

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente Trámite: NC2021/0011714
Asunto: Solicitud de patente para: "PROCESO PARA PREPARAR {6-
[(DIETILAMINO)METIL]NAFTALEN-2-IL}METIL[4-
(HIDROXICARBAMOIL)FENIL]CARBAMATO DE ALTA PUREZA"
Solicitante: ITALFARMACO SPA.
Fecha de solicitud: 6 de septiembre de 2021

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 17544, notificado el 24 de octubre de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones, en el que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se reubica la característica de la cantidad de impureza única desconocida del preámbulo a la parte caracterizante de la Reivindicación 1;
- En la Reivindicación 1 se adiciona el PASO 1 de acuerdo con el alcance reclamado en la antigua Reivindicación 7 y los antiguos pasos i) e ii) se incorporan como parte del nuevo PASO 2;
- En las Reivindicaciones 2 a 4 se aclara que el disolvente orgánico al que se hace referencia es del PASO 2;
- En la Reivindicación 3 se reemplaza el término "usa" por "emplea", y se incorpora la expresión "*medido en mililitros (mL)*" para aclarar las unidades de medida del

volumen y la expresión “*medido en gramos (g)*” para aclarar las unidades de medida de peso del compuesto;

- Se modifica la dependencia de las Reivindicaciones 3 a 6, 8 y 11 para hacerlas dependientes únicamente de la Reivindicación 1;
- En la Reivindicación 6 se adiciona la frase “*en el PASO 2*” para aclarar que a este paso pertenece el paso iii) y se eliminan las características reclamadas como preferiblemente;
- Se introduce la nueva Reivindicación 7, la cual reclama la materia eliminada de la Reivindicación 6;
- Se elimina la antigua Reivindicación 7;
- La Reivindicación 8 es ahora dependiente de la Reivindicación 1, se incorpora la frase “*en el PASO 1*” para indicar que el disolvente dipolar aprótico al que se hace referencia es de este paso y se adiciona la frase “*del grupo que consiste de*” para señalar el grupo del que se selecciona el disolvente dipolar aprótico;
- Se adiciona la nueva Reivindicación 9 la cual reclama la característica eliminada de la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 9);
- En la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 9) se elimina la característica que el agente halogenante es un agente clorante y se adiciona la frase “*del grupo que consiste de*” para señalar el grupo del que se selecciona el agente halogenante;
- La nueva Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 10) es ahora dependiente de la Reivindicación 1, se incorpora la frase “*en el PASO 1*” para indicar que el compuesto de Fórmula (II) se aísla en este paso y se eliminan las características reclamadas como preferiblemente;
- Se introduce la nueva Reivindicación 12, la cual reclama la materia eliminada de la nueva Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 10);
- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 11 y 12;
- En la Reivindicación 14 se limita la pureza al valor de igual o superior a 99,6%;
- La Reivindicación 15 se hace dependiente del proceso reclamado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, y en consecuencia las demás reivindicaciones dependientes 16 a 21; y
- Se elimina la antigua Reivindicación 23.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA FATA DE CLARIDAD Y SUSTENTO

II.1. Considero superada la objeción que eleva el Examinador en relación con la inclusión de la característica del porcentaje de impureza única en el preámbulo de la Reivindicación 1, pues en atención a las amables sugerencias del Examinador esta ha sido incluida como una característica esencial en la parte caracterizante de la Reivindicación 1.

II.2. El Examinador objeta la claridad de las Reivindicaciones 1, 4 y 11, pues considera que los términos “*menor*”, “*superior*” e “*inferior*”, son relativos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica.

En respuesta me permito señalar que el término “*inferior*” y “*menor*” es claro y debe permitirse ya que se refiere al mayor porcentaje de impureza única desconocida y al contenido de agua del solvente orgánico en el PASO 2, que representan los valores esenciales para proporcionar el efecto técnico del proceso reclamado.

Por lo tanto, contrario a la opinión del Examinador, considero que el uso de dichas expresiones obedece a su significado ordinario, por lo que en el contexto de la presente invención de hecho buscan limitar las características arriba señaladas dentro de valores inferiores que son las características estructurales mínimas esenciales para que la invención pueda ser reproducida y así cumplir el propósito para el cual fue diseñado.

II.3. Doy por superada la objeción de claridad en relación con las expresiones “*o*”, “*y/o*”, “*preferiblemente*”, y “*más preferiblemente*” de las Reivindicaciones 1, 3, 6, y 8 a 12, por cuanto estas han sido eliminadas de las reivindicaciones señaladas.

II.4. De manera similar, considero subsanada la objeción de claridad relacionada con las Reivindicaciones 11 y 12 por reclamar productos definidos en función de su proceso de fabricación, en tanto dichas reivindicaciones han sido completamente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial.

II.5. En el mencionado Oficio el Examinador indica que las Reivindicaciones 1 y 7 no son concisas porque las definiciones de “*sales farmacéuticamente aceptables*”, “*disolvente*

orgánico”, “*agente halogenante*”, y “*disolvente dipolar aprótico*”, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.

Al respecto me permito diferir respetuosamente de la opinión el Examinador por cuanto las “sales farmacéuticamente aceptables” son formas moleculares ampliamente aceptadas en la práctica de patentes, ya que se entiende que una reivindicación de compuesto debe incluir justa y equitativamente cualquier forma de los compuestos reivindicados independientemente, por ejemplo, de su estado físico o forma sólida específica utilizada (por ejemplo, polimorfos, isómeros, solvatos, hidratos, etc.). Además, incluir este tipo de limitaciones permitiría a un posible competidor aprovechar la invención desarrollada reemplazando características no esenciales sin cometer una infracción, haciendo así inútil el sistema de patentes.

Además, me permito llamar la atención del Examinador sobre las divulgaciones de las páginas 4 y 5 del Capítulo Descriptivo, las cuales muestran las sales generalmente consideradas farmacéuticamente aceptables. Basándose en dicha definición, la persona medianamente versada en la materia entendería fácil y claramente la definición del término objetado, así como sus límites y alcances.

En este mismo sentido, me permito resaltar que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería claramente el significado y alcance de las expresiones “disolvente orgánico”, “agente halogenante”, y “disolvente dipolar aprótico” a través de su conocimiento general y las enseñanzas de las páginas 5 y 9 a 11 del Capítulo Descriptivo, en donde se muestran y definen los solventes orgánicos, agentes halogenantes y solventes dipolares apróticos, de manera que dicha información le permitiría a cualquier persona medianamente versada en la materia reproducir la invención sin acudir a experimentación adicional excesiva.

Aunado a lo anterior, me permito indicar que las reivindicaciones de una solicitud deben evaluarse como un conjunto y no como una serie de características aisladas independientes. Particularmente, los tipos de disolventes orgánicos, agentes halogenantes y disolventes dipolares apróticos específicos quedan aún más claros una vez se analiza lo reclamado en las Reivindicaciones 2 a 4 y 12, 9 a 10, y 8, respectivamente, las cuales reclaman los compuestos que resultan útiles para efectos de la presente invención, así como las divulgaciones del Capítulo Descriptivo anteriormente resaltadas.

En consecuencia, el requerimiento del Examinador resulta restrictivo frente al derecho que le asiste al Solicitante, aun mas, tomando en consideración que el efecto técnico demostrado no se limita al uso de componentes particulares dentro del método que se reclama. En cambio, la persona medianamente versada en la materia esperaría razonablemente que cualquier disolvente orgánico, agente halogenante y disolvente dipolar apróticos como parte del proceso para preparar {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tuviera el efecto técnico. Por lo tanto, considero que la definición estructural del método reclamado en la Reivindicación 1 resulta clara para cualquier persona del oficio medianamente versada en la materia y representa una generalización muy razonable de la materia ejemplificada en el Capítulo Descriptivo.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todos y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo puedan reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible, es el Solicitante quien puede determinar las características esenciales de su desarrollo a la luz del estado de la técnica y en vista de los efectos técnicos que dichas características proporcionen. Para este caso, incorporar las características que el Examinador requiere en la definición de las expresiones objetadas, correspondería a una medida arbitraria tal y como lo sugiere el Examinador.

II.6. Considero superada la objeción de claridad relacionada con la expresión “se *usa*” en la Reivindicación 3, por cuanto esta ha sido reemplazada por la expresión “se *emplea*” tal y como lo sugirió el Examinador en su Examen.

II.7. Finalmente, difiero de la opinión del Examinador sobre la falta de claridad de la Reivindicación 6 por emplear el adverbio de cantidad “*además*”, que daría lugar a otra etapa del proceso, que hace parte de las características esenciales del proceso reclamado, y debe estar mencionada en la Reivindicación independiente 1, por cuanto las reivindicaciones solo necesitan incluir las características esenciales que realmente hacen que el método reivindicado sea novedoso e inventivo y, en este caso, dichas características son los PASOS 1 y 2 i) y ii) tal como se definen en la Reivindicación 1 aquí modificada. Así, definir etapas adicionales no

esenciales en el método reivindicado resultaría en una restricción injusta del concepto inventivo desarrollado, permitiendo a un posible competidor aprovechar la solicitud incluyendo modificaciones no esenciales sin infringir la patente.

Además, partiendo de las enseñanzas del Capítulo Descriptivo es claro que el paso iii) en el PASO 2 de aislar {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil) fenil]carbamato como base libre o como sal farmacéuticamente aceptable representa una modalidad preferida (página 10 del Capítulo Descriptivo), a partir de lo cual es claro para cualquier persona medianamente versada en la materia que la inclusión de esta etapa adicional es suplementaria y no una limitante del método actualmente reclamado en la Reivindicación 1, lo cual significa que los elementos esenciales que caracterizan al proceso reclamado son los definidos en el PASO (I), y el PASO (II), de manera que el paso iii) del PASO 2 representa una modalidad adicional que se encuentra debidamente reclamada en una reivindicación dependiente. Por todo lo anterior, considero que la etapa que requiere el Examinador no debe incorporarse en el alcance de la Reivindicación 1, pues la definición actual de la reivindicación independiente ya es autosuficiente y contiene todas las características técnicas esenciales que permiten distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO A LA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El Examinador ha presentado el argumento de que la invención carece de unidad, y ha propuesto 2 grupos inventivos diferentes. De acuerdo con lo anterior me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio modificado se encuentra conformado por reivindicaciones que reclaman procesos para preparar el compuesto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y para determinar su pureza, los cuales se encuentran estructuralmente relacionados al establecer una relación de dependencia en las reivindicaciones ahora modificadas, de modo que la invención presenta un solo concepto común inventivo y, por lo tanto, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención exigido en el Artículo 25 de la Decisión 486 y los métodos reclamados comparten las características estructurales necesarias para lograr los efectos técnicos previstos por los procesos que se reclaman.

IV. ARTE PREVIO

El Examinador considera el siguiente documento como relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 06 de marzo de 2019.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US7329689	<i>“Monohydrate hydrochloride of the 4-hydroxycarbamoyl-phenyl)-carbamic acid(6-diethylaminomethyl-naphtalen-2-yl) ester”</i>	12 de febrero de 2008

V. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador indica que todas las características esenciales del producto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato reclamado en las Reivindicaciones 12 y 14 se encuentran anticipadas por D1, por lo tanto, la materia reclamada carece del requisito de novedad.

Al respecto, me permito señalar que la Reivindicación 12 ha sido completamente eliminada, por lo que considero superada la objeción de novedad en relación con la misma.

Ahora bien, en relación con la Reivindicación 14, me permito señalar que esta ha sido modificada para limitar el valor de la pureza del compuesto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil) fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de igual o superior a 99,6 %, característica que no se encuentra anticipada por D1, en tanto el compuesto allí divulgado se caracteriza por una pureza del 99.5%.

Así, a la luz de los argumentos expuestos anteriormente, me permito resaltar que, para afectar la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar todas y cada una de las características de la invención¹. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la *“divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”*². En el presente caso, considerando las diferencias estructurales de la Reivindicación 14 ya resaltadas, el documento citado no divulga

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022, Sección 10.5
² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>)

todas las características del compuesto aquí reclamado, por lo que su novedad debe ser reconocida.

VI. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1, dado que el método reclamado podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicha referencia citada. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D1, la cual considera que es que el producto final posee una cantidad de impureza única menor o igual al 0,10%, pues considera que D1 divulga etapas del proceso de preparación del {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato que se relacionan con la purificación de este compuesto y además, disminuir el porcentaje de impurezas de un compuesto activo farmacéuticamente es una modificación rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio versada en la materia y los métodos de purificación son ampliamente conocidos.

En este sentido, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona de oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada en la Reivindicación 1 y sus dependientes.

Los métodos para preparar Givinostat ({6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato) descritos en D1 prevén primero la síntesis del cloruro de acilo (II) a partir del intermediario (I) (PASO 1), que luego se añade como sólido húmedo con THF a una solución de hidroxilamina en agua y THF para generar el producto final (PASO 2).

Inesperadamente, según la presente invención se ha descubierto que en el PASO 1, es crítico realizar la reacción de halogenación del intermediario (I) en un disolvente dipolar aprótico insensible a la acidez para reducir los equivalentes de agente halogenante necesarios para completar la reacción deseada, obteniendo al mismo tiempo el intermediario (II) que tiene una cantidad de impurezas inferior a la obtenida aplicando la técnica conocida.

El Capítulo Descriptivo explica además (en la página 10) que un disolvente insensible a la acidez es un disolvente desprovisto de componentes sensibles a los ácidos (por lo tanto, desprovisto de THF, por ejemplo). Esta característica del disolvente permite el uso de cantidades reducidas de agente halogenante en comparación con el estado del arte citado y que, a modo de ejemplo,

el THF representa un disolvente sensible a los ácidos, porque en condiciones ácidas puede degradarse y generar especies reactivas que pueden formar subproductos no deseados en la reacción de halogenación.

En este sentido, D1 divulga que la reacción de halogenación del compuesto de la presente Fórmula (I) para obtener el intermedio de la presente Fórmula (II) se lleva a cabo en THF. Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere emplear un disolvente insensible a la acidez en el PASO 1 del proceso que se aquí se reclama, y mucho menos las mejoras en el perfil de pureza logradas mediante el proceso reivindicado.

De manera igualmente inesperada, los inventores encontraron que, en el PASO 2, el orden de adición del intermediario (II) y la hidroxilamina es crítico para obtener un producto final que tenga una única impureza desconocida igual o inferior al 0,10 % por área en el cromatograma de análisis de pureza relativa. Del análisis de los datos de pureza en la Tabla 1 se desprende claramente que el orden de adición inverso (hidroxilamina a intermediario (II)) en comparación con el estándar (intermediario (II) a hidroxilamina) permite obtener una reducción de todas las impurezas desconocidas por debajo del 0,10 %. basado en el producto de reacción final.

Por otro lado, D1 no enseña ni sugiere que la adición de hidroxilamina a una solución o suspensión del intermediario de la presente Fórmula (II) proporcionaría un producto de mayor pureza. En la presente invención, en los Ejemplos 6 y 7 se han aplicado ambas innovaciones con respecto al PASO 1 y al PASO 2, por lo que a partir de los valores indicados en la tabla queda en evidencia que Givinostat se obtiene con una pureza igual o superior al 99,6% y que no se detectan impurezas desconocidas.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no esperaría que cambiando el orden de adición de los reactivos se obtuviera el compuesto con un mayor nivel de pureza, por lo que considero que el nivel inventivo de la Reivindicación 1 debe ser reconocido.

De modo similar, el Examinador señala que la Reivindicación 13 carece de nivel inventivo a la luz de D1, pues el producto reclamado se deriva de manera obvia y evidente a partir de dicho arte previo, en tanto la única diferencia consiste en que el producto posee una cantidad de impureza única menor o igual al 0,10%, pero D1 da a conocer el producto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora con un porcentaje de pureza del 99,5%.

Al respecto me permito resaltar que aunque la diferencia en términos de pureza entre el 99,5% y el 99,6% pueda parecer insignificante, basándose en las directrices actuales en el campo farmacéutico, que proporcionan una descripción detallada del perfil de impurezas de los ingredientes activos destinados al uso humano, el desarrollo de nuevos procesos para producir Givinostat de acuerdo con los estándares de calidad actuales son de fundamental importancia (como se analiza ampliamente en la página 3 del Capítulo Descriptivo).

Por lo tanto, es evidente que incluso una diferencia aparentemente pequeña en términos de pureza es extremadamente significativa desde una perspectiva farmacéutica y así, dado que ninguno de los métodos conocidos en el momento de la presentación de la presente solicitud de patente permitía obtener Givinostat con una pureza igual o superior al 99,6%, las Reivindicaciones 13 y 14 aquí modificadas también cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Así pues, a la luz de las diferencias estructurales señaladas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, considero oportuno resaltar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo farmacéutico tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³. En el presente caso, ambas condiciones se cumplen, por lo tanto, considero que el nivel inventivo de la presente solicitud debe ser reconocido.

En conclusión, a la luz de la evidencia a favor del nivel inventivo aportada anteriormente, es claro que la invención no podría haber sido dilucidada y mucho menos prevista a partir de la información proporcionada por el documento citado. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado ninguna sugerencia o motivación que lo llevara directamente a desarrollar los procedimientos y el compuesto reclamado con sus características estructurales reclamadas, y más particularmente el orden de las etapas y sus condiciones esenciales, con la esperanza de que un procedimiento que tenga la estructura específica reclamada permita la obtención de un producto con una pureza igual o mayor al 99,6%, de manera que exhiban los efectos particulares e inesperados evidenciados en el Capítulo Descriptivo. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos métodos y compuestos.

³ Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO. Comunidad Andina de Naciones, 2022, Sección 11

VII. PETICIÓN

1. Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 22 reivindicaciones; y
2. Pago en línea por concepto de Modificaciones Voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908

COLO-18494-0841-0007-3
ANR\ANR\ID-310349\WPC18494
No. M-2024-310349\ANR