluoxetina HCl:ácido benzoico tiene una disminución de la solubilidad acuosa en un 50%” (página 365, columna izquierda, líneas 46 - 4). Por lo tanto, la solubilidad de los cristales puede disminuir.

Por el contrario, la solubilidad del cocrystal del compuesto (A) y el ácido gentísico de la presente invención se mejora con respecto a la del compuesto (A) (véase la Tabla 21 de la presente solicitud). Dicha solubilidad mejorada del cocrystal del compuesto (A) y el ácido gentísico es impredecible a partir de las enseñanzas de D1, D2, o su combinación, incluso para una persona experta.

Consecuentemente, la presente invención es inventiva sobre D1 y D2.

Por lo tanto, la presente solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por quince (15) reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/jms
P4911
RESPUESTA AO5200

REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico, caracterizado porque el cocrystal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos en espaciamentos de red (d) de $13,04 \pm 0,2$, $10,92 \pm 0,2$, $9,97 \pm 0,2$, $6,14 \pm 0,2$, $5,96 \pm 0,2$, $5,28 \pm 0,2$, $4,67 \pm 0,2$, $3,63 \pm 0,2$ y $3,28 \pm 0,2$ angstroms.

2. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque una relación molar de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico ((S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona:ácido gentísico) es 1:1.

3. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el cocrystal es un no hidrato.

4. Un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico, caracterizado porque el cocrystal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos en espaciamentos de red (d) de $25,97 \pm 0,2$, $13,06 \pm 0,2$, $7,98 \pm 0,2$, $7,64 \pm 0,2$, $7,08 \pm 0,2$, $6,54 \pm 0,2$, $6,01 \pm 0,2$, $5,24 \pm 0,2$ y $5,02 \pm 0,2$ angstroms.

5. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque una relación molar de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico ((S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona: ácido gentísico) es 1:3.

6. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el cocrystal es un trihidrato.

7. Un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico, caracterizado porque el cocrystal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos en espaciamentos de red (d) de $25,08 \pm 0,2$, $9,02 \pm 0,2$, $7,20 \pm 0,2$, $6,83 \pm 0,2$, $6,42 \pm 0,2$, $6,25 \pm 0,2$, $5,98 \pm 0,2$, $5,25 \pm 0,2$ y $5,01 \pm 0,2$ angstroms.

8. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque una relación molar de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico ((S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona: ácido gentísico) es 1:3.

9. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el cocrystal es un monohidrato.

10. Un medicamento caracterizado porque comprende el cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un método de producción del cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la mezcla y la agitación de una solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, y una solución de ácido gentísico.

12. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el ácido gentísico en la solución mezclada de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución de ácido gentísico tiene una concentración de 0,298 a 0,592 mol/L.

13. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el ácido gentísico en la solución mezclada de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución de ácido gentísico tiene una concentración de 0,388 a 0,592 mol/L.

14. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque un solvente de la solución de ácido gentísico es

(i) agua,

(ii) un solvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcohol isopropílico, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, metanol, etanol, 1-propanol, tetrahidrofurano, acetona, 2,2,2-trifluoroetanol, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, y ácido acético, o

(iii) un solvente mixto del solvente orgánico seleccionado del grupo que se describe en el punto (ii) y agua.

15. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque comprende la adición, como cristal de siembra, de un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico a la mezcla de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución de ácido gentísico.