

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 29 de noviembre de 2021 y a la solicitud de plazo del 3 de marzo de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **18757**, 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 examinadora mantiene su opinión sobre la falta de nivel inventivo de la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 7 y 25 dadas las enseñanzas de D1 (WO2011/135376) y D2 (CA2502825)

En primer lugar, la examinadora establece que D1 es el documento del estado del arte mas cercano a la invención reivindicada, pues dicho documento divulga derivados de quinoxalina, entre los que se incluye la N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina como inhibidores de quinasas, y composiciones farmacéuticas que contienen, entre otros, un agente estabilizador. Sin embargo, reconoce que la presente solicitud se diferencia de D1 en que el agente depurador de formaldehido es un aminoácido, con el que se logra evitar la degradación del principio activo.

La Examinadora también mantiene su opinión 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 *"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.**

En primer lugar, y como se ha mencionado en ocasiones anteriores, la presente invención se enfoca 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 o solvato de este, cuando está comprendido en una composición farmacéutica.

Según la examinadora, el hecho de que D1 divulgue una composición farmacéutica que comprende el compuesto de interés, y que D2 divulga un aminoácido como depurador de formaldehído, hace que la invención carezca de nivel inventivo. Sin embargo, me permito citar la pagina 127 de la *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* de esa Oficina, en la que se establece que *"no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad **enseñen de manera evidente** la manera de llegar a la solución al problema técnico".* (Énfasis añadido)

Así, que dos documentos del arte previo divulguen **por separado** componentes de la composición y el método reivindicados no es suficiente para argumentar la falta de nivel inventivo. Es más, los documentos citados por la examinadora no ofrecen una enseñanza evidente de la solución al problema técnico abordada por esta solicitud.

Ahora, respecto a D1, si bien divulga 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 y un estabilizador, este documento es **completamente silencioso** respecto a la identidad de dicho estabilizador y la necesidad del mismo. En este sentido, D1 no ofrece enseñanza alguna acerca del problema de estabilidad que presentan los compuestos derivados de quinoxalina, mucho menos sobre posibles métodos para su resolución. Por consiguiente, la persona versada en la materia no se habría visto motivada para tomar este documento como punto de partida dada la carencia de información sobre el problema técnico abordado en esta solicitud.

Ahora, respecto a las enseñanzas de D2, me permito reiterarle a la examinadora que este documento 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 ende no existe ningún tipo de referencia al problema de estabilidad de este compuesto. Si bien D2 hace referencia al problema que implica la presencia de formaldehído para la estabilidad de los principios activos de una composición, **no existe ninguna guía ni referencia** de que el formaldehído represente un problema para 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.

Adicionalmente, D2 solo proporciona resultados en la mejora en la estabilidad del compuesto A (es decir ácido [3-[(2R)-[[[(2R)-(3-cloro-fenil)-2-hidroxietil]amino]propil]-1H-indol-7-yleoxy]acético) el cual es completamente distinto a N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)etano-1,2-diamina, por lo que la persona versada en la materia **no habría tenido una expectativa de éxito** al usar aminoácidos, tales como 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, para mejorar la estabilidad del compuesto empleado en esta solicitud.

Aunado a lo anterior, de acuerdo con la citada guía “*Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la **probabilidad razonable de éxito** como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.*” (Énfasis añadido)

Ante esa directriz, me permito reiterar que las enseñanzas de D1 y D2 no habrían permitido esperar que haya una probabilidad razonable de éxito en la mejora de 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 por la inclusión de un aminoácido dentro de la formulación. Así, dada la falta de expectativa de éxito, resulta evidente la falta de motivación en la persona versada para combinar los dos documentos citados por la examinadora.

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. En esa posición, me permito resaltarle a la examinadora que D1 y D2, solos o en combinación, **no ofrecen ninguna guía ni sugerencia que motiven o permitan llegar de manera obvia a la invención.**

Al momento del desarrollo de la invención, la persona versada en la materia **no se habría visto motivada** siquiera a consultar D1 ni tomarlo como punto de partida, pues, como se indicó previamente, este documento no hace ninguna referencia a los problemas de estabilidad que se pueden presentar en la composición farmacéutica allí divulgada. Por otro lado, las enseñanzas de D2 tampoco habrían sido suficientes para poder esperar que el uso de un aminoácido hubiera podido mejorar 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 en la composición farmacéutica y su proceso de obtención, **tal y como se reivindican.** **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.**

Por todo lo anterior, **me permito señalar enfáticamente que no existe una expectativa razonable de éxito, ni enseñanza obvia para el experto en la materia, si parte de 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.**

Ante tal falta de guía, la persona versada en la materia se habría visto enfrentada a evaluar la razón de 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 (que no es ni remotamente mencionada en D1 o D2), para llegar a identificar que el causal de la descomposición de este compuesto es el formaldehído y posteriormente desarrollar una estrategia adecuada para atraparlo y depurarlo. Dado lo anterior, el desarrollo de la presente invención **sí implicó una actividad inventiva por parte del solicitante** ante las enseñanzas del arte previo.

Ahora, la examinadora argumenta, en respuesta a mis argumentos previamente presentados, que el uso de aminas como depuradores de formaldehído es ampliamente conocido en el arte y que la inclusión de estos compuestos ya es considerada en D2. Frente a este señalamiento, me permito recalcarle a la examinadora que el simple hecho de que los

documentos citados del arte contengan **por separado** las características **no es suficiente para objetar el nivel inventivo**.

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**.

Adicionalmente, el análisis que se debe realizar no es si la persona experta hubiera estado en capacidad de realizar la modificación del método y composición de D1 con el estabilizador de D2. El análisis correcto de la situación es si el experto **hubiera modificado** la materia de D1 de la forma como se está reivindicando, por lo que surge el cuestionamiento de por qué D2 habría de dar una motivación para modificar D1 con la expectativa una mejora o de obtener una ventaja.

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 resultar evidente 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. 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**