

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. 11544 del 15 de septiembre de 2020.

Expediente No. NC2019/0001740

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **Dong-A ST Co., Ltd**, doy respuesta al Oficio No. 11544 del 15 de septiembre de 2020, bajo los siguientes términos:

1. Reivindicaciones:

- Se ha enmendado la reivindicación 1 incluyendo las características de la reivindicación 2 anteriormente presentada.
- Se han cancelado las reivindicaciones 2, 5-29 anteriormente presentadas y, por consiguiente, se han reenumerado el resto de reivindicaciones y dependencias.
- El Examinador considera que las reivindicaciones 5, 9, 13, 17, 20, 23, 26 y 29 no son claras

Como se ha mencionado anteriormente, las reivindicaciones 5, 9, 13, 17, 20, 23, 26 y 29 se han cancelado. Por consiguiente, esta objeción ha sido subsanada.

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

2. Examen de patentabilidad:

2.1. Nivel Inventivo:

El Examinador considera D1 (US 20161768169) como el documento del estado de la técnica más cercano y, en base a la diferencia entre la invención y lo revelado en D1, afirma

que no existe un efecto asociado a la sal de oxalato de la reivindicación 1 anteriormente presentada, ya que, en su opinión, no es posible determinarlo a partir de la descripción.

A este respecto, el Solicitante se permite señalar que la reivindicación 1 anteriormente presentada dirigida a la sal de oxalato ha sido enmendada para referirse ahora a la forma cristalina I de la misma. Por tanto, esta objeción quedaría solventada. Sin embargo, en lo que respecta al nuevo capítulo reivindicatorio, el Solicitante desea remarcar que la forma cristalina I del oxalato de(R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de la nueva reivindicación 1 se encuentra debidamente soportada por la memoria descriptiva, ya que en ésta se proporciona suficiente evidencia de su sorprendente estabilidad mejorada (véase por ejemplo los ejemplos experimentales 1-3 de la solicitud presentada al entrar en fase nacional).

El Examinador considera que el capítulo reivindicatorio no presenta actividad inventiva en vista del documento D1 (US 2016176816) en combinación con las enseñanzas de los documentos D2 (RICHARD J. BASTIN ET AL. ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT.) y D3 (CAIRA (1999) TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY).

A este respecto, el Solicitante discrepa respetuosamente con la opinión del Examinador y afirma que, al menos por los motivos que se exponen a continuación, **las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio enmendado son inventivas respecto a los documentos D1 a D3.**

2.2. Estado de la técnica más cercano

Siguiendo las etapas del método problema-solución (tal como se indica en la Guía para Examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, en concreto al apartado 3.4.7), lo primero que hay que hacer es identificar **el estado de la técnica más cercano, en el presente caso el documento D1** que divulga el compuesto (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato.

2.3. Características técnicas distintivas

A continuación, se identifican las características técnicas que difieren con respecto al documento D1. En la reivindicación 1 enmendada se define una forma cristalina I de oxalato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato, mientras que D1 únicamente 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. En particular, **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**. Véase por ejemplo la traducción al español del párrafo [0023] de D1 a continuación.

[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 trifluoroacético, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.

A pesar de que el tipo de ácido libre disponible para la formación de la sal de adición de ácido se describe como un ejemplo, **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.**

En consecuencia, este documento del estado de la técnica tampoco divulga una forma cristalina de una sal de oxalato en absoluto, ni proporciona ninguna descripción, sugerencia o motivación para llegar a ella. **En particular, D1 no describe la forma cristalina I del oxalato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato que se define en la reivindicación 1 enmendada.**

Por otro lado, D2 y D3 únicamente proporcionan ideas generales sobre la selección de la sal de un compuesto químico, la formación de un cristal y los beneficios de las mismas.

2.4. Efecto técnico notable

Por lo tanto, el efecto técnico que se consigue con las características distintivas mencionadas anteriormente, es decir, **la forma cristalina I del oxalato** de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de la presente invención, se traduce en la obtención de un compuesto en estado sólido estable, siendo éste adecuado para ser desarrollado como fármaco y fácil de manejar en un aspecto industrial.

Este efecto técnico queda debidamente soportado en la memoria descriptiva, en la que se demuestra que la forma cristalina I de la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma al determinar su estabilidad en condiciones de estrés (60 °C, RH 90 %) y en condiciones para determinar la estabilidad acelerada (40 °C, RH 75 %), demostrando las características mencionadas anteriormente.

Específicamente, la forma cristalina I de la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma en condiciones de estrés (60 °C, 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 °C	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 forma cristalina I de la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma en condiciones de estabilidad acelerada (40 °C, 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
--	---------	------	----------

A dicho efecto de la presente invención tal como se define en la reivindicación 1 enmendada, se le suma además el hecho de que tanto la base libre como la forma cristalina de la sal de oxalato de la presente invención demostraron tener el mismo nivel de efectividad en la evaluación de su perfil farmacológico in vitro:

	Forma cristalina I de la sal de oxalato	Base libre
Afinidad de unión por el receptor muscarínico humano 3 (Ki, nM)	0.75	1.34

Por tanto, como puede verse, la forma cristalina I de la sal de oxalato de la presente invención no solo presenta una estabilidad notable, sino que además tiene el mismo nivel de efectividad que el de la base libre.

2.5. Problema técnico objetivo

Continuando con el método problema-solución el siguiente paso sería formular el problema técnico en base al efecto técnico descrito anteriormente.

En el presente caso, el Solicitante respetuosamente considera que el problema a resolver por el nuevo capítulo reivindicatorio enmendado debería formularse como sigue: como modificar D1 para obtener una forma física adicional del compuesto descrito en ese documento (es decir, de la base libre del compuesto (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato) que presente propiedades, tales como la estabilidad, mejoradas y, a su vez, mantenga una efectividad equiparable a la del compuesto base.

A este respecto, el Solicitante respetuosamente reitera que la descripción de la solicitud y la información aportada muestra que la invención tal como se define en la reivindicación 1 enmendada solventa el problema técnico objetivo mencionado anteriormente.

El Solicitante considera que el efecto notable y mejorado discutido anteriormente asociado a la forma I de oxalato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato objeto de la presente invención, no resulta en absoluto predecible para el experto en la materia en vistas del documento D1, ya que este documento ni siquiera reconoce el problema asociado con la base libre en términos de formulación y, además, no divulga específicamente el oxalato ni la forma cristalina del mismo.

Tal como se indica en el apartado de antecedentes de la presente solicitud de patente, la base libre de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamatos se

presenta en forma de espuma o aceite y, por lo tanto, no puede formularse correctamente como fármaco.

Sin embargo, D1 únicamente divulga (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato en el Ejemplo 136, entre numerosos compuestos, **pero no reconoce el problema asociado a la base libre del mismo, así como la imposibilidad de formularlo en forma sólida**. Por tanto, **D1 no da a conocer un problema técnico objetivo que solventa la presente invención** y mucho menos describe o sugiere como desarrollar una sal y, en particular, una forma cristalina de una sal específica con una estabilidad adecuada para que pueda ser formulada como fármaco, a la vez que mantiene el nivel de efectividad comparable al compuesto base.

Aunque la selección de una sal, la formación de un cristal y sus beneficios se han conocido en el sector de la técnica tal y como se divulga en D2 y en D3, **el solicitante respetuosamente afirma que no puede asumirse que el experto se hubiera sentido motivado a desarrollar una sal o una 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 su argumentación, el Examinador alega que el documento D3 ya enseñaba que la obtención de polimorfos es una actividad usual en la industria farmacéutica, ya que los diferentes cristales de una misma sustancia varían en propiedades tales como la solubilidad, la estabilidad y la higroscopicidad, entre otras (pág. 164, introducción). En su opinión, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría aplicar las enseñanzas sobre obtención de polimorfos del documento D3 en el compuesto cristalino de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato, divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud de manera obvia.

El Solicitante respetuosamente discrepa con esta opinión porque, en el ámbito farmacéutico, **la previsibilidad de esta propiedad es extremadamente baja**, por lo que no es posible determinar a priori si una determinada forma física de un compuesto muestra las propiedades requeridas (en particular, la estabilidad) a menos que se ensaye realmente. En consecuencia, **ni siquiera un experto en la materia puede predecir qué sales cristalinas y formas polimórficas de esas sales exhibirían unas características adecuadas**.

De hecho, tal y como se ha demostrado en las tablas anteriores, la forma cristalina I de la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma en condiciones de estrés (60 °C, RH 90 %) y condiciones de estabilidad acelerada (40 °C, 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 cristalina no siempre significa necesariamente que se exhiba una estabilidad notable durante el almacenamiento y la preparación.** Por tanto, **hubiera sido imposible predecir a la luz de D2 y D3 que la sal de oxalato de la presente invención y, en particular, la forma cristalina I de esa sal específica, tendría un efecto notable,** ya que estos documentos tan solo describen de manera teórica el desarrollo de sales cristalinas para obtener un compuesto con propiedades mejoradas en términos de estabilidad, biodisponibilidad, fabricabilidad, etc.

Por consiguiente, **sin el conocimiento de la presente invención, no sería obvio seleccionar la "sal de oxalato" de las numerosas sales posibles** 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. Por las mismas razones, **resulta incluso más difícil llegar a obtener una forma cristalina específica del oxalato de (R)-(1-metilpirrolidina-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 de la presente invención respecto a las enseñanzas de los documentos citados D1-D3, ya que ni siquiera un experto podría predecir el efecto mejorado en la estabilidad de la forma cristalina I del oxalato que se define en la reivindicación 1 enmendada.

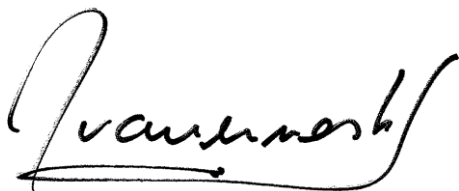
El Solicitante además se permite señalar que discrepa respetuosamente con el análisis de la actividad inventiva llevado a cabo por el Examinador ya que, en su opinión, **el Examinador debería evitar el uso del análisis en retrospectiva,** puesto que no se trata de evaluar si el experto en la materia podría haber llegado a la solución propuesta en la presente solicitud en vistas del estado de la técnica, sino en **si el experto habría llegado a dicha solución en vistas de las enseñanzas del estado de la técnica.** En lo que respecta a la presente solicitud, considerando los argumentos discutidos anteriormente, la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas del estado de la técnica más cercano (D1) no habría llegado a la forma cristalina I reivindicada, puesto que D1 tan solo enumera el (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato entre una amplia lista de compuestos, pero no hace mención alguna al problema asociado a dicho compuesto, es decir, a la imposibilidad de obtener una forma sólida estable del mismo. Por su parte, los documentos D2-D3, tan solo proporcionan una enseñanza teórica en cuanto a los beneficios asociados a sales y formas cristalinas, pero no proporcionan ninguna información que hubiera motivado al experto **a seleccionar específicamente, entre todas las sales y formas cristalinas posibles, la forma cristalina I del oxalato** del compuesto de la invención con objeto de solventar el problema técnico planteado. Tal como se ha mencionado anteriormente, la persona versada en la materia no puede predecir a priori si una determinada sal, o una determinada forma cristalina de una sal específica, va a mostrar las propiedades mejoradas que se buscan. Por lo tanto, desarrollar la forma sólida estable del compuesto (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-

il)carbamato de la presente invención no puede considerarse de ninguna forma obvia para el experto en la materia.

El Solicitante en base a los argumentos presentados y discutidos en este escrito y las enmiendas al nuevo capítulo reivindicatorio, alega que **el desarrollo de una forma polimórfica (en este caso, la forma I) de una sal específica desconocida anteriormente (en este caso, la sal de oxalato de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato) implica un esfuerzo inventivo importante**, ya que cualquier experto en la materia incluso partiendo de las enseñanzas de D1 y considerando las de D2-D3, y/o el conocimiento general, necesitaría desarrollar un número elevado de experimentos que le permitan llegar a la forma polimórfica específica de la reivindicación 1 enmendada. En consecuencia, se debería reconocer la actividad inventiva de la reivindicación 1 enmendada e, igualmente la de sus reivindicaciones dependientes.

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.

BANDEJA DE ENTRADA >

NC2021/0000985 - NC Modificación a las reivindicaciones - Solicitado en Patente
NC2019/0001740

Salir

Datos de la solicitud

Número de solicitud	NC2021/0000985
Referencia	P190595CO FN00610378
Fecha de radicación	29 ene. 2021
Estado	Presentada

Contacto

Apoderado	Número de identificación	Nombre(s)	Apellido(s)	Dirección (es)			
	79339809	JUAN CARLOS	CUESTA QUINTERO	Dirección Física : CLL 72 # 10 -07 OFC 603 BOGOTÁ D.C. (CO)			
Solicitante	Número de identificación	Nombre(s)	Apellido(s)	Dirección (es)			
	1047796		DONG-A ST CO., LTD	Dirección Física : 64, Cheonho-daero, Dongdaemun-gu SEOUL SEOUL (KR)			
Contacto de la solicitud	Número de identificación	Nombre	Dirección	Ciudad	Código postal	País	Tipo de dirección
	79339809	JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO	CLL 72 # 10 -07 OFC 603	BOGOTÁ		CO	Dirección Física

1 Solicitud (es)

Número de solicitud	Tipo de solicitud	Tipo de enlace	Título/Denominación	Fecha de radicación	Estado(s)	Titular
---------------------	-------------------	----------------	---------------------	---------------------	-----------	---------

Cerrar

29/1/2021

NC2021/0000985 - NC Modificación a las reivindicaciones - Solicitado en Patente NC2019/0001740

NC2019/0001740	Patente PCT	Vinculado	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	26 feb. 2019	Requerimiento de Examen de Fondo	DONG-A ST CO., LTD
--------------------------------	-------------	-----------	--	--------------	----------------------------------	--------------------

Cra 13 No. 27-00 pisos 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 PBX: (571)5870000 . Call center: (571)5920400 Línea gratuita nacional 018000-910165
www.sic.gov.co . e-mail: contactenos@sic.gov.co . Bogotá D.C. - Colombia.

[Política de privacidad](#) | Política editorial | Créditos | Webmaster: contactenos@sic.gov.co ::: Todos los derechos reservados 2008 - 2021



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0000985

Recibo: 21-7629

Fecha: 29/01/2021

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO

CC: 79.339.809

Pago PSE No: 490281

CUS: 875402339

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2019/0001740

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	\$ 171,500	\$ 171,500
TOTAL					\$ 171,500