

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 Y ACIDO GENTÍSICO, MÉTODO DE PRODUCCIÓN DEL MISMO Y FORMULACIONES QUE CONTIENEN DICHO COCRISTAL"**.

Solicitantes: **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. 12193** notificado el 29 de septiembre de 2020, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Con el fin de superar las objeciones formuladas por claridad de las reivindicaciones, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

1.1 Con respecto a la claridad de las reivindicaciones

De acuerdo con el Examinador:

- Las reivindicaciones 1, 4 y 7 no son claras, ya que el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP), medido entre 5°,2θ hasta 90°,2θ, debe complementarse con otras técnicas como las siguientes: las espectroscopías Raman e IR, la espectroscopíaRMN-C13 o los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se sugiere incluir alguna de las técnicas complementarias mencionadas al DRXP

CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

para caracterizar y diferenciar la forma polimórfica, según lo sustentado en la descripción.

- La reivindicación 4 no es clara, ya que reclama otro cocrystal, pero los picos 13,06+/- 0,2 y 5,24 +/-0,2 se solapan con los picos 13,04 +/-0,2 y 5,28+/-0,2, lo que no permite identificar que se trate de un cocrystal distinto del reclamado en las reivindicaciones 1 y 7. Esto también afecta sus reivindicaciones dependientes 5 y 6. Se sugiere caracterizar y diferenciar cada forma polimórfica adecuadamente. –
- La reivindicación 7 reclama otro cocrystal pero el picos 5,98+/-0,2 se solapa con el pico 5,96+/-0,2, lo que no permite identificar que se trate de un cocrystal distinto al reclamado en las reivindicaciones 1 y 4. Esto también afecta sus reivindicaciones dependientes 8 y 9. Se sugiere caracterizar y diferenciar cada forma polimórfica adecuadamente.
- La reivindicación 11 no es clara, ya que el método reclamado depende de la composición reclamada en la reivindicación 1, sin embargo, el procedimiento debe ser caracterizado por una secuencia de etapas técnicas que inciden sobre una materia y que se encaminen a la obtención de la composición. Se sugiere que dicho método no dependa de la reivindicación uno y solo se caracterice por su secuencia lógica de etapas.
- De la descripción se desprende que las características: velocidad de agitación, temperatura de agitación, tiempo de agitación, volumen de solventes, cantidad de cristal de siembra son esenciales para la invención, puesto que forman parte de la solución al problema a resolver, pero estas características no se mencionan en las reivindicaciones, de tal manera, las reivindicaciones no definen la materia que se desea proteger. Se sugiere incluir estas características esenciales en las reivindicaciones 11-15.

Con respecto a cada una de las objeciones formuladas a las reivindicaciones se pone de presente lo siguiente:

- La reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio ha sido delimitada con las características técnicas esenciales previamente recitadas en las reivindicaciones 2 y 3.

- La reivindicación 2 del nuevo pliego reivindicatorio corresponde a la reivindicación previa 4 y la misma, además ha sido delimitada con las características técnicas previamente recitadas en las reivindicaciones 5 y 6.
- La reivindicación 3 del nuevo pliego reivindicatorio corresponde a la reivindicación previa 7 y la misma, además ha sido delimitada con las características técnicas previamente recitadas en las reivindicaciones 8 y 9.
- La reivindicación 4 del nuevo pliego reivindicatorio corresponde a la reivindicación previa 10.
- La reivindicación 5 del nuevo pliego reivindicatorio corresponde a la reivindicación previa 11 y la misma, además ha sido delimitada con las características técnicas previamente recitadas en las reivindicaciones 12 y 15.
- La reivindicación 15 ha sido eliminada.
- Las reivindicaciones 6 y 7 corresponden a las reivindicaciones previas 13 y 14.

Así entonces, las reivindicaciones 1 - 3 del nuevo pliego reivindicatorio definen de forma clara y precisa los cocristales mediante:

- (1) picos del patrón de difracción de rayos X en polvo,
- (2) la relación molar entre (S) -3- (1 - ((1-acriloilpirrolidin-3-il) oxi) isoquinolin-3-il) -1H-1,2,4-triazol-5 (4H) - ona y ácido gentísico, y
- (3) presencia o ausencia de hidratación.

Como se muestra en los Ejemplos de la presente solicitud, la relación molar entre (S) -3- (1 - ((1-acriloilpirrolidin-3-il) oxi) isoquinolin-3-il) -1H-1,2,4-triazol-5 (4H) - ona y ácido gentísico se puede determinar mediante cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (UPLC), y la presencia o ausencia de hidratación se puede determinar mediante medición de humedad y análisis térmico.

Asimismo, la “velocidad de agitación, temperatura de agitación, tiempo de agitación y la cantidad de cristal semilla”, de acuerdo con las sugerencias del Examinador, han sido incluidas como condiciones del método objeto de protección en la reivindicación 5 del nuevo pliego reivindicatorio y en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Con respecto al volumen de disolventes, se pone de presente que el mismo no ha sido especificado en la descripción de la presente solicitud más sin embargo, se recita en el nuevo pliego reivindicatorio la concentración de ácido gentísico, en lugar del volumen de solventes, en la reivindicación 5 modificada. Esto se debe a que una vez que se determina la concentración, también se determina el volumen de solventes.

De tal manera que, con las modificaciones realizadas a la materia recitada en el nuevo pliego reivindicatorio, se deben tener las objeciones formuladas por claridad.

2. Conclusión

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

3. Anexos

- Comprobante de pago en línea de tasas oficiales por concepto de modificaciones voluntarias.
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 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/mg

P4911



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0006473

Recibo: 20-106563

Fecha: 23/12/2020

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

CC: 39.779.654

Pago PSE No: 479890

CUS: 841067644

Patente PCT

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

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000

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 espaciamientos 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;

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; y

el cocrystal es un no hidrato.

2. 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 espaciamientos 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;

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; y,

el cocrystal es un trihidrato.

3. 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 espaciamientos 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;

la 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; y,

el cocrystal es un monohidrato.

4. Un medicamento caracterizado porque comprende el cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. 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, en donde

el método de producción 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,

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;

la velocidad de agitación de la solución mezclada es de 1 - 1200 rpm, la temperatura de agitación de la solución mezclada es de 0 – 100°C, el tiempo de agitación de la solución mezclada es de 0,1 h - 10 días, y la cantidad del cristal semilla para añadir es de 0,1 - 200 mg con respecto a 1 g de (S) -3- (1 - ((1-acriloilpirrolidin-3- il) oxi) isoquinolin-3-il) -1H-1,2,4-triazol- 5 (4H) -ona.

6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 5, 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.

7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 5, 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.