

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para “**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN N-(3,5-DIMETOXIFENIL)-N’-(1-METILETIL)-N-[3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL-QUINOXALIN-6-IL] ETANO-1,2-DIAMINA CON MEGLUMINA**”.-Clase **A61K 9/20.**-Expediente número **NC2017/0008862.**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 1 de septiembre de 2020 y a mi solicitud de plazo de noviembre 17 de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **10879** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

La Examinadora asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

En este sentido y siguiendo la sugerencia de la Examinadora, el título de la solicitud se modificó como se muestra a continuación:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN N-(3,5-DIMETOXIFENIL)-N’-(1-METILETIL)-N-[3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL-QUINOXALIN-6-IL] ETANO-1,2-DIAMINA CON MEGLUMINA”

Teniendo en cuenta que este título refleja de manera adecuada el objeto de la presente solicitud, las objeciones a este respecto pueden darse por superadas.

4. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones de la Examinadora. Así, el nuevo capítulo reivindicatorio se resume a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** Toma como base la reivindicación 1 actualmente presentada donde se simplificó el preámbulo de manera que ahora recita "*Un método que comprende (...)*" y se eliminó la referencia a solvatos.
- **Nuevas reivindicaciones 2, 3 y 13:** Corresponden a las reivindicaciones 2, 3 y 6 actualmente presentadas.
- **Nueva reivindicación 4:** Corresponde a una nueva reivindicación dirigida a un proceso de preparación de una composición farmacéutica que encuentra pleno sustento en la página 13 de la descripción.
- **Nueva reivindicación 5:** Toma como base las reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas donde se eliminó la referencia a solvatos, se eliminó la expresión "*aproximadamente*" y se especificó el grupo del cuál se selecciona el excipiente farmacéuticamente aceptable de conformidad con lo divulgado en la página 11 de la descripción.
- **Nuevas reivindicaciones 6 a 12:** Corresponden a nuevas reivindicaciones dirigidas a modalidades con cantidad de meglumina específicas. Estas nuevas reivindicaciones encuentran pleno soporte en la página 11 de la descripción.
- **Nuevas reivindicaciones 14 y 15:** Toman como base las reivindicaciones 7 y 8 actualmente presentadas donde se eliminaron las referencias a solvatos.
- **Nueva reivindicación 16:** Toma como base la reivindicación 9 actualmente presentada la cual fue reescrita y ahora recita "*en donde N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en un cantidad de 2 mg a 6 mg de equivalente de base*".
- **Nuevas reivindicaciones 17 a 19:** Corresponden a nuevas reivindicaciones dirigidas a modalidades preferente de la reivindicación precedente donde se especifican cantidades del equivalente de base de conformidad con lo divulgado en la página 8 de la descripción.
- **Nueva reivindicación 20:** Toma como base la reivindicación 10 actualmente presentada la cual fue reescrita y ahora recita "*caracterizada porque N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-*

il]etan-1,2-diamina es la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina".

- **Nuevas reivindicaciones 21 y 22:** Corresponden a nuevas reivindicaciones dirigidas a composiciones farmacéuticas que están recubiertas por una película y que encuentran pleno sustento en las páginas 7 y 8 de la descripción.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 22 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa un método que comprende adicionar de 0.1 a 3% p/p de meglumina a una composición farmacéutica que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, un proceso de preparación de una composición farmacéutica y composiciones farmacéuticas que comprenden N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il) etano-1,2-diamina con meglumina.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

5. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora, con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la Examinadora afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara porque su preámbulo se refiere a un método para aumentar la estabilidad de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1Hpirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina, no obstante, su parte característica se relaciona con una composición y dicho método no se define mediante una secuencia lógica de etapas, ni mediante sus condiciones técnicas esenciales; asimismo, el preámbulo hace referencia a resultados a alcanzar. Se sugiere definir el método por sus pasos o etapas, indicando las variables involucradas (por ejemplo, condiciones de temperatura, humedad, cantidades, etc.), que constituyan las características técnicas del proceso o método acorde al sustento descriptivo y no debe hacer alusión a resultados a alcanzar."*

En este sentido, me refiero a la nueva reivindicación 1 donde se eliminó toda referencia a resultados a alcanzar al simplificar el preámbulo de la misma a "Un método que comprende (...)". Así, la nueva reivindicación caracteriza de manera adecuada el método reclamado refiriéndose a su paso principal y las características del mismo.

Por tanto, la nueva reivindicación 1 es totalmente clara en la materia que reclama, razón por la cual solicito amablemente se den por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"La reivindicación 4 no es concisa puesto que menciona "un portador farmacéuticamente aceptable" sin especificar el componente o sustancias que conforman el portador farmacéuticamente aceptable. Se sugiere sustituir esta frase por los componentes que hacen parte del portador farmacéuticamente aceptable."*

En relación a esta objeción, me permito señalar que la reivindicación 4 fue modificada y fusionada con la reivindicación 5 y ahora corresponde a la nueva reivindicación 5. En este sentido, por favor note que, siguiendo la amable sugerencia de la examinadora, esta nueva reivindicación especifica el grupo del cual se selecciona el excipiente farmacéuticamente aceptable.

Teniendo en cuenta que la nueva reivindicación 5 es concisa en la materia que reclama, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"La reivindicación 5 no es clara porque menciona el término "aproximadamente" el cual es impreciso. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

En este aspecto, me permito señalar que la reivindicación 5 fue fusionada con la reivindicación 4 y ahora corresponde a la nueva reivindicación 5. Esta nueva reivindicación no incluye la expresión "aproximadamente".

Por tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras puesto que repiten materia de la reivindicación 4. Se sugiere combinar estas reivindicaciones."*

En relación a esta objeción, me permito señalar que las reivindicaciones 9 y 10 (nuevas reivindicaciones 16 y 20) fueron reescritas con el fin de mejorar la claridad de la materia reclamada.

Así, estas reivindicaciones dependientes especifican la cantidad de equivalente de base y limitan la naturaleza del ingrediente activo, lo cual se ajusta a los lineamientos de la Superintendencia de Industria y Comercio que en la "Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad" establece que "una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger" (énfasis añadido).

Por tanto, es claro que las nuevas reivindicaciones 16 y 20 no repiten materia de la reivindicación 4 (nueva reivindicación 5), por lo que solicito dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"Las reivindicaciones 1, 4, 7, 8 y 9 mencionan el término "solvato" el cual no está soportado en la descripción. Se sugiere eliminarlo de dichas reivindicaciones."*

En este sentido, por favor note que la expresión objetada fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

De este modo, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones de la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

La Examinadora objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 10 actualmente presentadas a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "Pyrazolyl quinazoline kinase inhibitors" (WO2011135376) y **D3** "Pharmaceutical Composition Of Acid Labile Substances" (US2009208575).

La Examinadora afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula (I) derivados de quinoxalina y N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2- diamina, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto activo de la invención y su preparación.

En opinión de la Examinadora, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y el método de **D1** consiste en que en la presente solicitud que el estabilizador es meglumina.

La Examinadora afirma que el efecto técnico asociado a dicha diferencia es estabilizar la composición y evitar la degradación del principio activo N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano- 1,2- diamina.

Sin embargo, la Examinadora afirma que el incluir meglumina para lograr composiciones más estables de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano- 1,2-diamina, ya está divulgado en el documento **D3**.

En consecuencia, la Examinadora concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir meglumina del documento **D3** en el método de **D1**, para así llegar a la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Asimismo, la Examinadora asegura que las reivindicaciones 2 y 3 no mencionan alguna característica que otorgue nivel inventivo a la reivindicación 1 por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Por otro lado, la Examinadora afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulga compuestos de fórmula (I) derivados de quinoxalina y N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2- diamina, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto activo de la invención y su preparación.

En opinión de la Examinadora, la diferencia entre la reivindicación 4 de la solicitud y el método de **D1** consiste en que la composición menciona el componente meglumina.

La Examinadora afirma que el efecto técnico asociado a dicha diferencia es estabilizar la composición y evitar la degradación del principio activo N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano- 1,2- diamina.

Sin embargo, la Examinadora afirma que el incluir meglumina para lograr composiciones más estables de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano- 1,2-diamina, ya está divulgado en el documento **D3**.

En consecuencia, la Examinadora concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir meglumina del documento **D3** en las composiciones farmacéuticas de **D1**, para así llegar a la reivindicación 4, por lo cual la considera obvia.

Asimismo, la Examinadora asegura que las reivindicaciones 5 a 10 no mencionan alguna característica que otorgue nivel inventivo a la reivindicación 4 por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por la señora Examinadora no enseñan, sugieren o anticipan un método que comprende adicionar de 0.1 a 3% p/p de meglumina a una composición farmacéutica que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, un proceso de preparación de una composición farmacéutica y composiciones farmacéuticas que comprenden N-(3,5-

dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano-1,2-diamina con meglumina descritos en el nuevo capítulo reivindicatorio.

En este sentido, me permito resaltar que la presente solicitud se refiere al aumento de estabilidad química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, contenida en una composición farmacéutica lograda a partir de la adición de un depurador de formaldehído, en particular meglumina.

Por su parte, el documento **D1** describe el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il] etano-1, 2-diamina. Sin embargo, en este documento no hay información, divulgación, enseñanza ni sugerencia que permita llegar al método o la composición reclamada que comprende el depurador de formaldehído meglumina.

De hecho, el documento **D1** no se refiere de ninguna manera a un depurador de formaldehído, y mucho menos a la meglumina. De igual manera me permito señalar que el documento **D1** no contiene ninguna indicación de posibles problemas de estabilidad para N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina y, por lo tanto, tampoco hay ninguna sugerencia de la necesidad de abordar esto, y mucho menos de cómo abordarlo.

Por las afirmaciones de la examinadora en el Oficio No. 10879, es claro que ella reconoce dichas diferencias y para cerrar esta brecha, se refiere al documento **D3**. Sin embargo, en este sentido manifiesto mi desacuerdo con la examinadora, particularmente con la siguiente afirmación: "(...) *el incluir meglumina para lograr composiciones más estables de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano- 1,2-diamina, ya está divulgado en el documento D3 (...)*".

En este sentido, por favor note que el documento **D3** es completamente silencioso sobre la N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalina-6-il)] etano-1,2-diamina y, por lo tanto, no describe ninguna solución sobre cómo aumentar su estabilidad química al estar contenida en una formulación farmacéutica.

De hecho, el documento **D3** se refiere a sustancias farmacéuticas activas lábiles a ácidos, en particular benzimidazoles lábiles a ácidos. Como se indica en el párrafo [0022], dicho documento proporciona una composición para la estabilización de compuestos lábiles a ácidos, en la que la capa intermedia es insoluble para evitar el acceso de humedad al núcleo y además contiene un compuesto de reacción alcalina para proporcionar como una capa amortiguadora entre el recubrimiento entérico ácido y el núcleo alcalino. Esto es completamente diferente de lo enseñado en la presente invención.

Por tanto, el experto en la materia que busque una solución para aumentar la estabilidad química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalina-6-il)]etano-1,2-diamina no estaría motivado a basarse en las enseñanzas del documento **D3**.

El documento **D3** no revela ni sugiere ningún problema técnico relacionado a la inestabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano-1,2-diamina. De igual modo, **D3** no describe ni sugiere cómo aumentar la estabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano-1,2-diamina, o cómo prevenir, posponer, ralentizar o disminuir su transformación al estar en una composición farmacéutica.

Como se indicó anteriormente no hay ninguna indicación en el documento D1 de que N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalina-6-il)]etano-1,2-diamina podría tener un problema de estabilidad química, y mucho menos que este problema de estabilidad química pueda ser causado por el formaldehído, lo que también es válido para el documento **D3**.

Así, me permito afirmar que no hay nada en **D1** o **D3** que sugiera que la meglumina deba agregarse al fármaco N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2-diamina para prevenir, ralentizar o disminuir la transformación del mismo en en 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina.

Finalmente, me permito resaltar que la "*Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad*" establece que, al evaluar el mérito inventivo, la pregunta que se debe hacer no es si un documento que contiene una enseñanza podría indicar, sino que de hecho indicaría a la persona versada en la materia, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano, para llegar la materia reclamada, sin realizar una actividad inventiva.

Por tanto, la pregunta que en este caso debe plantearse no es si la persona experta podría explorar una determinada modificación, sino más bien si la persona experta **exploraría** una determinada modificación. La persona experta siempre necesita tener un incentivo, una fuerza impulsora para explorar una determinada modificación.

En este caso, cuando se parte de **D1**, no hay razón para que el experto en la materia se sienta motivado a echar un vistazo al documento **D3**, que se refiere a sustancias activas completamente diferentes, a saber, bencimidazol lábil a los ácidos y en el que la solución

existe en la adición de sustancias alcalinas y recubrimientos. Así que la persona capacitada no tendría incentivo alguno para dirigirse al documento **D3**.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito respetuosamente señalar que el análisis realizado por la Examinadora está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis en retrospectiva, pues únicamente ignorando las características completamente diferentes divulgadas en **D3**, pero conociendo la invención, es posible realizar la objeción por nivel inventivo presentada en el oficio No. 10879.

Es sólo en retrospectiva que la examinadora puede citar **D3**, es decir, al darse cuenta de que la meglumina proporciona una solución para el problema subyacente a la presente invención, y luego simplemente buscar un documento de la técnica anterior en el que se divulgue la meglumina.

Así, me permito reiterar que las enseñanzas de los documentos citados en el análisis de nivel inventivo no proporcionan una indicación clara e inequívoca que permita llegar a la presente invención sin el uso de la retrospectiva.

Como se ha indicado, no hay ninguna razón para que el experto en la materia siquiera considere **D3**, y tampoco hay una expectativa razonable de éxito para resolver el problema subyacente a la presente invención basándose en la descripción de **D3**.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es evidente que las enseñanzas de los documentos **D1** y **D3** no son suficientes para que, combinadas o por separado, la persona versada en la materia obtenga de manera obvia la materia del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 22 son inventivas a la luz de los documentos citados.

Por lo tanto, ha sido demostrado que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la Señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **10879**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **73 a 75** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **22 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**