

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**.

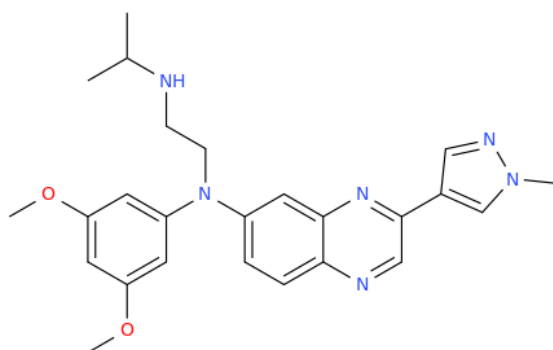
1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 8 de agosto de 2023 y a mi solicitud de plazo del 26 de octubre de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **13482** 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 3 actualmente presentadas a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** (WO2011135376) y **D2** (MEGUMI, F. et al. “*Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets*”, Pharmaceutical Society of Japan, 2009, 57 (10). Pág. 195 – 200).

El examinador afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una tableta que contiene el compuesto N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-ilquinoxalin-6-il] etano- 1,2-diamina

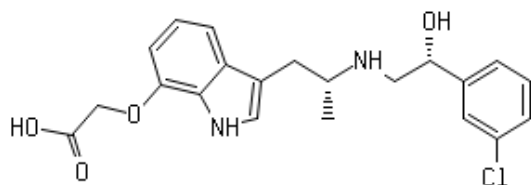


como inhibidores de tirosina quinasas como la FGFR.

En este sentido, el examinador considera que la diferencia entre la presente invención y la tableta de D1 consiste en la presencia de meglumina, y manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio como excipientes de la composición.

Sin embargo, el examinador considera que dichas diferencias no aportan nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D2 y del conocimiento medio en la materia.

Específicamente, el examinador considera que D2, que se refiere a una tableta que contiene el compuesto AJ-9677



, meglumina, manitol, celulosa microcristalina y estearato de magnesio, en donde la meglumina evita la degradación de AJ-9677 al reducir los niveles de formaldehído, y el manitol, la celulosa microcristalina y el estearato de magnesio son los excipientes de la tableta.

Asimismo, el examinador agrega que el uso de croscarmelosa sódica es ampliamente conocido en el arte como agente desintegrante, que se suele encontrar en tabletas a concentraciones entre 0.5% y 50%.

En vista de todo lo anterior, el examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir un depurador de formaldehído, como la meglumina de D2, en la composición de D1 para preservar la estabilidad del compuesto activo debido a la presencia de formaldehído liberado por los excipientes también divulgados en D2 y conocidos en la técnica general, para llegar a la invención reclamada. Por lo tanto, el examinador concluye que la invención es obvia, y por lo tanto carece de 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, es necesario aclarar cuál es el objeto de la presente solicitud y el problema técnico que se resuelve.

En este sentido, el problema técnico objetivo abordado es la necesidad de resolver la sensibilidad a la degradación que presenta el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina cuando se incorpora en una tableta, tal que se pueda proporcionar una formulación que comprenda dicho compuesto. Hasta el momento del desarrollo de la presente invención, la causa de la inestabilidad de dicho compuesto era desconocida. Fueron los presentes inventores quienes identificaron la raíz de dicho problema, al encontrar que dicha degradación ocurría debido a la presencia de formaldehído.

De esta manera, los inventores propusieron una solución a dicho problema al incluir un depurador de formaldehído, particularmente meglumina, en la tableta, con la particularidad de que la meglumina se encuentra en bajas cantidades. Específicamente, la proporción entre el compuesto activo y la meglumina es de 1:0.5.

3.2. Sobre los documentos citados por el examinador

En cuanto a los documentos citados por el examinador, él señala que la información bibliográfica de D2 es MEGUMI, F. et al. "*Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets*", Pharmaceutical Society of Japan, 2009, 57 (10). Pág. 195 - 200. Sin embargo, al buscar dicho documento, tal referencia con esa información no puede ser encontrada en ninguna base de datos. Asimismo, al verificar el informe de búsqueda presente en el oficio pendiente, la referencia proporcionada es Megumi F, et al. (2009) "*Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine*". Chemical and Pharmaceutical Bulletin Pharmaceutical Society of Japan 57 (1) Págs. 195 a 200, que es distinta a la información bibliográfica inicialmente proporcionada, toda vez que el título del documento y la revista en la que fue publicado no coincide.

Por lo tanto, no es claro a qué documento realmente se refiere el examinador al hacer su análisis de nivel inventivo, toda vez que ninguna de las referencias proporcionadas puede ser encontradas en las diferentes bases de datos.

Al revisar el trámite de la presente solicitud, se encuentra que se han citado dos documentos del mismo autor Megumi, a saber:

- Megumi F. et al. "Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets", International Journal of Pharmaceutics 386 (2010) 195-200; y
- Megumi F. et al. "Generation of Formaldehyde by Pharmaceutical Excipients and Its Absorption by Meglumine". Chemical Pharmaceutical Bulletin 57(10), (2009), 1096-1099.

Como se puede ver, ninguno de los documentos de Megumi que han sido referenciado a lo largo del trámite coincide completamente con las referencias señaladas por el examinador en su concepto técnico. Esto se debe a que ninguno de ellos fue publicado en la revista de la Pharmaceutical Society of Japan. El documento "*Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets*", referenciado dentro del cuerpo del concepto técnico, fue publicado en el International Journal of Pharmaceutics, y "*Generation of Formaldehyde by Pharmaceutical Excipients and Its Absorption by Meglumine*", mencionado en el reporte de búsqueda del examinador, fue publicado en las páginas 1096-1099.

En vista de lo anterior, y a partir de la argumentación proporcionada por el examinador, se asume que el citado D2 realmente corresponde a Megumi F. et al. "*Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets*", International Journal of Pharmaceutics 386 (2010) 195-200, aunque esto no coincide con la información brindada por esa Oficina, ni vaya en línea con el dictamen emitido en vía administrativa, comunicado en la resolución 30002, en la que se resuelve el recurso de reposición interpuesto contra la resolución 74052 en la que se negó la presente solicitud, y se decide revocar la solicitud de negación y devolver a trámite este expediente.

En dicha resolución, ese Despacho señala que el documento de Megumi que resulta relevante, referenciado como Fujita et al., tanto en la resolución como en la oposición presentada por LAFRANCOL, es Megumi F. et al. "*Generation of Formaldehyde by Pharmaceutical Excipients and Its Absorption by Meglumine*". Chemical Pharmaceutical Bulletin 57(10), (2009), 1096-1099.

En consecuencia, y aunque vaya en contravía con el dictamen emitido en la resolución 30002, reitero que el documento que será tomado como D2 para la siguiente argumentación es Megumi F. et al. "*Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets*", International Journal of Pharmaceutics 386 (2010) 195-200, aclarando que cualquier falla asociada a responder las objeciones de nivel inventivo por considerar las enseñanzas de un documento distinto al que el examinador realmente

deseaba referirse es a causa de la falta de claridad en la información bibliográfica proporcionada por esa Oficina.

3.3. Respecto al documento D1

El documento D1 se divulga el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, y una tableta que lo comprende. Sin embargo, dicho documento es completamente silencioso en cuanto a potenciales problemas de estabilidad que pueda presentar dicho compuesto, mucho menos enseña que este sea inestable en presencia de formaldehído.

Por lo tanto, D1 dicho documento no ofrece enseñanza alguna en cuanto a 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, sus posibles causas, y ciertamente no sugiere ninguna solución al respecto.

En consecuencia, a partir de la divulgación de D1, la persona versada en la materia no habría tenido ninguna indicación o motivación en lo absoluto que le llevara a resolver el problema de estabilidad abordado por la presente solicitud. De ello se sigue que no habría existido motivación alguna acerca de que la inclusión de un depurador de formaldehído resolvería dicho problema, por lo que no hay ningún aliciente para pensar que la meglumina proporcionaría una solución a dicha falta de estabilidad.

En vista de lo anterior, D1 carece de enseñanzas acerca de 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 cuando se encuentra en una composición, la causa de dicha falta de estabilidad, y cómo mejorar la estabilidad de dicho compuesto. Ante dichas falencias, el examinador considera que D2 ofrece las enseñanzas necesarias para suplirlas y anticipar completamente la invención.

3.4. Respecto al documento D2

Por su parte, el documento D2 se refiere a una tableta de AJ-9677, y a la capacidad de la meglumina para disminuir la degradación de dicho compuesto cuando está en presencia formaldehído. Para lograr dicho resultado, D2 requiere cantidades de meglumina entre 5 y 10 veces mayores en comparación al principio activo allí utilizado, y señala que la disminución de los productos de degradación de AJ-9677 es lograda al aumentar la concentración de meglumina en la tableta.

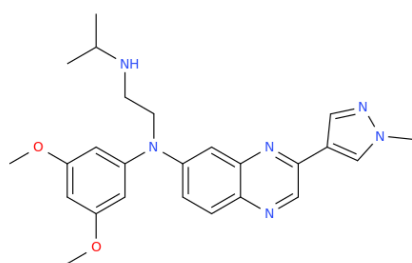
Sin embargo, D2 se refiere únicamente a la estabilidad de AJ-9677, y es completamente transparente en cuanto a la estabilidad de otras aminas, por lo que carece

de enseñanzas acerca de los problemas de estabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, y la causa de estos. En este mismo sentido, dicho documento también es silencioso en cuanto a formas de resolver dicho problema, mucho menos sugiere la posibilidad de que también se pueda resolver mediante la adición de un depurador de formaldehído.

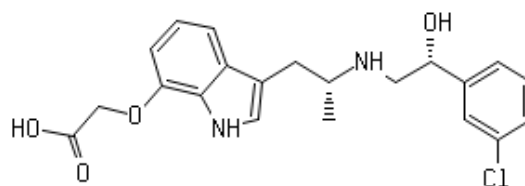
Así, basándose en las divulgaciones de D2, la persona versada no habría encontrado ninguna indicación en lo absoluto que le sugiriera que, al igual que AJ-9677, N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina se degradaría por la misma causa. En este sentido, nada en D2 enseña que la meglumina podría ser una solución a los problemas de estabilidad del compuesto de la presente invención.

Adicionalmente, el examinador señala que el efecto logrado en D2 se debe a que "la meglumina absorbió formaldehído de alrededor del fármaco **infiriendo que la meglumina se puede usar con muchos otros fármacos degradado por el formaldehído**" (énfasis añadido). Sin embargo, dicha declaración carece de sustento, pues no hay ninguna indicación en D2 de que los hallazgos descubiertos para AJ-9677 sean aplicables a cualquier otro compuesto activo.

En este sentido, me permito reiterar que AJ-9677 y N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina son compuestos con estructuras sustancialmente distintas, como se muestra a continuación:



N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina



AJ-9677

Siendo así, es evidente que no hay ninguna característica estructural común entre ambos compuestos, por lo que a nivel teórico no existe ninguna razón por la cual se pueda asumir que ambos tendrán un comportamiento similar en presencia de formaldehído. Asimismo, dada la ausencia de evidencia experimental en el arte previo que indique que el compuesto de las tabletas de la presente solicitud es sensible al formaldehído, como ocurre con AJ-9677, cualquier aseveración acerca de la posibilidad de usar meglumina para superar

el problema de inestabilidad por formaldehído carece totalmente de sustento y es una suposición que no corresponde al actuar de la persona versada en la materia, indicando fallas al momento de evaluar el nivel inventivo.

Asimismo, como ya se mencionó, las tabletas de D2 indican que se necesario tener entre 5 y 10 veces más meglumina que compuesto activo para poder evitar la degradación por formaldehído. En contraste, la presente solicitud logra reducir la degradación por formaldehído cuando la cantidad de meglumina presente **es la mitad** de la cantidad de principio activo.

Sin embargo, D2 no ofrece ninguna motivación para reducir la proporción de meglumina. Por el contrario, dicho documento enseña que, para una captura efectiva del formaldehído, es necesario incrementar la cantidad de meglumina, alejando así a la persona versada de las tabletas de la presente invención.

En vista de todo lo anterior, resulta claro que D2 carece de enseñanzas acerca de 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 en presencia de formaldehído, por lo que también es silencioso en cuanto a la viabilidad del uso de meglumina, y tampoco enseña nada acerca de la posibilidad de reducir la cantidad de meglumina manteniendo el efecto logrado.

3.5. Sobre la combinación de D1 y D2

Ahora, sobre la combinación de D1 y D2, que el examinador asegura que es suficiente para anticipar la presente invención, me permito señalar que dicha combinación no lleva de manera inequívoca a las tabletas reclamadas.

En este sentido, para empezar, me permito resaltar que, como ya se mencionó en la sección anterior, los compuestos divulgados en D1 y D2 son absolutamente distintos entre ellos, por lo que no hay ninguna razón que soporte, de forma lógica, que la persona versada en la materia combine D1 y D2. Asimismo, debido a que cada uno de los documentos citados se refiere a un problema técnico distinto, ambos diferentes al de la presente invención, **ni siquiera existiría motivación alguna para realizar dicha combinación**.

Siendo así, teniendo en cuenta que ni D1 ni D2 ofrece enseñanzas acerca de 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 en presencia de formaldehído, ni cómo resolver dicho problema, la persona versada en la materia habría estado aún menos motivada a consultar y combinar dichos documentos.

No obstante, y meramente en gracia de argumentación, en caso de que la persona versada hubiera combinado D1 y D2, habría llegado a una tableta que contiene tanto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina como AJ-9677, excipientes aceptables, y meglumina, donde dicho componente está en cantidades entre 5 y 10 veces mayores en comparación con los principios activos. Dicho producto es claramente distinto al de esta solicitud, toda vez que esta no comprende AJ-9677 y que la cantidad de meglumina es tan solo la mitad de la cantidad de principio activo.

En vista de lo anterior, la combinación de D1 y D2 no lleva de forma obvia, inequívoca y sin necesidad de experimentación o desarrollos adicionales a las tabletas reivindicaciones, pues la persona versada tendría que retirar el AJ-9677, determinar si la meglumina sigue siendo efectiva solo con el compuesto de la presente solicitud, lo cual fue realizado por los presentes inventores, y luego hacer los correspondientes experimentos para determinar si reducir la meglumina mantendría la estabilidad, aunque el arte previo enseñe lo contrario.

En consecuencia, resulta claro que la combinación de los documentos citados por el examinador es claramente insuficiente para anticipar la invención reclamada con todas sus características. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones 1 a 3 no son obvias frente a D1 y D2, y por lo tanto cumplen con el requisito de nivel inventivo.

3.6. Sobre el análisis llevado a cabo por esa oficina

Sin perjuicio de los argumentos anteriores, me permito señalar que, desde el momento inicial, la persona versada en la materia ni siquiera habría consultado los documentos citados por el examinador, mucho menos combinarlos, indicando que se llevó un análisis incorrecto del nivel inventivo.

En este sentido, es importante tener en cuenta que, a la hora de evaluar el nivel inventivo, el examinador debe tener en cuenta si la persona versada en la materia habría tenido motivación para consultar y combinar los documentos citados, independientemente de si hubieran tenido la posibilidad o capacidad de hacerlo.

Siendo así, me permito reiterar que D1 y D2 se refieren a problemas técnicos distintos, y ninguno de ellos se refiere o menciona la posibilidad de que N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina sea inestable cuando está en una tableta, mucho menos que dicha inestabilidad ocurra por la presencia de formaldehído. Por lo tanto, la persona versada en la materia buscando motivación para resolver el problema técnico de la presente invención ni siquiera habría consultado los documentos mencionados por el examinador.

Adicionalmente, debido a las claras diferencias entre D1 y D2, y a la falta de conexión entre dichos documentos, incluso en caso de que la persona versada los hubiera consultado, no habría tenido ninguna motivación para combinarlos debido, al menos, a la diferencia entre los compuestos de cada documento. Por lo tanto, la única manera de conectar D1 y D2 es teniendo conocimiento previo de esta invención, y asumiendo, de manera incorrecta, que ambos compuestos tendrán el mismo comportamiento.

Lo anterior es un claro indicativo de que el examinador realizó un análisis en retrospectiva, toda vez que la combinación obedece a la posibilidad de que al hacerlo potencialmente se llegue a algunas características de la invención, aunque de hecho no exista una motivación técnica de fondo que promueva combinar D1 y D2. Así, me permito recalcar que al estudiar el nivel inventivo, el examinador debe hacer el ejercicio intelectual de ponerse en la posición de la persona versada **antes del desarrollo de la invención reclamada** y determinar si dicha persona habría estado motivada a desarrollar la invención con todas sus características, a partir del estado del arte. Al hacer el ejercicio correcto, el examinador se dará cuenta que, como ya se mencionó, la materia de esta solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo.

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. **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.

5. **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° **13482**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

6. 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

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