

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3281 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Señor(a)
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“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 CON MEGLUMINA”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/052743

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de febrero de 2016.

PRIORIDADES: EP 15154554.8 10 de febrero de 2015.

EP 15188982.1 8 de octubre de 2015.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 12 de enero de 2021, bajo el número NC2017/0008862, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 22 del radicado N° NC2017/0008862 del 12 de enero de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una composición farmacéutica que evite, posponga, ralentice o disminuya la formación de subproductos, tal como la transformación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1- metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il) quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina en el compuesto 6,8-dimetoxi -4- (1-metiletil)-1- [3-(1-metil-1H-pirazol-4-il) quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica de N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1- metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il) quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina con un depurador de formaldehído como meglumina.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque su preámbulo se refiere a “un método que comprende adicionar de 0.1 a 3% p/p de meglumina a una composición farmacéutica que comprende N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-



Oficio N° 3281 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina (...)”, sin embargo, la reivindicación 4 menciona “*un proceso de preparación de una composición farmacéutica que se caracteriza por mezclar 0.1 a 3% p/p de meglumina y N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con un portador farmacéuticamente aceptable y comprimir dicha mezcla en tabletas o llenar dicha mezcla en cápsulas*”. Se sugiere definir el método por sus pasos o etapas, combinando las características de estas dos reivindicaciones, acorde al sustento descriptivo.

- La reivindicación 4 no es concisa puesto que menciona “*un portador farmacéuticamente aceptable*” sin especificar el componente o sustancias que conforman el portador farmacéuticamente aceptable. Se sugiere sustituir esta frase por los componentes que hacen parte del portador farmacéuticamente aceptable.
- La reivindicación 5 no es clara porque menciona el término “uno o más” precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere cambiar este término por uno preciso o un rango concreto.

4. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de Laboratorios Lafrancol S.A.S.

El opositor señala que la solicitud se refiere a un método para evitar, posponer, ralentizar o disminuir la transformación de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina contenida en una composición farmacéutica en 6,8-dimetoxi -4- (1-metiletil)-1- [3-(1-metil-1H-pirazol-4-il) quinoxalin-6-il]-2,3,4,5- tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, caracterizado porque comprende agregar un depurador de formaldehído a dicha composición. Más específicamente, el depurador de formaldehído es meglumina. Señala que la composición farmacéutica es para el tratamiento de cáncer con alteraciones genómicas de FGFR, en donde la alteración es una translocación de FGFR3-TACC3; según el opositor, en la memoria descriptiva se establece que la vida útil de las composiciones de la presente solicitud es por lo menos 12 meses, por lo menos 18 meses.

De otro lado, el opositor indica que en el estado de la técnica se describen estudios que anticipan la materia reivindicada en la presente solicitud por las enseñanzas de los siguientes artículos:

- (a) Janssen Research &Development, “study to assess the relative bioavailability of orally administered JNJ-42756493 tablet versus JNJ-4275693 Capsule in healthy participants”, US. National Library of Medicine, 2014, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02231489) [Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02231489>]
- (b) MEGUMI, F. et al. “Generation of Formaldehyde by Pharmaceutical Excipients and its Absorption by Meglumine”, Pharmaceutical Society of Japan, 2009, 57 (10). Pp.1096-1099.
- (c) MATSUDA, Y. et al. “Fibroblast growth factor receptor-2 IIIC as a novel molecular target in colorectal cancer”, current colorectal cancer reports, 2013, 10 (01). Pp.20-26.
- (d) CARNEIRO, BA. Et al. “Emerging therapeutic targets in bladder cancer”, Cancer treatment reviews”, 2015, 41. pp. 170-178.

El opositor, señala que la publicación (a) plantea evaluar la disponibilidad de dosis de cápsulas de JNJ-42756493 versus tabletas (prueba) en participantes sanos.



Oficio N° **3281** de **10 de marzo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

En relación con la publicación (b), el opositor indica que este documento “*señala que el formaldehído es una impureza aérea bien conocida. Sin embargo, no ha sido investigada en los excipientes farmacéuticamente comunes en formas de dosificación orales tales como diluentes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes. El objetivo de este estudio fue clarificar si el formaldehído es generado por excipientes farmacéuticos comúnmente usados para formas de dosificación sólidas y encontrar un material que pueda eliminar el formaldehído en productos farmacéuticos con el objetivo de disminuir la degradación de sustancias activas (...) Los resultados indican que el formaldehído fue generado por estos excipientes durante el almacenamiento*”.

Por su parte, con respecto al documento (c), el opositor dice que esta publicación señala el pronóstico de pacientes con carcinoma colorectal (CRC) y que un alto porcentaje de CRCs sobre expresan un número de factores de crecimiento y sus receptores, incluido el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGRF).

En cuanto al documento (d), el opositor indica que esta publicación se refiere a pequeñas moléculas inhibitoras de FGRF 1, 2, 3 y 4 y que han mostrado mejores resultados en el cáncer de vejiga. El fármaco JNJ-42756493 también puede causar dependencia que incrementa el calcio, factor de crecimiento FGF23 y fosfato acompañado de una disminución en la hormona paratiroide (PTH) que apoya la función de FGF/FGFR en el metabolismo óseo.

El opositor con sus argumentaciones concluye que estas publicaciones afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de febrero de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011135376	“Pyrazolyl quinazoline kinase inhibitors”	3 de noviembre de 2011
D3	US2009208575	“Pharmaceutical Composition Of Acid Labile Substances”	20 de agosto de 2009

El documento D1¹ divulga compuestos de fórmula (I) derivados de quinoxalina y uno de ellos es: N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina (Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4) que inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosin quinasas, y por lo tanto los compuestos serán útiles en el tratamiento afecciones mediadas por dichas tirosin-quinasas, en particular FGFR (Pág. 144, lín. 28-31). Este documento también menciona composiciones farmacéuticas y su preparación, que comprenden al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales farmacéuticamente

¹<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/042289929/publication/WO2011135376A1?q=WO2011135376>

Oficio N° 3281 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

aceptables para los expertos en la materia y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos. (Resumen; pág. 170, lín. 5-23).

El documento D3² divulga composiciones farmacéuticas que contienen sustancias farmacéuticamente activas lábiles a los ácidos para uso oral, un proceso para la fabricación de dichas composiciones. El documento también proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral que comprende mezclar el compuesto lábil a los ácidos con diluyentes, granular con una solución de aglutinante y estabilizador orgánico, secar los gránulos, lubricarlos y comprimirlos en tabletas, en el que estos comprimidos centrales están revestidos con una capa intermedia que comprende un polímero insoluble en agua y un agente estabilizador orgánico y además están revestidos con un polímero entérico, en donde el estabilizador orgánico es meglumina (Resumen, pág. 2, párr. [0023]-[0027], [0028]-[0030]; pág. 3, párr. [0038]-[0043]; pág. 4, tabla 1; pág. 4, párr. [0056]; reivindicaciones: 1, 4, 5, 9-17).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método que comprende adicionar de 0.1 a 3% p/p de meglumina a una composición farmacéutica que comprende N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina (...)”* (Radicado N° NC2017/0008862 del 12 de enero de 2021).

La reivindicación 4 consiste en: *“Un proceso de preparación de una composición farmacéutica que se caracteriza por mezclar 0.1 a 3% p/p de meglumina y N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con un portador farmacéuticamente aceptable y comprimir dicha mezcla en tabletas o llenar dicha mezcla en cápsulas”* (Radicado N° NC2017/0008862 del 12 de enero de 2021).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Un método que comprende:	Preparación de composiciones farmacéuticas: (Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4; pág. 170, lín. 5-23)	Proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral que comprende: (pág. 2, párr. [0027]; pág. 4, párr. 0056))
Adicionar: 0.1-3% p/p de meglumina (Reiv. 1) Mezclar 0.1-3% p/p de meglumina (Reiv. 4)	Agregar: excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar composiciones orales, parenterales, tópicas, intrasales, oftálmicas, óticas, rectales, intra-vaginales, empleando excipientes comúnmente empleados tales como: almidones, azúcares, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, estabilizadores , preservantes para preparar píldoras, cápsulas y tabletas (pág. 170, lín. 5-23)	Granular con una solución de aglutinante y estabilizador orgánico, tal como meglumina entre 1-10% p/p (Pág. 2, párr. [0023]-[0027], Pág. 3, párr. [0038].
Composición farmacéutica de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-	Compuestos de fórmula (I), como N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2-diamina	Sustancia activa lábil: lansoprazol (pág. 2, párr. [0027]; pág. 4, párr. 0056)).

²<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/036645638/publication/US2009208575A1?q=US2009208575>

Oficio N° 3281 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

il] etano- 1,2- diamina (Reiv. 1) N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina con un portador farmacéuticamente aceptable (Reiv. 4).	(Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4; pág. 170, lín. 9-10).	
Comprimir la mezcla en tabletas o llenar dicha mezcla en cápsulas (Reiv. 4)	Preparación de composiciones farmacéuticas orales, como tabletas y cápsulas pág. 170, lín. 5-23).	Secar los gránulos - lubricarlos y -comprimirlos en tabletas (pág. 2, párr. [0027]; pág. 4, párr. 0056)).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 4 porque divulga la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) derivados de quinoxalina y uno de los compuestos es: N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina (Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4) junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, entre otros. En donde la preparación de las composiciones consiste en agregar al principio activo excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar composiciones orales, parenterales, tópicas, intranasales, oftálmicas, óticas, rectales, intra-vaginales, empleando excipientes comúnmente empleados tales como: almidones, azúcares, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, estabilizadores, preservantes para preparar píldoras, cápsulas y tabletas (Resumen, pág. 170, lín. 5-23).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 4 y el método divulgado de D1 consiste en que se adiciona 0.1-3% p/p de meglumina en composiciones farmacéuticas de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina.

El efecto que se logra al incluir meglumina entre 0.1-3% p/p 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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de obtener una composición de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina más estable?

Sin embargo, el incluir 0.1-3% p/p de meglumina 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 D3 que se refiere a la preparación de composiciones en donde se agrega al principio activo meglumina con el fin de estabilizar las composiciones (pág. 2, párr. [0027]; pág. 4, párr. 0056)), en donde el estabilizador meglumina puede estar en una proporción de 1-10% p/p (pág. 3, párr. [0038]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir meglumina revelada en el proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral del documento D3 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 3281 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Adicionalmente, tanto el documento D1 como el D3 mencionan que se pueden preparar composiciones orales sólidas como tabletas y cápsulas (D1= pág. 171, lín. 10; D3= pág. 3, párr. [0037]; pág. 4, párr. [0057]).

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de las reivindicaciones 1 y 4, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 5 consiste en: *“Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina (...)”* (Radicado N° NC2019/0008862 del 12 de enero de 2021).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Una composición farmacéutica que comprende:	Composiciones farmacéuticas que comprenden: (Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4; pág. 170, lín. 5-23)	Una composición farmacéutica comprende (Resumen, pág. 2, párr. [0023]-[0027], [0028]-[0030]; pág. 3, párr. [0038]-[0043]; pág. 4, tabla 1; pág. 4, párr. [0056]; reivindicaciones: 1, 4, 5, 9-17).
N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina	N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina (Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4).	Sustancia activa lábil: lansoprazol (pág. 2, párr. [0027]; pág. 4, párr. 0056)).
Entre 0.1 y 3% de meglumina	Estabilizadores (pág. 170, lín. 6).	Estabilizante orgánico: Meglumina entre 1-10% p/p (Resumen, pág. 2, párr. [0023]-[0027], pág. 3, párr. [0038]-[0043]; pág. 4, tabla 1; pág. 4, párr. [0056]; reivindicaciones: 1, 4, 5)
Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes amortiguadores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes.	Excipientes comúnmente empleados tales como: almidones, azúcares, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, preservantes (pág. 170, lín. 5-23).	Excipientes tales como: manitol, aerosil 200, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, estearato de magnesio o de calcio (pág. 3, párr. [0038]-[0043]; pág. 4, tabla 1; pág. 4, párr. [0056]; reivindicaciones: 1, 9-17).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga compuestos de fórmula (I) derivados de quinoxalina y uno de ellos es: N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina (Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4) que inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosin quinasas, y por lo tanto los compuestos serán útiles en el tratamiento afecciones mediadas por dichas tirosin-quinasas, en particular FGFR (Pág. 144, lín. 28-31). Este documento también menciona composiciones farmacéuticas y su preparación, que comprenden al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, tampones,

Oficio N° **3281** de **10 de marzo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables para los expertos en la materia y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos. (Resumen, pág. 170, lín. 5-23).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y la composición divulgada en D1 consiste en que la composición menciona entre 0.1 y 3% de meglumina.

El efecto que se logra al incluir entre 0.1 y 3% de meglumina 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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de obtener una composición de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il) etano- 1,2- diamina más estable?

Sin embargo, el incluir entre 0.1 y 3% de meglumina 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 D3 que se refiere a composiciones de un principio activo lábil como es lansoprazol, que comprende meglumina con el fin de estabilizar las composiciones (pág. 2, párr. [0027]; pág. 4, párr. 0056]), donde dicho estabilizador meglumina puede estar en una proporción de 1-10% p/p (pág. 3, párr. [0038]). Igualmente, son conocidas las propiedades de meglumina como un agente estabilizador de principios activos que se pueden degradar o tener problemas de estabilidad³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir entre 0.1 y 3% de meglumina según se enseña en la composición farmacéutica oral del documento D3 en las composiciones farmacéuticas de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, tanto el documento D1 como el D3 mencionan que las composiciones orales sólidas pueden ser tabletas y cápsulas (D1= pág. 171, lín. 10; D3= pág. 3, párr. [0037]; pág. 4, párr. [0057]).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 22 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 6 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 5, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

3 MEGUMI, F. et al. "Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets", Pharmaceutical Society of Japan, 2009, 57 (10). Pag 195- 200. Recuperado desde: https://www.researchgate.net/publication/26868107_Generation_of_Formaldehyde_by_Pharmaceutical_Excipients_and_Its_Absorption_by_Meglumine



Oficio N° 3281 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011135376	1 a 22	Nivel inventivo
D3	US2009208575	1 a 22	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad y concisión

El solicitante señala que: “(...) el capítulo reivindicatorio comprende 22 reivindicaciones, las cuales se refieren de manera clara y concisa un método que comprende adicionar de 0.1 a 3% p/p de meglumina a una composición farmacéutica que comprende de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2-diamina (...)”.

Se reitera que un método o proceso se debe caracterizar por sus etapas que lo hacen diferente a lo ya conocido en el estado de la técnica, igualmente, es importante colocar las variables que intervienen de tal manera que se constituyan en un diferencial respecto al arte anterior y a los conocimientos de la persona medianamente versada en la materia. En este caso, a pesar de las modificaciones realizadas, se reitera que el método no se encuentra reivindicado como tal sino en función de una composición, igualmente, se observa tanto en las reivindicaciones como a lo largo de la solicitud que el método que se pretende proteger no es más que un procedimiento clásico de preparación de tabletas y cápsulas, en donde se tiene un principio activo y se adicionan excipientes, en este caso se resalta el estabilizante meglumina en un rango de porcentaje conocido en el estado de la técnica como se pudo observar en el análisis de patentabilidad.

Argumentos respecto al nivel inventivo

El solicitante argumenta que “(...) me permito resaltar que la presente solicitud se refiere al aumento de 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 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, contenida en una composición farmacéutica lograda a partir de la adición de un depurador de formaldehído, en particular meglumina”.

Se aclara que las propiedades de meglumina como estabilizante químico son bien conocidas en el estado de la técnica y se emplea cuando los fármacos son susceptibles a la degradación y/o que son inestables.

Ahora bien, este Despacho evidencia que tanto el método como la composición farmacéutica propuestos por la presente solicitud carecen de nivel inventivo por cuanto los documentos D1 y D3 ya sugerían las composiciones farmacéuticas y método de preparación de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina con excipientes farmacéuticamente aceptables, entre los cuales se emplean los estabilizantes que, como es sabido por la persona medianamente versada en la materia, entre los estabilizantes comúnmente utilizados se encuentran las aminas orgánicas tal como meglumina (D1= Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4; pág. 170, lín. 5-23; D3= Resumen, pág. 2, párr. [0023]- [0027], [0028]- [0030]; pág. 3, párr. [0038]- [0043]; pág. 4, tabla 1; pág. 4, párr. [0056]; Reivindicaciones: 1, 4, 5, 9-17).

Oficio N° **3281** de **10 de marzo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Aunque el documento D1 no menciona específicamente el tema de la estabilidad química, sugiere la utilización de estabilizantes (Pág. 170, lín. 5-23) en composiciones del fármaco N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano- 1,2- diamina; no obstante, el problema de la estabilidad química de los fármacos al ser incorporados en un vehículo ya había sido solucionado anteriormente, es así como el documento D3 menciona composiciones en donde se utiliza meglumina en un rango de 1 a 10% p/p como un agente estabilizador. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia sí habría tomado como base las enseñanzas de los documentos D1 y D3 para solucionar el problema planteado en la presente solicitud que está dirigido hacia lograr una composición estable de N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)] etano- 1,2- diamina; se reitera nuevamente que las propiedades de meglumina como estabilizador y como depurador de formaldehído son ampliamente conocidas en el estado de la técnica³.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

3 Ibidem



Oficio N° 3281 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0008862		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/052743		9 de febrero de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
10/02/2015				X					
Solicitante									
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-22
Palabras clave utilizadas	QUINOXALINE, COMPOSITION, PREPARATION, MEGLUMINE, BENZOPYRANE, FGFR KINASES, ORGANIC AMINE, ERDAFITINIB, STABILITY, STABILIZER
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/20, A61K 9/48, A61K 47/18, C07D 403/04, A61K 31/498, A61P 35/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AA AA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	MEGUMI, F.	2009	-	-	A
EPO	WO2011135376	3/11/2011	-	-	A
	WO2013061081	2/05/2013	-	-	A
	US2005031696	10/02/2005	-	-	A
Patbase/ Pubchem	WO2011135376	3/11/2011	1-22	Resumen; Pág. 62, lín. 1 y 2 compuesto 4; pág. 144, lín 28-31; pág. 170, lín. 5-23	Y
Patbase	US2004204450	14/10/2004	-	-	A
	US2009162352	25/06/2009	-	-	A
	US2012172427	5/07/2012			A
Googlepat	US2009208575	20/08/2009	1-22	Resumen, pág. 2, párr. [0023]-[0027], [0028]-[0030]; pág. 3, párr. [0038]-[0043]; pág. 4, tabla 1; pág. 4, párr. [0056]; reivindicaciones: 1, 4, 5, 9-17	Y
	US8628796	14/01/2014	-	-	A
	WO2006120456	16/11/2006	-	-	A
STN	CN105030777	11/11/2015	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)			MEGUMI, F. et al. "Stabilization by meglumine of and amine compound degraded by formylaldehyde in tablets". Pharmaceutical Society of Japan, 2009, 57 pág. 195-200. Recuperado desde:		

Oficio N° 3281 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen (Número), pp-pp.	https://www.researchgate.net/publication/26868107_Generation_of_Formaldehyde_by_Pharmaceutical_Excipients_and_Its_Absorption_by_Meglumine
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre, por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (8/02/2021)	
Examinador: LINA PATRICIA FORERO TOBARIA	