

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-1HPIRAZOL-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 10 de mayo de 2022 y a mi solicitud de plazo del 2 de agosto de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **6626** en relación con el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones para la solicitud en estudio.

3. **NIVEL INVENTIVO.**

El examinador objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 12 actualmente presentadas a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** “*Pyrazolyl quinazoline kinase inhibitors*” (WO2011135376), **D3** “*Pharmaceutical composition of acid labile substances*” (US2009208575) y **D4** “*Stable formulations of ACE inhibitors and methods for preparation thereof*” (US2006188568).

El examinador afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-ilquinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina, así como las composiciones farmacéuticas que lo comprenden junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables.

En opinión del Examinador, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y la composición de **D1** consiste en que la composición comprende meglumina entre 0,1% y 1%.

El Examinador afirma que el efecto técnico asociado a dicha diferencia es que permite estabilizar la composición y evita 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, el Examinador afirma que la inclusión de meglumina para lograr composiciones más estables y que evite la degradación de un principio activo, ya está divulgado en los documentos **D3** y **D4**.

En consecuencia, el Examinador afirma que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir la meglumina sugerida en los documentos **D3** y **D4**, en las composiciones farmacéuticas de **D1**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia. Asimismo, el Examinador considera que las reivindicaciones dependientes 2 a 12 tampoco tienen nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por el Examinador no enseñan, sugieren o anticipan la materia reclamada.

### 3.1. Respecto al objeto de la solicitud

En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se refiere a N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, contenida en una composición farmacéutica, junto a **un depurador de formaldehído, en particular meglumina**, el cual permite que 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 **se incremente**.

En este aspecto, y tal como se describe en las páginas 65 y 66 de la descripción y se puede observar en la Figura 2, cuando se llevaron a cabo pruebas de estrés con formaldehído en mezclas de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina con diversas cantidades de meglumina, se pudo mostrar claramente el efecto protector de meglumina. Por ejemplo, la adición del 1 % p/p de meglumina hizo más lenta la degradación significativamente.

### 3.2. Respecto al documento D1

El documento **D1** menciona el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. Sin embargo, en dicho

documento **no hay información, divulgación, enseñanza ni sugerencia** en de la composición reclamada en la presente solicitud.

En **D1** no se menciona o sugiere que N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina podría tener un problema de estabilidad química, ni que este problema de estabilidad química puede ser causado por el formaldehído. Así, **D1 no** hace referencia a un depurador de formaldehído, y mucho menos a la meglumina.

Teniendo en cuenta que no hay indicación alguna en **D1** de problemas potenciales de estabilidad para el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, este documento tampoco sugiere **la necesidad de abordar dichos problemas**, y mucho menos **cómo abordarlos**.

### 3.3. Respecto al documento **D3**

El documento **D3** no hace referencia al compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina y, por lo tanto, **no** describe cómo aumentar la estabilidad química de dicho compuesto contenido en una formulación farmacéutica.

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

Así, **D3** se refiere a bencimidazol ácido lábil y, es completamente silencioso respecto al compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. Entonces, el experto en la materia que busca una solución para aumentar la estabilidad química de dicho compuesto no encontraría motivación para considerar las enseñanzas de **D3**.

De hecho **D3** no revela ni sugiere ningún problema técnico relacionado con 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. **D3** tampoco describe ni sugiere cómo aumentar la estabilidad de dicho compuesto, o cómo prevenir, posponer, retardar o disminuir su transformación en una composición farmacéutica.

Ahora bien, la meglumina se menciona en **D3** en el contexto de un ingrediente activo lábil en medio ácido que puede estabilizarse con un estabilizador alcalino como la meglumina que es una base. Este es un concepto completamente diferente al planteado por la presente solicitud, en donde la meglumina se emplea como depurador de formaldehído.

Por lo tanto, una persona versada en la materia **no** encontraría motivación en **D3** para resolver el problema que aborda la presente solicitud usando meglumina.

### 3.4. Respecto al documento **D4**

El documento **D4** se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y meglumina.

Sin embargo, el documento **D4** no hace referencia al compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina.

Por lo tanto, **D4** tampoco revela ningún potencial problema de estabilidad de dicho compuesto ni que este problema de estabilidad química puede ser causado por el formaldehído, y no describe ninguna solución sobre cómo aumentar su estabilidad química o cómo prevenir, posponer, ralentizar o disminuir su transformación en una composición farmacéutica.

En este aspecto, me permito resaltar que **D4** no proporciona ningún ensayo técnico relacionado con el mecanismo de acción de la meglumina que anticipe su propiedad como depurador de formaldehído, tal como se describe en la presente solicitud.

### 3.5. La materia reclamada no es obvia en vista de la combinación de las enseñanzas de **D1** y **D3** o **D1** y **D4**

Ninguno de los documentos citados por el Examinador sugiere agregar meglumina al principio activo N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina para prevenir, ralentizar o disminuir la transformación en 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepina.

En este aspecto, me permito recordar a esa Oficina 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.

Así, la persona versada en la materia siempre necesita tener un incentivo, una fuerza impulsora para explorar una determinada modificación. Cuando se parte de **D1**, no hay ninguna razón por la que la persona versada en la materia se sienta motivada a considerar las enseñanzas de **D3**, que se relaciona con sustancias activas completamente diferentes, a saber, bencimidazol lábil en ácido y en el que la solución consiste en agregar sustancias alcalinas y recubrimientos.

De manera análoga, cuando se parte de **D1**, no hay ninguna razón por la que la persona versada en la materia se sienta motivada a considerar las enseñanzas de **D3**, que se refiere a una sustancia activa completamente diferente a la de la presente invención.

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para combinar las enseñanzas de los documentos citados sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis realizado por el Examinador corresponde a un *análisis en retrospectiva o hindsight*.

Conociendo de antemano esta invención, el Examinador está seleccionando un documento cualquiera que revele el uso de meglumina, aunque no revele su función específica como captador de formaldehído, y lo combina con el documento **D1** que revela el principio activo, aunque éste tampoco revele ni sugiera su inestabilidad en presencia de formaldehído, para obtener las composiciones reclamadas. Dicha combinación de ningún modo sería evidente para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente presentados, y dado que no existe ninguna motivación para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D3 o los documentos D1 y D4, se puede concluir que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no puede ser derivada de manera obvia a partir de estos documentos.

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.

4. **CONCESIONES EN OTROS PAISES Y REGIONES.**

Finalmente, me permito mencionar que otras oficinas de patentes han reconocido que solicitudes equivalentes a la solicitud de estudio cumplen con los requisitos de patentabilidad, y, en consecuencia, han otorgado el privilegio de patente para las mismas.

Particularmente, me permito resaltar que una solicitud de patente equivalente fue concedida en Europa, Japón, Australia y Estados Unidos.

En este sentido, tenga en cuenta que esta información no pretende desconocer la independencia de la que goza la Oficina de Patentes de Colombia, sino que se expone como una indicación más de que la presente solicitud efectivamente cumple con los requisitos de patentabilidad.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, 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.

6. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **6626**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. 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](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)**