

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 "**DEPURADORES DE FORMALDEHIDO PARA EVITAR INESTABILIDAD DE N-(3,5-DIMETOXIFENIL)-N'-(1-METILETIL)-N-[3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL) QUINOXALIN-6-IL]ETAN-1,2-DIAMINA**". Clase **A61K 9/20**.-Expediente número **NC2019/0010229**.

1. A través del presente memorial, atentamente me permito dar respuesta al auto dictado por ese Despacho correspondiente al Oficio N° **10878** notificado por fijación en línea el 1 de septiembre del 2020, para lo cual se presentó además una solicitud de plazo el 17 de noviembre del 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico reportado en dicho auto en relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, materia no patentable 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. Modificación del capítulo reivindicatorio.

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por la examinadora en el concepto técnico. Los cambios realizados se muestran a continuación:

- Se ajustó la redacción de la **reivindicación 1** actualmente presentada, de tal forma que ahora se distingue de forma clara en el método reclamado la etapa principal que consiste en adicionar una cantidad determinada de un depurador de formaldehído a una composición que comprende el compuesto 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.

- Se eliminaron los términos “solvato” y “conjugado” de las **reivindicaciones 1, 4, 7, 10, 11 y 12** actualmente presentadas.
- Se incluyeron en la **reivindicación 7** actualmente presentada los excipientes farmacéuticamente aceptables de la composición reclamada, los cuales encuentran sustento en la página 11 de la descripción. Asimismo, se incluyeron las características divulgadas en la reivindicación 8, con el fin de definir de manera más precisa la composición reclamada en dicha reivindicación.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 8, 14 y 15** actualmente presentadas.
- Se incluyeron las **nuevas reivindicaciones 8 a 14, 19 a 21, 23 a 25**, las cuales se refieren a modalidades particulares de la presente solicitud, las cuales encuentran sustento en las páginas 7, 8 y 13 de la descripción actualmente presentada.
- Se cambió la numeración de las **reivindicaciones 9 a 13** actualmente presentadas, de tal forma que ahora corresponden a las **reivindicaciones 15 a 18 y 22**. Asimismo, se ajustó de manera acorde las dependencias de dichas reivindicaciones.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **25 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a métodos y composiciones que comprenden depuradores de formaldehído para evitar inestabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. Excepción de patentabilidad

La Examinadora asegura que las reivindicaciones 14 y 15 no son patentables pues hacen referencia a una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer.

En relación con esta objeción, por favor note que dichas reivindicaciones no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado, tal como se describió en el apartado anterior.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado en su totalidad hace referencia a materia patentable de acuerdo a la Decisión 486 del 2000, razón por la cual solicito amablemente sea retirada la objeción a este respecto.

3.3. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

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."*

Con respecto a esta objeción, por favor note que la redacción de la reivindicación 1 ha sido modificada tal que ahora se distingue de manera más clara la etapa que comprende el método reclamado, que es la de adicionar 0,1 a 3% p/p de un depurador de formaldehído 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, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Asimismo, el preámbulo ya no hace referencia a un resultado a alcanzar.

Por lo tanto, el método reclamado se caracteriza por sus etapas y condiciones esenciales, por lo que solicito amablemente que se reconsidere esta objeción.

- *"La reivindicación 7 no es concisa puesto que menciona 'un portador farmacéuticamente aceptable' sin especificar el componente o sustancias que conforman el portador farmacéuticamente aceptable. Igualmente menciona el término 'conjugado' sin establecer los elementos que lo conforman. Se sugiere sustituir esta frase por los componentes que hacen parte del portador farmacéuticamente aceptable, así como especificar el conjugado y que se encuentre debidamente soportado en la descripción."*

La reivindicación 8 no es clara porque menciona el término 'aproximadamente' el cual es impreciso. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 1, 4, 7, 10 y 11 mencionan el término 'solvato' el cual no está soportado en la descripción. Se sugiere eliminarlo de dichas reivindicaciones."

Frente a las anteriores objeciones, por favor note que las expresiones y términos objetados fueron eliminados del capítulo reivindicatorio modificado.

Con base en lo anterior, las objeciones arriba referidas ya no aplican al capítulo reivindicatorio modificado, por lo que solicito amablemente que éstas sean retiradas.

- *"Las reivindicaciones 12 y 13 no son claras puesto que repiten materia de la reivindicación 7. Se sugiere combinar estas reivindicaciones."*

En relación con esta objeción, amablemente me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión de la examinadora, pues dichas reivindicaciones se refieren a modalidades preferidas de la composición cubierta por la reivindicación 7, en las cuales se define la cantidad del compuesto activo en la composición (reivindicación 18 del capítulo modificado) y que dicho compuesto se encuentra presente como su base (reivindicación 22 del capítulo modificado).

Frente a esto, la Guía de Examen de Patentes, en el numeral 2.6.4.2 establece que *"Las reivindicaciones dependientes pueden referirse a características particulares de algún elemento de la reivindicación independiente bien sea que se encuentre en el preámbulo o en la parte caracterizadora de dicha reivindicación independiente."* Por lo tanto, el hecho de referirse a modalidades preferentes de la invención, incluyendo características particulares de lo presentado en la reivindicación independiente, sí es aceptable para definir reivindicaciones dependientes, sin que esto implique que se está repitiendo materia de manera innecesaria.

Por lo tanto, las reivindicaciones objetadas sí son claras, por lo que amablemente solicito que se dé por superada esta objeción.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito enfatizar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y 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.

4. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, la Examinadora insiste en que la materia reclamada carecería de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos WO2011/135376 (**D1**) y CA2502825 (**D2**).

En este sentido, la Examinadora afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 7, dado que este documento divulga compuestos derivados de quinoxalina, entre los cuales se encuentra N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina, y procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas con dichos compuestos que comprenden excipientes tales como estabilizadores, entre otros.

Así, la examinadora afirma que la diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 7, con respecto a la materia divulgada en **D1**, consiste en que la invención especifica que el estabilizador es un depurador de formaldehído, tal como un aminoácido, en donde el efecto técnico asociado a la inclusión de dicho depurador es capturar el formaldehído y evitar la degradación del principio activo.

Sin embargo, la Examinadora menciona que el documento **D2** se refiere a la preparación de composiciones en donde se agrega un estabilizador aminoácido al principio activo con el fin de estabilizar las composiciones probar el efecto de un aminoácido como depurador de formaldehído, para estabilizar una composición con otra amina.

En consecuencia, la examinadora afirma que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir un depurador de formaldehído tal como un aminoácido en el método y la composición de la solicitud, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1 y 7, por lo cual concluye que el objeto de la invención sería obvio.

Adicionalmente, la Examinadora asegura que las reivindicaciones dependientes 1 a 6 y 8 a 13 no mencionan alguna característica que aporten nivel inventivo a junto con las características de las reivindicaciones independientes, por lo cual se considera que también carecerían de nivel inventivo.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por la examinadora, la inclusión de un depurador de formaldehído, tal como aminoácidos, para evitar la inestabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, tal como lo reclaman el método y la composición de la presente solicitud, no pueden deducirse de manera obvia a partir de los documentos mencionados, ya sea por separado o combinados.

En este sentido, me permito resaltar en primer lugar que la presente invención busca mantener la estabilidad química del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina específicamente dentro de una composición farmacéutica. Frente a este problema, los inventores proponen el uso de un depurador de formaldehído seleccionado de glicina, alanina, serina, treonina, cisteína, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina, ornitina, citrulina, taurina, pirrolisina, histidina, aspartamo, prolina, triptófano, citrulina, pirrolisina, asparagina, glutamina y una mezcla de los mismos, para incrementar la estabilidad química del compuesto de interés dentro de la composición.

Con esto en mente, traigo entonces a colación que el documento D1 no contiene ninguna enseñanza o sugerencia de que los compuestos divulgados, y mucho menos el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina, puedan presentar algún problema de estabilidad química cuando se encuentra dentro de una composición.

Por otro lado, la mención de estabilizadores como excipientes de las composiciones se realiza de manera muy general dentro de una amplia lista de excipientes que pueden tener diferentes funcionalidades, sin entrar en detalle sobre qué tipo de excipientes son realmente necesarios para formular una composición farmacéutica con los compuestos enseñados por dicho documento. Asimismo, tampoco se hace mención alguna de la necesidad de un estabilizador tan específico como son los depuradores de formaldehído, y mucho menos que dichos depuradores puedan ser de tipo aminoácido.

En este sentido, la persona versada en la materia no buscaría la inclusión de un depurador de formaldehído en una composición que comprenda alguno de los compuestos divulgados, a partir de la divulgación del documento D1, pues no es una necesidad que se pueda inferir de dicho documento.

Ahora, teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que, contrario a lo afirmado por la examinadora, el documento D2 no enseña o sugiere alternativas para aumentar la estabilidad del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina específicamente, y mucho menos que los estabilizadores divulgados por dicho documento sean efectivos para evitar la inestabilidad química de dicho compuesto. En el documento D2 solo se presentan experimentos con un compuesto A, del cual no es clara su estructura, y mucho menos una posible similitud con el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina usado en la composición y método de la invención.

Así las cosas, es evidente que D2 no enseña para qué tipos de compuestos son aplicables sus enseñanzas, y, por lo que no se puede deducir de manera obvia que sus enseñanzas puedan ser aplicables al compuesto de la composición y método reclamados.

Por lo tanto, la persona versada en la materia que estuviera buscando una solución al problema técnico de aumentar la estabilidad química del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina no hubiera encontrado motivación en las enseñanzas de D2 para proponer los depuradores de formaldehído empleados en la presente invención.

En consecuencia, ninguno de los dos documentos D1 y D2, ya sea por separado o en combinación, proporcionan las enseñanzas suficientes para proponer los depuradores de formaldehído enseñados en las composiciones y métodos de la presente invención. Es más, la persona versada en la materia ni siquiera habría podido inferir el problema técnico que resuelve con la presente invención a partir de las enseñanzas del arte previo aquí referido.

En este punto, me permito aclarar que, al evaluar el nivel inventivo de la solicitud, la pregunta que debe plantearse no es si la persona versada en la materia podría explorar una determinada modificación, sino más bien si la persona experta exploraría dicha modificación. En este sentido, la persona versada siempre necesita tener un incentivo o motivación que lo lleve a explorar dicha modificación. Al partir de la divulgación D1, no hay ninguna razón o motivo por el que la persona versada en la materia se sienta motivado a buscar en las enseñanzas de D2, pues estos no se relacionan con el mismo principio activo.

Teniendo en cuenta lo anterior, la única manera en la que la persona versada en la materia consideraría que el documento D2 puede dar solución al problema técnico que resuelve la invención sería si conoce de antemano dicho objeto inventivo, es decir, si realiza un análisis retrospectivo de la invención. Sin embargo, y teniendo en cuenta que dicha aproximación no es aceptable al momento de evaluar el nivel inventivo de una invención, el documento D2 no puede ser considerado como un documento que pueda ser combinado de manera obvia con las enseñanzas de D1 para producir el objeto inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia, y a pesar de las afirmaciones de la examinadora frente a los documentos **D1** y **D2**, de los argumentos aquí expuestos, queda en evidencia que la materia objeto de la presente solicitud no es anticipada de manera obvia por los documentos citados, ya sea por separado o en combinación, por lo que la materia del capítulo reivindicatorio modificado es indudablemente inventiva.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar métodos y composiciones que comprenden depuradores de formaldehído para evitar inestabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la Señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que los métodos y composiciones que comprenden depuradores de formaldehído para evitar inestabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, que son objeto de la solicitud en estudio, cumplen con el requisito de nivel inventivo a partir de los documentos referenciados por la Examinadora, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

6. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **10878**, solicito amablemente se emita un nuevo concepto técnico, para lo cual se abona la tasa correspondiente.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **64 a 67** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **25 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, me permito informar que los pagos correspondientes a: i) las modificaciones mencionadas en el numeral 3.1. del presente memorial; ii) las reivindicaciones adicionales **19 a 25**; y iii) la emisión de un nuevo examen de patentabilidad; se efectuaron a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

9. 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@lloedacamacho.com**