

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. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 12 de abril de 2021 y a la solicitud de plazo del 28 de junio de 2021.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **4857**, en relación con el Nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos por medio de los cuales no sólo se supera completamente dicha objeción sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **NIVEL INVENTIVO.**

En su Concepto Técnico, la señora Examinadora sigue considerando que la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 7 y 25 actualmente presentadas carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos WO2011/135376 (**D1**) y CA2502825 (**D2**).

En conexión con lo anterior, en primer lugar la Examinadora sostiene que D1 es el estado de la técnica más cercano a la presente invención, pero reconoce que la principal diferencia entre la invención (*definida en las reivindicaciones 1, 7 y 25*) consiste en que “(...) *el estabilizador es un eliminador de formaldehído, como un aminoácido*”.

La Examinadora también mantiene su opinión técnica y establece que “*el incluir un depurador de formaldehído tal como un aminoácido 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 D2 que se refiere a la preparación*

de composiciones en donde se agrega al principio activo un estabilizador aminoácido seleccionado entre: lisina, alanina, arginina con el fin de estabilizar las composiciones (resumen, reivindicaciones 1-3, 16)".

Finalmente, la Examinadora concluye que *"En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un depurador de formaldehído tal como un aminoácido del documento D2 en el método [y composición] de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1 [y 7 y 25]. Por lo cual se considera obvia".*

En respuesta a tal afirmación, **me permito manifestar que el Solicitante mantiene su posición y declara nuevamente que las enseñanzas de dichos documentos, solas o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia la materia inventiva de la presente solicitud, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.**

Como ya se ha explicado anteriormente, la presente invención se centra en la **estabilidad química** del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, el cual está contenido en una composición farmacéutica. Inesperadamente y sorpresivamente, se encontró que al agregar a la formulación un eliminador 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 un conjugado o mezcla de los mismos, la estabilidad química del compuesto en cuestión incrementó.

Como se ha explicado, y como el Solicitante desea reiterar, el documento D1 (WO2011135376) 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, se sostiene que **no hay información, divulgación, enseñanza ni sugerencia** en el dicho documento sobre la composición actualmente reivindicada que comprende un eliminador de formaldehído según se reivindica.

En realidad, D1 no revela información alguna sobre un eliminador de formaldehído, y mucho menos sobre un eliminador de formaldehído como se define en las reivindicaciones. Adicionalmente, no hay ninguna indicación en el documento D1 de posibles problemas de estabilidad para un el compuesto 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 cómo abordarlo o solucionarlo. **Sin la divulgación de tal necesidad en el estado del arte previo, es claro que la solución ofrecida no puede, desde un principio, considerarse obvia.**

Ahora bien, y a pesar de haber reconocido la existencia de la diferencia entre la presente invención y la materia de D1, la señora Examinadora señala que incluir el eliminador de formaldehído como un aminoácido para lograr composición más estables con el compuesto en cuestión ya se describe como opción en la divulgación de D2.

Sin embargo, el Solicitante desea respetuosamente manifestar su desacuerdo con tal declaración e insistir que el documento D2 carece totalmente de referencia, sugerencia, o información alguna sobre el compuesto 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, no describe ningún problema de estabilidad potencial de dicho compuesto. Es más, no hay descripción en lo absoluto sobre alguna posible solución a la necesidad de aumentar la 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 cuando está contenida en una formulación farmacéutica.

En vista de lo anterior, el Solicitante desea también reiterar que la persona versada en la materia que busca una solución para aumentar la 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 no estaría en absoluto motivada a recurrir y utilizar las enseñanzas de D2, máxime si se reconoce que dicho documento no revela ni sugiere ningún problema técnico relacionado con la inestabilidad del mismo. Es preciso tener en cuenta que D2 tampoco 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 cuando el compuesto se encuentra en una composición farmacéutica con excipientes definidos.

Al intentar combinar las enseñanzas de los documentos del arte previo, es claro entonces que ninguno de los documentos (D1 o D2) proveen alguna indicación de que N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-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. Además, no hay nada (*ni información técnica precisa o recomendación general*) en D1 o D2 que sugiera que un eliminador de formaldehído, como se reivindica, 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 aumentar su estabilidad química, o para prevenir, ralentizar o disminuir su transformación 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.

Por todo lo anterior, **me permito señalar enfáticamente que no existe una expectativa razonable de éxito para el experto en la materia, si usa las enseñanzas de los documentos del arte previo con la intención de buscar una solución al problema de estabilidad química del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-**

metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina cuando se incluye en una composición farmacéutica.

Ahora bien, en su Concepto Técnico -y como respuesta a los argumentos a favor de la patentabilidad de la presente solicitud ya presentados-, la Examinadora asegura que el documento D1 "ya sugería las composiciones farmacéuticas y método de preparación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina con excipientes farmacéuticamente aceptables, entre los cuales se emplean los estabilizantes (D1= Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4; pág. 170, lín. 5-23) que, como es sabido por la persona medianamente versada en la materia, entre los estabilizantes comúnmente utilizados se encuentran las aminas orgánicas tipo aminoácido que tienen propiedades como depuradores de formaldehído (...)". Además, afirma que "aunque el documento D1 no plantea un problema de estabilidad de dicho principio activo, de todos modos, sí plantea la utilización de estabilizantes en sus formulaciones".

Respecto a tal señalamiento, el Solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo y reiterar que, como se ha argumentado, no hay discusión en D1 sobre la naturaleza del estabilizador y ciertamente no hay sugerencia de que el estabilizador pueda ser un eliminador de formaldehído como se establece en las reivindicaciones de la presente solicitud. Además, no hay ninguna razón por la que el experto considere el documento D2 en relación con la naturaleza de los estabilizadores.

Como ya se indicó anteriormente, D2 es completamente silencioso sobre N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina. Por lo 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-quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina **no estaría en absoluto motivado** para mirar D2. En esta misma línea de ideas, D2 no revela ni sugiere ningún problema técnico relacionado con la inestabilidad de dicho compuesto ni describe ni sugiere cómo aumentar su estabilidad de o prevenir, posponer, ralentizar o disminuir su transformación en una composición farmacéutica.

A pesar de lo anterior, la Examinadora asegura que D2 "sí indica la utilización de estabilizantes tipo aminoácido, como lisina, alanina, arginina con el fin de estabilizar las composiciones de principios activos cuya estabilidad se ve afectada por los efectos de los aldehídos". Sin embargo, y como se ha venido repitiendo, D2 no dice nada sobre 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, no se puede asumir que el uso de los estabilizantes allí divulgado permitirá obtener exactamente la misma solución ofrecida por la presente invención (lograr un aumento de la estabilidad química del compuesto en cuestión).

En este punto es preciso resaltar que, al evaluar la actividad inventiva de una solicitud, la pregunta que debe plantearse no es si el experto en la materia **podría explorar** una determinada modificación, sino más bien si el experto en la materia **exploraría** una determinada modificación. Esto quiere decir que la persona experta en la materia siempre necesita tener un incentivo (*y no sólo una parte de una divulgación relacionada*) que sirva como una fuerza impulsora para explorar una determinada modificación.

Al comenzar la búsqueda de tal solución a partir de las enseñanzas de D1, no hay ninguna razón por la cual la persona capacitada esté motivada a acudir a las enseñanzas de D2, máxime si se tiene en cuenta que este documento no se relaciona con el mismo principio activo definido. Por lo tanto, no tiene sentido que el experto en la materia encuentre un incentivo para mirar y usar la divulgación en D2.

Aunado a lo anterior, es claro anotar que la persona experta en la materia **también necesita tener una expectativa razonable de éxito** al explorar una determinada modificación o solución. Para el presente caso, tampoco hay una expectativa razonable de éxito para resolver el problema subyacente de la presente invención en base a la divulgación de D2, pues este documento se relaciona claramente con un problema subyacente diferente, y no provee ninguna información relacionada con N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)etano-1,2-diamina. Por lo tanto, sus enseñanzas no podrían ofrecer la información suficiente para combinarse con aquellas de D1, y no habría expectativa razonable de éxito.

Frente a todas las anteriores consideraciones, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en la inclusión de un depurador de formaldehído tal como un aminoácido, y se evidencia el nivel inventivo del método y composición farmacéutica que incluyen N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)etano-1,2-diamina de las reivindicaciones actualmente presentadas de la presente solicitud.**

Ahora bien, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación de las enseñanzas del documento D1 a partir del documento D2, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué el documento D2 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo o en la expectativa de obtener una mejoría o ventaja?

Es más, **¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar el método y la composición de D1, usando las enseñanzas de D2, de manera que la composición**

y método resultantes comprendan los depuradores de formaldehído (estabilizantes) como los reclamados, y no otro tipo de modificación?

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer las particulares modificaciones anteriormente discutidas sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que **el análisis de nivel inventivo realizado por la Examinadora está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight" o análisis "Ex post facto"**. Conociendo de antemano la invención, la Examinadora está seleccionando partes específicas (*por ejemplo, estabilizadores particulares que no han sido utilizados en el compuesto en cuestión*) de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, las cuales modifica de forma que permiten construir la materia reclamada por las reivindicaciones de la presente solicitud. Dichas acciones o modificaciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1- *a partir de lo que enseña D2*- parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente la inclusión de dichos depuradores en la composición farmacéutica resuelve el problema técnico planteado. Sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir la divulgación de los documentos D1 y D2 la materia de la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que la misma permitiría la estabilización del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

4. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que , 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.

5. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **4857**, solicito amablemente se emita un nuevo concepto técnico, para lo cual se abona de manera voluntaria la tasa correspondiente. Al respecto, me permito informar que el pago correspondiente se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de 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**