

Señora

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**.

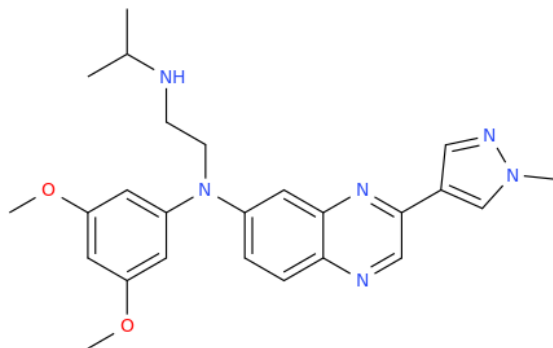
1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 26 de marzo de 2024 y a mi solicitud de plazo del 21 de junio de 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **5794** 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** (Fujita M. et al. (2010) “Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets”, International Journal of Pharmaceutics. 386 (1-2), Págs 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

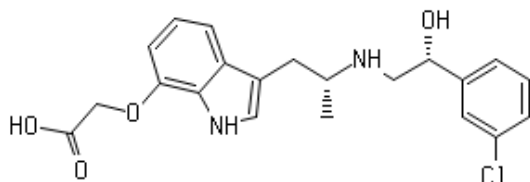


como inhibidores de tirosina quinasas como la FGFR.

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.

Adicionalmente, y en respuesta a los argumentos presentados en respuesta al Oficio anterior, el examinador señala que D2 divulga que los compuestos de tipo amina presentan inestabilidad en presencia de formaldehído, la cual disminuye con la adición de meglumina. Asimismo, y si bien reconoce que D2 utiliza cantidades entre 5 y 10 veces mayores a las de esta solicitud respecto al principio activo, señala que D2 no proporciona ninguna enseñanza que indique que cantidades menores de meglumina no logren el mismo efecto, concluyendo que a falta de indicaciones de lo contrario, cantidades menores de meglumina deben ser igualmente funcionales para prevenir la degradación del principio activo.

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. Las enseñanzas de los documentos del arte previo

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.

Así, tal documento ni siquiera sugiere la existencia del problema técnico en cuestión, mucho menos las causas del mismo. En consecuencia, D1 resulta completamente incapaz de sugerir cualquier posible solución para el mismo. En este sentido, a partir de D1, la persona versada en la materia habría resultado completamente incapaz de siquiera intuir que la naturaleza de la descomposición de la N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina era por su reacción con formaldehído, mucho menos de considerar entonces que dicho problema podría ser resuelto mediante un depurador de formaldehído.

Siendo así, para poder llegar a la materia de la presente invención, la persona versada requeriría de un documento adicional que enseñe i) que la causa de la inestabilidad de la N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, y ii) que dicha inestabilidad puede ser resuelta mediante un depurador de formaldehído como la meglumina.

En este sentido, el examinador considera que D2 es el documento que suple las falencias de D1.

No obstante, tras la lectura detallada de dicho documento, se encuentra que este se refiere exclusivamente al compuesto AJ-9677, que es el único principio activo que es evaluado por D2 en cuanto a su estabilidad frente al formaldehído, por lo que sus enseñanzas son absolutamente específicas y únicamente aplicables al compuesto estudiado. Por lo tanto, D2 resulta incapaz de indicar que cualquier otro principio activo, mucho menos la N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina empleada en esta solicitud.

Sobre este último aspecto, el examinador señala que las enseñanzas de D2 son de hecho suficientes para indicar que los compuestos tipo amina presentan inestabilidad mediada por formaldehído.

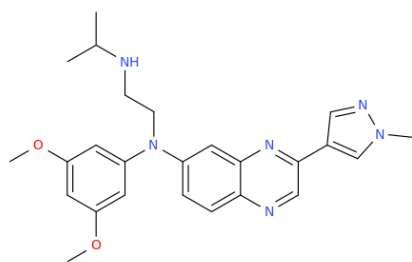
Bajo esa línea de argumentación presentada por el examinador, se derivaría entonces que todas las aminas (independientemente de la estructura molecular completa del compuesto en el que se presenten) son inestables frente al formaldehído. Sin embargo, esa línea de pensamiento es errónea, pues implicaría entonces que todas las aminas deben ser formuladas con un depurador de formaldehído para evitar su degradación. En este aspecto, llamo la atención del examinador al artículo Kamps *et al.* *How formaldehyde reacts with amino acids. Commun Chem* **2**, 126 (2019)¹, en el que se evalúa la reactividad de distintos aminoácidos frente a formaldehído.

Si la posición del examinador de que todas las aminas son inherentemente inestables frente al formaldehído es cierta, los resultados de dicho artículo deberían mostrar que todos los aminoácidos estudiados generaron productos de metilación o formilación sobre el grupo amino, indicando que todos reaccionaron con el formaldehído. Sin embargo, dicho artículo muestra lo contrario, pues los distintos aminoácidos mostraron distintos perfiles de reactividad. Por ejemplo, dicho artículo enseña que la cisteína resultó altamente reactiva al formaldehído, mientras que la ornitina y la lisina, que tienen aminas en su grupo lateral, no reaccionaron con formaldehído.

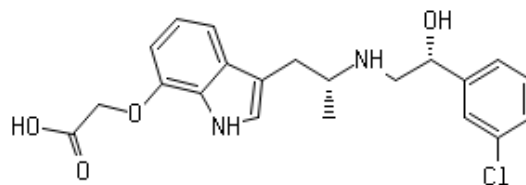
¹ Kamps, J.J.A.G., Hopkinson, R.J., Schofield, C.J. *et al.* How formaldehyde reacts with amino acids. *Commun Chem* **2**, 126 (2019). <https://doi.org/10.1038/s42004-019-0224-2>

Siendo así, queda demostrado que las aminas **no son inherentemente inestables en presencia de formaldehído**, indicando que la afirmación del examinador de que los todos compuestos tipo amina son estables frente a dicho compuesto es incorrecta, ya que se debe considerar la identidad específica de cada compuesto. En vista de esto, es necesario tener una indicación específica de que el compuesto de interés será inestable por formaldehído, dadas las diferencias en la reactividad de las aminas cuando se encuentran en distintos compuestos.

Por consiguiente, resulta claro entonces que D2 es completamente incapaz de enseñar que el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina es inestable en presencia de formaldehído, pues el compuesto estudiado en ese documento es completamente distinto al empleado en esta solicitud, 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 (D2)

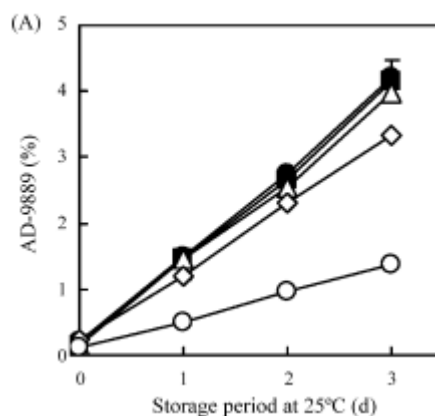
En vista de lo anterior, resulta claro que ninguno de los documentos citados por el examinador es capaz de anticipar el hecho de que el compuesto empleado en esta solicitud resultará inestable frente al formaldehído. Por tanto, al ni siquiera considerar el problema técnico abordado por esta solicitud, tanto D1 como D2 son incapaces de proporcionar una potencial solución al respecto, indicando que la presente invención no puede ser anticipada de manera obvia, y que por tanto cumple con el requisito de nivel inventivo.

Ahora, sin perjuicio de lo anterior y respecto al efecto técnico de esta solicitud, el cual es la depuración eficiente del formaldehído, previniendo la degradación del principio activo, usando una proporción de meglumina de 0.5 respecto a la cantidad de principio activo, el examinador argumenta que este no es sorprendente porque, aunque la proporción de meglumina es al menos 5 o 10 veces menor a la usada en D2, no hay nada en ese documento que diga que cantidades menores de meglumina no serán igualmente eficientes.

Frente a este señalamiento, me permito señalar que, como se demostrará a continuación, D2 de hecho sí enseña que cantidades menores de meglumina dejan de ser

eficientes. Sin embargo, y antes de entrar en los detalles de D2, me permito señalar que el examinador está basando su posición en una falacia argumentativa *ad ignorantiam*, pues basa su concepto en la ausencia de evidencias de lo contrario. Esto de entrada es incorrecto pues los argumentos deben basarse en los conocimientos o resultados para los cuales hay evidencia, de modo que los conceptos emitidos corresponden a un juicio informado, no ha un juicio fundado en supuestos a partir de falta de información.

Ahora, habiendo demostrado lo falaz del señalamiento del examinador y entrando a los detalles de la divulgación de D2, la figura 4A de dicho documento de hecho proporciona evidencia de que cantidades bajas de meglumina resultarían incapaces de depurar el formaldehído. En este sentido, la figura 4A, reproducida a continuación, indica que la proporción de AD-9889 (el producto de la degradación de AJ-9677) formado **no disminuye cuando hay una proporción 1:1 de meglumina: principio activo** (ver los círculos negros, que resultan indistinguibles de los cuadrados negros que representan el control sin meglumina).



De hecho, incluso cuando la cantidad de meglumina fue 10 veces mayor que la del compuesto usado en D2 (ver triángulos blancos), la reducción en la formación del producto de degradación fue mínima. Así, esta figura muestra que solo a partir de concentraciones de meglumina al menos 100 veces mayores que la de compuesto activo se puede apreciar un efecto en la prevención de la degradación por formaldehído. Por lo tanto, estos datos indican que se requiere una cantidad mucho mayor de meglumina en proporción al principio activo para lograr la prevención de la degradación. Asimismo, dicho documento declara que “la generación del producto de degradación reduce al incrementar la meglumina en el contenido de las tabletas”. Así, resulta claro que D2 enseña que, para lograr el efecto deseado, se deben usar altas proporciones de meglumina. En este sentido, en las tabletas estudiadas en D2, la cantidad de meglumina es 5 o 10 veces mayor en comparación a la del principio activo, mientras que la proporción empleada en esta solicitud es de 0.5.

A la luz de lo anterior, se sigue que, a partir de las enseñanzas de D2, se requiere una proporción de al menos 10 veces la cantidad de principio activo para poder ver un mínimo efecto en la disminución de la degradación, mientras que proporciones más bajas, como

proporciones 1:1, no tendrán ningún efecto. Así, D2 no proporciona ninguna motivación o enseñanza que conduzca a disminuir la cantidad de meglumina, sino que, por el contrario, enseña que esta se debe aumentar, alejándose de esta invención.

En contraste, y contrario a lo sugerido por D2, la presente solicitud logró, sorprendentemente, disminuir la degradación usando meglumina a tan solo una proporción de 0.5 respecto al principio activo. Esto constituye un efecto técnico inesperado y no anticipado por D2 que, como ya se demostró, enseña que concentraciones mayores son necesarias por lo que, a la luz de ese documento, el resultado esperado habría sido que no hubiera una disminución en la degradación.

En vista de todo lo anterior, resulta claro que las composiciones reclamadas no pueden derivarse obviamente del arte previo citado, y que tienen un efecto técnico inesperado y sorprendente, indicando así el cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

Llegados a este punto, es necesario aclarar que, para evaluar el nivel inventivo de una solicitud, la pregunta que debe hacerse el examinador **no es** si la persona versada en la materia podría explorar la modificación reclamada, sino si la persona versada hubiera tenido **motivación** para explorar dicha modificación. Así, se debe tener en cuenta que la persona versada en la materia siempre necesita un incentivo que le lleve a desarrollar la invención en cuestión.

Sin embargo, dicho incentivo no es proporcionado por ninguno de los documentos citados por el examinador, pues ninguno de ellos postula el problema técnico abordado en esta solicitud, el cual, de hecho, fue identificado y resuelto por los inventores de esta solicitud, como ya fue mencionado en un numeral anterior.

Dado todo lo anterior, la única manera de argumentar que la combinación de D1 y D2 lleva de manera obvia a la invención reclamada es teniendo conocimiento previo de la misma, particularmente sabiendo que el compuesto de esta solicitud presenta inestabilidad al formaldehído y que esta es evitada mediante meglumina. Esto implica un estudio en retrospectiva, el cual es incorrecto para evaluar el nivel inventivo de la invención. 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, al no poder ser anticipada por D1 ni D2.

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° **5794**, 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.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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