

P-15568

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0007008**
Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ASTRAZENECA AB, domiciliada en Södertälje, Suecia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **2417** notificado electrónicamente el 18 de febrero de 2020, relacionado con el tercer concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de trece (13) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se eliminó la reivindicación 2 con el propósito de atender la objeción de concisión del examinador.
- 1.2** Se adicionaron 2 nuevas reivindicaciones dirigidas a reclamar modalidades preferenciales del proceso de la reivindicación 1. El soporte para dichas reivindicaciones se puede encontrar en la solicitud como fue presentada originalmente, al menos en el párrafo que une las páginas 22 y 23 y en el segundo párrafo de la página 23.

1.3 Finalmente, las demás reivindicaciones fueron modificadas con el propósito de reenumerarlas y ajustar su correspondiente dependencia

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador, con el fin de superar las objeciones de concisión planteadas en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

2. Modificación a la descripción

Se adjunta una descripción modificada en la cual se han indicado las medidas de presión en kPa.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente y es, en esencia, una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

4. Nivel Inventivo

El examinador considera en su concepto técnico que el proceso para la preparación de AZD9291 de la reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2015/195228 (D1) y WO2013/014448 (D2), siendo D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención.

El examinador considera que la diferencia entre el proceso de la reivindicación 1 y del documento D1 es que D1 no menciona específicamente el compuesto AZD9291 como el producto final y que no divulga la formación de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin embargo, el examinador considera que dicha diferencia no le proporciona un efecto técnico a la invención.

Además, el examinador manifiesta que no es posible establecer la ventaja técnica del proceso reclamado, ya que considera que utiliza las mismas reacciones, reactivos y

condiciones que los utilizados en el proceso de D1, concluyendo así que no puede atribuírsele un nivel inventivo al proceso.

En particular, el examinador indica que D1 ya enseñaba **casi** todas las condiciones de operación de la presente invención, tales como:

- un procedimiento de reducción realizado con H_2 , $Pd(OH)_2$ y Pd/C (página 166, párr. 0435),
- como ácido se emplean: HCl, ácido acético y ácido fórmico (pág. 166, párr. 0435) y
- como sistema disolvente miscible con agua, utiliza MetOH/Agua, EtOH/Agua y THF/Agua, entre otros;
- en la segunda parte de la reacción, se emplea una base para la formación de propenamida.

Adicionalmente el examinador indica que la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar el procedimiento de síntesis de D2, lo habría podido emplear para la formación de AZD9291 o de cualquiera de sus sales, para complementar las enseñanzas de D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 1 de manera obvia..

Al respecto, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se proceden a destacar las diferencias entre el proceso de reducción de la presente solicitud y los procesos divulgados en los documentos D1 y D2, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el examinador, para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, es de destacar que en la respuesta al anterior oficio, se señalaron las diferencias que existían entre el proceso reivindicado y las enseñanzas del documento D2. Si bien este nuevo examen utiliza al documento D1 como punto de partida del análisis de nivel inventivo, las mismas diferencias señaladas en la respuesta anterior se aplican.

Como se señaló en la respuesta al oficio No. 10361, las enseñanzas del documento D1 citadas por el examinador en su análisis de nivel inventivo se refieren a dos realizaciones independientes de D1;

- "Realización 1; Página 166, párrafo [435] citada en el Oficio No. 10361, quinto párrafo de la página 5"

Una reacción de "hidrogenación" que tiene las siguientes características:

1. La presencia de gas de hidrógeno (" H_2 "); y
2. La presencia de un "catalizador de hidrogenación adecuado" que incluye "Raney Ni, $Pd(OH)_2$, PtO_2 y Pd/C ".

Se hace notar que el documento D1 **NO** contiene divulgación alguna con respecto al empleo de un ácido en dicha realización. En particular, D1 no divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos específicos (HCl, ácido acético y ácido fórmico). En el párrafo [0435], D1 divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio pero, contrario a lo señalado por el examinador, en el párrafo [0435] de la página 166 no se divulga HCl, ácido acético y ácido fórmico. El examinador parece estar refiriéndose a la lista de ácidos del párrafo [0436] pero, como se discute a continuación, estos se relaciona con una realización diferente.

- "Realización 2; Página 166, párrafo [436]"

Una reducción "que emplea un metal oxidable y una fuente de protones", que tiene las siguientes características:

1. La presencia de un "metal oxidable" que incluye "hierro, cloruro estañoso, zinc y níquel Raney"; y
2. Un ácido, que incluye "ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico y cloruro de amonio".

Tal como reconoce el examinador en el oficio de la providencia, el método descrito en el documento D2 usa un metal oxidable (hierro) y una fuente de protones (cloruro de amonio) de manera análoga a la Realización 2 del documento D1.

- La realización 1 y la realización 2 de D1 son independientes

Es importante reiterar que los párrafos [435] y [436] del documento D1 no se relacionan con una misma realización. Una persona del oficio normalmente versada en la materia reconocerá que no tendría sentido técnico combinar las características de estas realizaciones porque el párrafo [435] se refiere a una reacción de hidrogenación, mientras que el párrafo [436] se refiere a una reducción mecánicamente no relacionada, en donde se usa un metal oxidable y una fuente de protones. Además, el párrafo [436] comienza con la frase, "[e]n otra realización".

Si bien el examinador en el nuevo oficio no comentó sobre las distintas realizaciones a las que se refiere el documento D1, si expresó en el quinto párrafo del oficio No. 2417 que no concuerda con el solicitante en que la diferencia entre el proceso de la presente invención y el revelado en el documento D1 radica en la presencia de un ácido, ya sea en presencia de agua, o en presencia de una mezcla de agua y un solvente miscible con agua, porque considera que el documento D1 si tiene una sugerencia relacionada con la presencia de HCl, ácido acético y ácido fórmico (página 166, párrafo 0435), en un medio que puede ser MetOH/agua, EtOH/agua o THF/agua. Además, el examinador indica que si bien puede no ser descrito "literalmente" en la etapa de reducción, como se indica en la presente invención, es importante para la evaluación del requisito de nivel inventivo porque es sugerente para este tipo de reacciones. Al respecto, se hacer notar que dicha enseñanza solo es sugerente si se conocen de antemano las enseñanzas de la presente solicitud puesto que, como se señaló en la respuesta anterior oficio:

"D1 no divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos específicos (HCl, ácido acético y ácido fórmico). En el párrafo [0435], D1 divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio pero, contrario a lo señalado por el examinador, en el párrafo [0435] de la página 166 no se divulga HCl, ácido acético y ácido fórmico. El examinador parece estar refiriéndose a la lista de ácidos del párrafo [0436] pero, como se discute a continuación, estos se relaciona con una realización diferente."

Por lo tanto, a falta de una enseñanza literal en el documento D1 sobre el uso de HCl, ácido acético y ácido fórmico en la etapa de reducción, una persona del oficio normalmente versada en la materia solo habría podido llegar a dicha característica teniendo conocimiento del proceso de la presente solicitud.

Por otra parte, en cuanto al documento D2, si bien el examinador concuerda con el solicitante en que el documento D2 corresponde a mecanismos de reacción diferentes para la formación del compuesto de interés y que la obtención de productos más puros que no contengan hierro como parte de su reacción es de importancia crítica (véase la respuesta al tercer argumento del solicitante), el examinador afirma que el documento D2 es relevante para afectar el nivel inventivo del proceso reivindicado, porque divulga el compuesto específico del proceso de síntesis en su última etapa de reacción y también sugiere la formación de las sales que lo comprenden.

Al respecto, el solicitante se permite manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicha apreciación, dado que el examinador no está teniendo en cuenta todas las otras diferencias mencionadas en la respuesta al Oficio No. 10361 entre el proceso reclamado y el proceso del documento D2, tales como que:

- El documento D2 no divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio, y no divulga la presencia de hidrógeno (que es un gas); y
- El documento D2 no divulga presencia de un catalizador a base de paladio (0) y/o platino (0), sino que utiliza hierro como agente reductor.

Por el contrario, el proceso de la presente solicitud comprende a una reducción con gas hidrógeno como agente reductor (es decir, una reacción de hidrogenación). La persona del oficio normalmente versada en la materia entenderá que esta reacción de hidrogenación es una reacción diferente a la reducción usando un metal oxidable (como lo es el hierro) y una fuente de protones, como se describe en D2. En una reacción de hidrogenación, el gas hidrógeno se usa como agente reductor y como fuente de átomos de hidrógeno. Por el contrario, en una reducción en donde se emplea un metal oxidable y una fuente de protones, el metal oxidable actúa como agente reductor mientras que la fuente de protones actúa como fuente de átomos de hidrógeno. Estas son reacciones distintas con mecanismos de reacción no relacionados. Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia no se vería motivada a tomar las enseñanzas relacionadas con una de estas reacciones y transferirlas a la otra reacción que no tiene un mecanismo de reacción relacionado.

Tal como se establece en la página 4, líneas 12 a 22 de la solicitud presentada, el proceso descrito en el documento D2 usa hierro como agente reductor. El experto en la materia apreciará que los restos a base de hierro, tales como óxido de hierro, estarán presentes en la mezcla de reacción y que dichos restos pueden ser complicados de eliminar en la práctica, especialmente a gran escala, por ejemplo, como parte de cualquier fabricación de AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Pueden ser necesarias etapas de procesamiento adicionales para eliminar las cantidades significativas de restos de hierro durante una fabricación a escala comercial, lo que podría hacer que el proceso no sea viable por razones ambientales y/o económicas.

La persona del oficio normalmente versada en la materia también apreciaría que los niveles de impurezas en un producto farmacéutico y en los productos farmacéuticos intermedios de las etapa finales deben controlarse a un nivel adecuadamente seguro. Para todos los productos farmacéuticos, es importante establecer un proceso de fabricación que sea lo suficientemente robusto y refinado como para entregar de manera confiable material de alta calidad predefinida. Al mismo tiempo, el proceso debe ser adecuado para la fabricación a gran escala con el fin de proporcionar una cantidad suficiente AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que satisfaga la demanda mundial.

En consecuencia, a falta de enseñanzas específicas en el documento D2 en cuanto a una reducción con hidrógeno en presencia de paladio, y presencia de un catalizador a base de paladio (0) y/o platino (0), el examen de nivel inventivo del Oficio No.2417 falla en explicar porqué la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a elegir específicamente el documento D2 para la formación del compuesto de interés, siendo que el proceso del documento D2 corresponde a mecanismos de reacción diferentes. Por lo tanto, la selección de dicho documento por parte de una persona del oficio normalmente versada en la materia solo ocurre cuando conoce las enseñanzas de la presente solicitud.

Se reitera que no existe ninguna enseñanza en D1, D2 ni en ninguna otra parte del estado de la técnica previo a la presente invención que sugiera que la reducción de AZD9291 nitrodiamina de Fórmula (III) con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), en presencia de un ácido, y en presencia de agua, o una mezcla de agua y un disolvente miscible en agua formaría AZD9291 anilina de Fórmula (I) con un perfil de pureza mejorado. Por lo cual, la presente invención no resulta de ninguna manera obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia.

La sugerencia del examinador parece ser que la persona del oficio normalmente versada en la materia habría llevado a cabo la reacción en presencia de ácido porque el ácido se usa en reacciones de reducción que usan metales oxidables (como el hierro), como la divulgada en D2 y en la Realización 2 del documento D1. Sin embargo, se hace notar que la persona del oficio normalmente versada en la materia entenderá que un ácido es esencial para el mecanismo de tal reacción de reducción con metal oxidable porque el compuesto reacciona con el metal oxidable para formar un intermedio reactivo que reduce el grupo nitro. Si el ácido no estuviera presente, no se produciría ninguna reducción.

En contraste, la persona del oficio normalmente versada en la materia entendería que una reacción de hidrogenación tiene un mecanismo de reacción fundamentalmente diferente. Es el hidrógeno, en lugar del ácido, el que reacciona con el catalizador a base de paladio (0) y/o platino (0) para formar un intermedio reactivo que reduce el grupo nitro. Por lo tanto, no existe requisito en el estado de la técnica para que un ácido esté presente. Como tal, la persona del oficio normalmente versada en la materia no consideraría agregar ácido a una reacción de hidrogenación solo porque éste se usa en reducciones mecánicamente no relacionadas que usan metales oxidables. De hecho, como se indicó anteriormente, la persona del oficio normalmente versada en la materia esperaría que agregar ácido fuera perjudicial para la pureza de la AZD9291 anilina formada.

Por lo tanto, en vista de los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que el proceso para la preparación de AZD9291 de la nueva reivindicación 1 y las invenciones relacionadas con el mismo implican un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

5. Aclaraciones sobre los anexos aportados con la respuesta al Oficio No. 2753 y las respuestas ofrecidas por el examinador en su Oficio No. 2417

En respuesta al anterior oficio, el solicitante ofreció aclaraciones sobre que la preocupación manifestada por el examinador de que los tiempos hasta finalizar la captación serían mucho menores en la descripción que los reportados en el anexo. Además explicó que no era cierto que la formación de la impureza AZD9291 hidroxil anilina aumentara con el tiempo, y que la comparación del experimento M con el experimento comparativo 2 mostraba una ventaja de la reacción de la presente invención, frente al estado del arte.

Al respecto, en el oficio No. 2417, el examinador manifiesta que:

"es necesario aclarar que vistos los anexos y el capítulo descriptivo lo que realmente llama la atención y aún no es claro son las condiciones de operación bajo las cuales se llevaron a cabo los experimentos, porque a partir de la información suministrada no es posible determinar que sean comparables o equiparables. Por ello se mantiene la inquietud señalada en el segundo examen de fondo, en cuanto a que al analizar los anexos aportados por el solicitante, dicha diferencia no aportó un efecto técnico sorprendente o inesperado, porque se realizó una comparación que no mantuvo las mismas condiciones en la toma de muestras, para que los resultados sean susceptibles de comparación. Los datos comparativos aportados por el solicitante, no se encuentran iguales condiciones a las que se deberían haber llevado ambos ensayos (con y sin ácido), porque tal como se puede observar en la tabla 1 de la descripción, los tiempos hasta finalizar la captación (horas) fueron mucho menores que los que se emplean en el anexo comparativo aportado por el solicitante. Por lo anterior, se mantiene dicha objeción.

Al respecto, se hace notar que el examinador se equivoca en que los tiempos hasta el final de la captación (horas) son mucho más cortos en los experimentos comparativos que en los ejemplos de la solicitud presentada. Como se muestra a continuación, el Experimento M y el Experimento Comparativo 2 tienen el **mismo tiempo** hasta el final de la captación. Sin embargo, aunque se detectó 1,61% de la impureza de anilina hidroxilada AZD9291 en el experimento comparativo 2, no se detectó dicha impureza en el experimento M.

	tiempo hasta el final de la captación (hours)	Anilina AZD9291 /%	Nitrodiamina AZD9291 %	Hidroxi Anilina AZD9291 /%
Experimento M	2.0	98.89	ND	ND
Experimento comparativo 2	2	96.40	ND	1.61

Por lo tanto, el perfil de pureza mejorado obtenido mediante el proceso de la presente invención no puede atribuirse a diferencias en el tiempo hasta el final de la captación.

Por el contrario, los datos previamente presentados muestran claramente una formación significativamente mayor de la impureza de hidroxil anilina AZD9291 que la observada para los ejemplos de la presente invención, donde la reacción correspondiente se lleva a cabo en presencia de ácido y en presencia de agua o una mezcla de agua y un solvente miscible en agua.

6. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es concisa, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) La presente solicitud no se encuentra anticipada por el estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486; y
- iii) La oposición presentada carece de fundamento

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "*PROCESOS MEJORADOS PARA LA PREPARACIÓN DE OSIMERTINIB (AZD9291) O UNA SAL DEL MISMO Y "AZD9291 ANILINA" O UNA SAL DEL MISMO*" a nombre de ASTRAZENECA AB y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliera; o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

7.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye trece (**13**) reivindicaciones.

7.2 Descripción modificada

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co