CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS
Calle 72 # 10 – 07 Of. 603
Phone: 2113097 Fax: 2554538
Bogotá, D.C., Colombia
www.cuestalawyers.com
Respuesta Requerimiento
EXP: NC2019/0001740

Señora
Edna Marcela Ramirez Orozco
Directora de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada ***Nueva Sal de (R)-(1-Metilpirrolidin-3- IL)Metil(3'-Cloro-4'-Fluoro-[1,1'-Bifenil]-2-IL)Carbamato y una Forma Cristalina del Misma.***

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 200988 del 13 de mayo de 2020.

Expediente No. NC2019/0001740

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **Dong-A ST Co., Ltd**, doy respuesta al Oficio No. 200988 del 13 de mayo de 2020, bajo los siguientes términos:

1. Reivindicaciones relativas a un uso:

El Examinador considera que el uso de la reivindicación 31 no es patentable, de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, teniendo en cuenta que hace clara alusión al uso de los compuestos de las reivindicaciones que la preceden, cuando menciona: "Un antagonista del receptor M3 muscarínico para prevenir o tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad pulmonar obstructiva crónica…"

En vista de la objeción planteada, informamos al Examinador que la reivindicación 31 se ha eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio. Por consiguiente, esta objeción ha sido subsanada.

2. Reivindicaciones:

- El Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 2 anteriormente presentadas no es clara porque no incluye ninguna caracterización de la misma.

  Para solventar esta objeción, se ha cancelado la reivindicación 2 anteriormente presentada.

- Adicionalmente, el Examinador considera que la reivindicación 3 anteriormente presentada no es clara por no señalar todos los picos representativos de la sal de oxalato reclamada.

  En respuesta a esta objeción, se ha enmendado la nueva reivindicación 2 (que se corresponde con la reivindicación 3 anteriormente presentada) de manera que esta última ahora especifica el patrón de difracción de la forma I.

- Así mismo, el Examinador considera que las reivindicaciones 6, 10, 14, 18, 21, 24, 27 y 30 anteriormente presentadas no son claras porque no definen de manera específica los diferentes métodos de preparación de cada una de las formas cristalinas I a VIII a las que se refieren.

  Como ya se ha mencionado, las nuevas reivindicaciones 5, 9, 13, 17, 20, 23, 26 y 29 (que se corresponden con las reivindicaciones 6, 10, 14, 18, 21, 24, 27 y 30 anteriormente presentadas), se refieren respectivamente al método de preparación de las formas I-VIII y han sido enmendadas especificando el tipo de disolvente de (re)cristalización y el método de tratamiento de las mismas, lo que hace que cada método sea particular.

  Concretamente, en la tabla que figura a continuación se resume el tipo de disolvente de (re)cristalización utilizado para preparar cada forma cristalina y el método de preparación basado en los ejemplos de la memoria descriptiva.

Reiv.	**Forma Cristalina**	**Ejemplo**	**Método de preparación**	**Disolvente de (re)cristalización**
6	I	1	La base libre se disuelve en acetona, se añade ácido oxálico y se agita, se añade metil-t-butil éter para la cristalización	Metil-t-butil éter
10	II	3	La Forma I se recristaliza mediante diclorometano	Diclorometano
		4	La Forma I se recristaliza mediante una mezcla de acetona y heptano	Una mezcla de acetona y heptano
		5	La Forma I se recristaliza mediante acetona	Acetona
		6	La Forma I se recristaliza mediante metiletilcetona	Metiletilcetona
		7	La Forma I se recristaliza mediante acetonitrilo	Acetonitrilo
		8	La Forma I se recristaliza mediante acetona (pequeña diferencia respecto al Ejemplo 5)	Acetona
14	III	9	La Forma I se recristaliza mediante una mezcla de etanol y metil-t-butil éter	Una mezcla de etanol y metil-t-butil éter
		10	La Forma I se recristaliza mediante una mezcla de etanol y heptano	Una mezcla de etanol y heptano

Reiv.	Forma Cristalina	Ejemplo	Método de preparación	Disolvente de (re)cristalización
		11	La Forma I se recristaliza mediante una mezcla de 1,4-dioxano y acetato de isopropilo	Una mezcla de 1,4-dioxano y acetato de isopropilo
		12	La Forma I se recristaliza mediante una mezcla de diclorometano y acetato de isopropilo	Una mezcla de diclorometano y mezcla de acetato de isopropilo
		13	La Forma I se recristaliza mediante isopropanol	Isopropanol
18	IV	14	La Forma I se recristaliza mediante 1,4-dioxano	1,4-dioxano
21	V	15	La Forma II se recristaliza mediante butanol	Butanol
24	VI	16	La Forma II se recristaliza mediante metanol	Metanol
27	VII	17	La Forma II se disuelve en etanol Se añade benceno en cuatro porciones	Una mezcla de etanol y una mezcla de benceno (en porciones)
30	VIII	18	La Forma II se disuelve en etanol Se añade benceno todo de una vez	Una mezcla de etanol y mezcla de benceno (de una vez)

Como se describe en la tabla anterior, **el tipo de disolvente de (re)cristalización y el método de tratamiento del mismo hacen que cada método de preparación respectivo sea particular.** Teniendo esto en cuenta, se han modificado las reivindicaciones para especificar estas características.

- Se han enmendado las reivindicaciones 3, 7, 11, 15, 19, 22, 25 y 28 anteriormente presentadas (que se corresponden con las nuevas reivindicaciones 2, 6, 10, 14, 18, 21, 24 y 27) eliminando las expresiones “al menos tres” y “que se seleccionan de entre el grupo que consiste”.

- Se han enmendado las reivindicaciones 6, 10, 14, 18, 21, 24, 27 y 30 anteriormente presentadas (que se corresponden con las nuevas reivindicaciones 5, 9, 13, 17, 20, 23, 26 y 29) refiriéndolas a las reivindicaciones que definen las formas I-VIII respectivamente. Además, se han enmendado las nuevas reivindicaciones 9, 13, 26 y 29 de manera que ahora todas ellas especifican el tipo de disolvente de (re)cristalización y el método de tratamiento del mismo.

- Se ha eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio la reivindicación 31 anteriormente presentada.

En consecuencia, el solicitante respetuosamente afirma que las modificaciones realizadas solventan esta objeción.

3. Examen de patentabilidad:

3.1. Nivel Inventivo:

El Examinador plantea una objeción sobre la actividad inventiva basándose en que el experto en la materia habría preparado fácilmente la sal de oxalato de la presente invención en vista de D1 (US 2016176816) y D2 (RICHARD J. BASTIN ET AL. ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT.) y que el efecto de ello no va más allá del alcance que el experto habría esperado normalmente.

Sin embargo, la presente invención es inventiva en base al reconocimiento de la singularidad del problema objetivo y técnico de la invención, la dificultad de la característica técnica/constitución de la invención y la notabilidad del efecto de la invención sobre D1 y D2, como se describe en los siguientes párrafos.

- **Objetivo y problema técnico singular:**

La base libre de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato es un compuesto en forma de espuma o aceite, y no puede formularse debido a un problema asociado a su forma (véase el apartado Antecedentes de la memoria descriptiva). D1 divulga únicamente el (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato del Ejemplo 136 de entre numerosos compuestos, **pero no reconoce el problema mencionado anteriormente relativo a la formulación**. Por tanto, **D1 no da a conocer un problema técnico objetivo o específico dirigido a abordar el problema planteado anteriormente** y a desarrollar una sal o forma cristalina en estado sólido, que sea adecuada para ser formulada.

Aunque la selección de una sal y su beneficio se han conocido en el sector de la técnica tal y como se divulga en D2, **no puede asumirse que el experto se haya sentido motivado a desarrollar una sal o forma cristalina para abordar el problema planteado en la presente invención,** es decir, la imposibilidad de formular la base libre de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato debido a una cuestión respecto a su forma, **sin haber reconocido dicho problema técnico.**.

En este sentido, la presente invención se dirige a un objetivo y problema técnico singular que debe reconocerse respecto a D1 y D2.

- **Dificultad de la característica técnica/constitución:**

Aunque D1 divulga el (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato y una sal farmacéuticamente aceptable de este, **D1 simplemente enumera las sales de adición de ácido** que pueden derivarse del (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato **sin divulgar una sal específica**. Por favor, véase a continuación.

El Examinador considera que la presente solicitud de patente cumple con los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial, ya que consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

El solicitante considera subsanadas, con el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos ahora presentados, todas las objeciones mencionadas en el Examen Sustancial de la presente solicitud de patente.

> [Párrafo [0023] de D1 (traducido al español)]
> **[0023]** En la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables son, preferiblemente, sales de adición de ácidos formadas con ácidos libres farmacéuticamente aceptables. Los ácidos libres que pueden usarse en la presente invención incluyen ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., y los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido cumárico, ácido glucónico, ácido metano-sulfónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacéitco, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.

Además, aunque el tipo de ácido libre disponible para la formación de la sal de adición de ácido se describe como un ejemplo, este documento del estado de la técnica, **D1, no menciona en absoluto el ácido oxálico.**

Es decir, **D1 no divulga la sal de oxalato en absoluto, ni proporciona ninguna descripción, sugerencia o motivación para llegar a ella.**

Por otro lado, D2 solo proporciona ideas generales sobre la selección de la sal y un beneficio de la misma.

Por consiguiente, **sin el conocimiento de la presente invención, es difícil seleccionar la "sal de oxalato" de las numerosas sales producibles y llegar a obtener el oxalato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de la presente invención**.

En este sentido, el solicitante respetuosamente afirma que debe reconocerse la dificultad de llegar a las características técnicas/constitución de la presente invención respecto a las enseñanzas de D1 y D2.

- **Efecto notable:**

El oxalato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de la presente invención es un compuesto en estado sólido, es adecuado para ser desarrollado como fármaco y es fácil de manejar en un aspecto industrial.

La prueba de ello está en que la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma al determinar su estabilidad en condiciones de estrés (60 ℃, RH 90 %) y en condiciones para determinar la estabilidad acelerada (40 ℃, RH 75 %), demostrando las características mencionadas anteriormente.

Específicamente, la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma en condiciones de estrés (60 ℃, RH 90 %), demostrando su notable estabilidad de almacenamiento y su idoneidad para ser formulada como se indica a continuación.

Tabla 1 de la presente invención

	Oxalato			Citrato			Fosfato		
	inicial	Semana 1	Semana 2	inicial	Semana 1	Semana 2	inicial	Semana 1	Semana 2
60 ℃	99,3 / Sólido	99,3 / Sólido	99,4 / Sólido	97,7 / Sólido	97,8 / Disuelto	97,9 / Disuelto	98,4 / Sólido	98,4 / Disuelto	98,4 / Disuelto
RH 90 %		99,3 / Sólido	99,4 / Sólido		97,7 / Disuelto	97,7 / Disuelto		98,4 / Disuelto	98,4 / Disuelto

Además, la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma en condiciones de estabilidad acelerada (40 ℃, RH 75 %), demostrando que es estable durante la preparación, es fácil de manejar y es útil para la producción en masa, como se indica a continuación.

[Tabla 2 de la presente invención]

Período de ensayo	Sal	Pureza relativa (%)	Propiedad
inicial	Oxalato	99,3	Sólido
	Citrato	97,7	Sólido
	Fosfato	98,4	Sólido
Semana 1	Oxalato	99,3	Sólido
	Citrato	97,7	Sólido
	Fosfato	98,3	Disuelto
Semana 2	Oxalato	99,3	Sólido

	Citrato	97,6	Sólido
	Fosfato	98,3	Disuelto
Semana 3	Oxalato	99,3	Sólido
	Citrato	97,7	Disuelto
	Fosfato	98,4	Disuelto
Semana 4	Oxalato	99,3	Sólido
	Citrato	97,4	Disuelto
	Fosfato	98,4	Disuelto

Tal efecto según la presente invención **no es en absoluto predecible en vista de D1, que no reconoce en absoluto el problema de la base libre en términos de formulación y no divulga específicamente el oxalato**.

El Examinador objeta que la sal de oxalato de la presente invención, por sí misma, no muestra un efecto técnico sorprendente o inesperado porque D2 divulga que las sales cristalinas pueden desarrollarse con una estabilidad, biodisponibilidad, fabricabilidad, etc. mejoradas.

Sin embargo, en el ámbito farmacéutico, **la previsibilidad de esta propiedad es extremadamente baja a menos que se ensaye realmente**. En consecuencia, **ni siquiera un experto en la materia puede predecir qué sales exhibirían unas características adecuada.**

Como se ha demostrado en las tablas anteriores, la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma en condiciones de estrés (60 ℃, RH 90 %) y condiciones de estabilidad acelerada (40 ℃, RH 75 %), mientras que otras sales de adición de ácidos, como la sal de citrato y la sal de fosfato, se disolvieron.

Desde este punto de vista, **la formación de la sal de adición de ácido no siempre significa necesariamente que se exhiba una estabilidad notable durante el almacenamiento y la preparación**. Por consiguiente, **hubiera sido imposible predecir que la sal de oxalato de la presente invención tendría un efecto notable a la luz de D2**, que describe el desarrollo de sales cristalinas para obtener un compuesto con propiedades mejoradas en términos de estabilidad, biodisponibilidad, fabricabilidad, etc.

El Examinador objetó la actividad inventiva de la presente solicitud basándose en que el experto en la materia habría preparado fácilmente la sal de oxalato de la presente invención en vista de D1 (US 2016176816) en combinación con D3 (CAIRA (1999) TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY).

Sin embargo, D3 solo proporciona ideas generales sobre la obtención de polimorfos, pero no proporciona información alguna que motive al experto en la materia a predecir el efecto notable de la sal de oxalato que se divulga en la presente invención.

Por lo tanto, ni siquiera un experto puede predecir fácilmente el efecto de la presente invención sobre D1, ni siquiera en combinación con D2 y D3, por consiguiente, se reconoce la notabilidad del efecto de la presente invención sobre D1-D3.

Como ya se ha mencionado, el solicitante afirma que la singularidad del problema técnico objetivo de la presente invención, la dificultad de la característica/constitución técnica de la presente invención y la importancia del efecto de la presente invención deben reconocerse sobre D1-D3. En consecuencia, la presente invención tal como se define en las reivindicaciones modificadas que se adjuntan a este escrito deben considerase inventivas.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar los argumentos planteados y proceder de conformidad.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.
C.C. 79.339.809 de Bogotá
T.P. 43.273 del C.S. de la J.