

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Señores
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”

NUMERO 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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 9 de marzo de 2022 bajo el número NC2017/0008862, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

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. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 9 de marzo de 2022 bajo el número NC2017/0008862.

4. 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.

Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

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
D4	US2006188568	Stable formulations of ACE inhibitors and methods for preparation thereof	24 de agosto de 2006

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).

D3² divulga composiciones farmacéuticas que contienen sustancias farmacéuticamente activas lábiles a los ácidos para uso oral, 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]; reiv. 1, 4, 5, 9-17).

D4³ divulga composiciones farmacéuticas sólidas que comprende un fármaco inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y meglumina, cuya función es evitar la degradación de dicho fármaco, impidiendo reacciones de hidrólisis, de ciclación y de oxidación (Resumen).

5. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

5.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2017/0008862 del 9 de marzo de 2022) refiere a: *“Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; entre 0.1 y 1% p/p de meglumina; (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 62, ln. 1 y 2, comp. 4; pág. 170, ln. 5-23)	Composición farmacéutica (Resumen, pág. 2, párr. [0023]-[0027], [0028]-[0030]; pág. 3,

1 <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/042289929/publication/WO2011135376A1?q=WO2011135376>
2 <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/036645638/publication/US2009208575A1?q=US2009208575>
3 <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034531850/publication/US2006188568A1?q=US2006188568>

Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

		párr. [0038]-[0043]; pág. 4, tabla1; pág. 4, párr. [0056]; reiv. 1, 4, 5, 9-17).
Comprende el compuesto N-(3,5 – dimetoxifenil) -N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il) quinoxalin-6- il]etan-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, ln. 1 y 2 comp. 4)	Comprende lansoprazol (pág. 2, párr. [0027]; pág. 4, párr. 0056)).
Comprende meglumina entre 0.1% y 1%	Estabilizadores. (Pág. 170, ln. 6).	Comprende meglumina como estabilizante orgánico entre 1-10% p/p (Resumen, pág. 2, párr. [0023]- [0027], pág. 3, párr. [0038]- [0043]; pág. 4, tabla 1; pág. 4, párr. [0056]; reiv. 1, 4,5).
Comprende excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes amortiguadores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes	Comprende excipientes comúnmente empleados tales como: almidones, azúcares, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, preservantes. (Pág. 170, ln. 5-23).	Comprende 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]; reiv. 1, 9-17).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos de fórmula (I) derivados de quinoxalina, dentro de los cuales se encuentra comprendido el compuesto N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-ilquinoxalin-6-il) etano- 1,2- diamina, así como las composiciones farmacéuticas que lo comprenden junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables (Resumen; pág. 62, ln. 1 y 2, comp. 4; pág. 170, ln. 5-23).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1, consiste en que la composición comprende meglumina entre 0.1% y 1%.

El efecto técnico asociado a la inclusión de meglumina, es que permite estabilizar la composición y evita la degradación del principio activo N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metil etil) -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, la inclusión de meglumina para lograr composiciones más estables y que evite la degradación de un principio activo, ya está divulgado en el documento D3, donde este documento se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un principio activo lábil como es lansoprazol, y que comprende meglumina con el fin de estabilizar las composiciones, donde dicho estabilizador meglumina puede estar en una proporción de 1-10% p/p (Pág. 2, párr. [0027]; pág. 3, párr. [0038]; pág. 4, párr. 0056)).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la meglumina sugerida en el documento D3, en las composiciones farmacéuticas

Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, los documentos D1 y 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 2 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2017/0008862 del 9 de marzo de 2022) refiere a: *“Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende N–(3,5–dimetoxifenil)–N’–(1–metiletil)–N–[3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)quinoxalin–6–il]etan–1,2–diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; entre 0.1 y 1% p/p de meglumina; (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D4
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 62, ln. 1 y 2, comp. 4; pág. 170, ln. 5-23)	Composición farmacéutica (Pág. 1 - 3, párr. [0025] – [0043]; reiv. 1 – 22)
Comprende el compuesto N–(3,5 – dimetoxifenil) –N’–(1–metiletil)–N– [3–(1–metil–1H–pirazol–4–il) quinoxalin–6– il]etan–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, ln. 1 y 2 comp. 4)	Comprende un fármaco inhibidor de ECA (enalapril, delapril, lisinopril, moxipril, perindopril, ramipril, trandolapril)
Comprende meglumina entre 0.1% y 1%	Estabilizadores. (Pág. 170, ln. 6).	Comprende meglumina, donde la proporción entre el fármaco IECA – meglumina oscila entre 1:0,01 a 1:2
Comprende excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes amortiguadores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes	Comprende excipientes comúnmente empleados tales como: almidones, azúcares, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, preservantes. (Pág. 170, ln. 5-23).	Comprende excipientes como hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, entre otros

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos de fórmula (I) derivados de quinoxalina, dentro de los cuales se encuentra comprendido el compuesto N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-ilquinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina, así como las composiciones farmacéuticas que lo comprenden junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables (Resumen; pág. 62, ln. 1 y 2, comp. 4; pág. 170, ln. 5-23).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada

Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

en el documento D1, consiste en que la composición comprende meglumina entre 0.1% y 1%.

El efecto técnico asociado a la inclusión de meglumina, es que permite estabilizar la composición y evita la degradación del principio activo N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metil etil) -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, la inclusión de meglumina para lograr composiciones más estables y que evite la degradación de un principio activo, ya está divulgado en el documento D4, donde este documento se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y que comprende meglumina con el fin de estabilizar las composiciones, donde dicho estabilizador meglumina puede estar en una proporción de 1: 0,01 (Pág. 1 - 3, párr. [0025] – [0043]; reiv. 1 – 22), en donde se comprueba que las composiciones que comprenden meglumina presentan un índice de degradación menor del fármaco (Ver tablas de los párrafos [0036] y [0039], los ejemplos 2 y 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la meglumina sugerida en el documento D4, en las composiciones farmacéuticas del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011135376	1 a 12	Nivel inventivo
D3	US2009208575	1 a 12	Nivel inventivo
D4	US2006188568	1 a 12	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

En primer lugar, con respecto al capítulo reivindicatorio modificado, el solicitante refiere que *“Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar una modificación al capítulo reivindicatorio con el fin de superar las objeciones de la Examinadora. Dicha modificación se describe a continuación:*

- *Nueva reivindicación 1: corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, de la cual se restringió el rango de porcentaje en peso de meglumina que contiene la*

Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

composición farmacéutica. Ahora, la composición contiene de 0.1 a 1% p/p de meglumina. Esta modificación tiene soporte en la reivindicación 6 actualmente presentada.

• Las reivindicaciones 1, 2, 4 a 9 actualmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. En consecuencia, la numeración y la dependencia de las reivindicaciones restantes fue modificada de manera acorde. En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio comprende 12 reivindicaciones, las cuales se refieren de manera clara y concisa a 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, las cuales son el objeto de esta solicitud y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud (...) En este sentido, me permito resaltar que las reivindicaciones 1 y 2 objetadas por la examinadora, ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, dicha objeción puede darse por superada."

Esta Oficina manifiesta que las modificaciones propuestas por el solicitante al pliego reivindicatorio bajo el radicado N° NC2017/0008862 del 9 de marzo de 2022 se aceptan para ser estudiadas, porque cumplen con lo estipulado en el artículo 34 de la decisión 486, en lo que respecta a que las modificaciones no amplían lo divulgado inicialmente. A su vez, le asiste la razón al solicitante en el sentido de que las reivindicaciones modificadas cumplen con los requisitos del artículo 30 de la Decisión, es decir, son claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción.

En referencia al nivel inventivo objetado, el solicitante argumenta "(...) Frente a estas observaciones, me permito señalar que, contrario a lo que afirma la examinadora, no existe ninguna motivación para una persona normalmente versada en la materia para combinar los documentos D1 y D3 con el fin de obtener la materia reclamada en esta solicitud, por las siguientes razones: En primer lugar, el documento D1 citado por la examinadora, si bien divulga el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina, no menciona ni sugiere que dicho compuesto presente problemas de estabilidad en formulaciones farmacéuticas. Por lo tanto, el problema técnico que busca solucionar esta solicitud no había sido divulgado previamente en los documentos citados, ni mucho menos se habían divulgado sugerencias de cómo abordarlo. Ahora, una vez identificado el problema de estabilidad de dicho compuesto, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para utilizar las enseñanzas del documento D3 para resolverlo. Lo anterior debido a que el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il] etano-1, 2-diamina presenta problemas de degradación cuando está expuesto a formaldehído, más específicamente, las composiciones divulgadas en la presente solicitud buscan prevenir o retrasar la formación de 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 cuando el ingrediente activo está en presencia de formaldehído. Por esta razón, el estabilizador que se necesita en este caso es un captador de formaldehído. El problema planteado anteriormente es completamente diferente al descrito en D3, que describe composiciones de benzimidazoles que presentan problemas de degradación en presencia de ácidos. Por lo tanto, este problema técnico puede resolverse gracias al comportamiento de meglumina como un compuesto alcalino."

Esta Oficina manifiesta que contrario a lo referido por el solicitante, el estado de la técnica sí soluciona un problema técnico, porque de acuerdo con lo expuesto en el presente Oficio, dicho estado de la técnica (el ya conocido documento D3 y el recién incorporado documento D4) sugieren que la incorporación de meglumina a una composición farmacéutica de un principio activo susceptible a la degradación, favorece la estabilidad



Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

de dichas composiciones, donde la estabilidad se asocia a evitar la rápida degradación del principio activo. Por otro lado, no se puede considerar como un efecto técnico sorprendente o inesperado el hecho de que la composición farmacéutica propuesta en la presente solicitud sea específica para ser estable cuando el potencial agente reactivo que amenaza la estabilidad sea formaldehído, porque el propósito de una composición farmacéutica desarrollada comúnmente en el campo farmacéutico es que sea estable ante la exposición de muchos agentes potenciales que puedan inducir a la degradación, cualquiera que sea. Además, el mismo solicitante refiere en la descripción, en la página 3 que “(...) **Sin estar limitados por ninguna teoría, parece ser que la estabilidad, en particular la estabilidad química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina es disminuida por los efectos de formaldehído, y que 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 se forma mediante reacción de N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina con formaldehído. El formaldehído puede entrar en contacto con N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, de una variedad de fuentes, tales como por ejemplo del medioambiente, de otros componentes o excipientes presentes en la composición farmacéutica que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, del contenedor o envase que comprende una composición farmacéutica (...)**”. Claramente, se evidencia que este aspecto se considera una especulación en la que el solicitante pretende reducir los potenciales agentes desestabilizantes a formaldehído, a sabiendas que dentro de la práctica farmacéutica, el formaldehído se debe evitar incluso desde antes de obtener la composición farmacéutica por su reconocida toxicidad y por su alta reactividad que puede afectar no solo el principio activo, sino a los demás excipientes y que puede desencadenar inestabilidad física y química de la composición en general. Por lo tanto, las sugerencias divulgadas en los documentos D3 y D4, donde se evidencia de forma clara e inequívoca que la adición de meglumina a las composiciones divulgadas en dichas divulgaciones mejoran la estabilidad y evitan la degradación del principio activo, se consideran como enseñanzas válidas para que la persona versada en la materia las implemente en cualquier tipo de composiciones farmacéuticas, incluida la propuesta en la presente solicitud, razón por la cual se considera la falta de nivel inventivo de la misma.

En concordancia con lo anterior, el solicitante agrega que “Respecto al anterior argumento, es claro que la Señora Examinadora está utilizando el término “estabilizador” de una manera muy general y que no tendría sentido en el contexto de esta solicitud. En este sentido, me permito señalar que es ampliamente conocido para una persona medianamente versada en la materia que existe un gran número de posibles variables que pueden llegar a afectar la estabilidad de un compuesto, como, por ejemplo, la temperatura, la luz, la humedad, o el pH. Razón por la cual, el término “estabilizador” comprende una variedad de compuestos químicos con diferentes propiedades y diferente reactividad. Por tanto, no se puede generalizar ni asumir que un estabilizador que protege frente a la degradación ácida pueda proteger también contra la degradación a causa de otros agentes químicos, como la presencia de formaldehído. Más aún, cuando las sustancias activas son diferentes, ya que, como se mencionó anteriormente, el documento D3 se refiere a composiciones que contienen benzimidazoles, y no menciona de ninguna manera compuestos derivados de quinoxalina como los descritos en D1, ni mucho menos el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1, 2-diamina de la presente solicitud. En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para combinar las enseñanzas de los documentos



Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

citados sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis realizado por la Señora Examinadora corresponde a un análisis en retrospectiva o hindsight. Conociendo de antemano esta invención, la Examinadora está seleccionando un documento cualquiera que revele el uso de meglumina, aunque no revele su función específica como captador de formaldehído, y lo combina con el documento D1 que revela el principio activo de dichas composiciones, aunque tampoco revele ni sugiera su inestabilidad en presencia de formaldehído, para obtener las composiciones reclamadas. Dicha combinación de ningún modo sería evidente para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.”

Esta Oficina considera que, aunado con lo respondido en el argumento anterior a este, el hecho de conferirle una funcionalidad específica a una sustancia plenamente conocida como la meglumina no le confiere nivel inventivo. Esto, porque el solicitante sostiene su versión de que la meglumina es captador de formaldehído y esto es una propiedad o función no conocida. Más específicamente, el documento D4 menciona en su resumen que la adición de meglumina a una composición que comprende un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (los cuales tienen estructuras químicas diferentes los unos con respecto a los otros), evitan la degradación de dichos fármacos, debido a que la meglumina impide la formación de productos de degradación consistentes en reacciones de ciclación por ataques nucleofílicos internos, hidrólisis de grupos éster u oxidaciones. Teniendo en cuenta esta enseñanza, se corrobora que el aparente efecto técnico mencionado por el solicitante no es inesperado ni sorprendente, y por el contrario, se evidencia la falta de nivel inventivo de la solicitud.

Finalmente, el solicitante concluye que *“Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente presentados, y dado que no existe ninguna motivación para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D3, se puede concluir que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 y 3, y sus reivindicaciones dependientes no puede ser derivada de manera obvia a partir de estos documentos. Adicionalmente, por favor note que la proporción en peso de meglumina en la composición reclamada en la nueva reivindicación 1 ahora es de 0.1 a 1%, la cual es una proporción diferente a la divulgada en D3, que incluye meglumina en una proporción en peso de 1 a 10%. Por último, me permito recalcar que la examinadora reconoce el efecto técnico asociado al uso de meglumina en el rango descrito, que consiste en evitar la degradación del principio activo y ampliar la vida útil de la composición, mediante la captación de formaldehído, lo cual tampoco se describe previamente en ninguno de los documentos citados, por lo que es considerado como un efecto técnico inesperado.”*

Esta Oficina considera que contrario a lo mencionado por el solicitante, las enseñanzas divulgadas en los documentos D1 y D3, e incluso, lo que sugiere también el recientemente incorporado documento D4, sí sugieren a la persona versada en la materia el obtener de manera evidente el objeto que se propone en esta solicitud. En lo que respecta a las cantidades de meglumina que se debe incorporar en la composición propuesta en la solicitud, los documentos D3 y D4 divulgan las proporciones definidas de esta sustancia. En el caso del documento D3, se menciona que la meglumina está comprendida entre 1% (que está dentro del alcance de lo que reclama la presente solicitud) y 10% (Resumen, pág. 2, párr. [0023]- [0027], pág. 3, párr. [0038]- [0043]; pág. 4, tabla 1; pág. 4, párr. [0056]; reiv. 1, 4,5). Por su parte, el documento D4 divulga que la proporción entre el fármaco IECA – meglumina oscila entre 1 – 0,01 (por cada gramo de activo hay 0,01 gramos de meglumina, o por cada 100 gramos del fármaco hay 1 gramo de meglumina, que equivale al 1% y que está dentro del alcance de lo que se reclama en esta solicitud) y 1:2 (Pág. 1 - 3, párr. [0025] – [0043]; reiv. 1 – 22). En conclusión, el estado



Oficio N° **6626** de **9 de mayo de 2022**

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

de la técnica no solo refiere las propiedades de la meglumina para estabilizar composiciones farmacéuticas, sino que divulga las posibles cantidades en las que pueden encontrarse, anticipando de manera evidente lo propuesto en la presente solicitud, por lo que no se le reconoce que tenga nivel inventivo.

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



Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0008862		1°		2°		3°		Revoca	X
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 de febrero de 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 – 12
Palabras clave utilizadas	N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il) etano-1,2- diamina OR erdafitinib OR inhibidor de kinasa; meglumina, composición farmacéutica, estabilizante, formaldehido
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/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	11071900 15021926	09/06/2011 04/02/2015	- -	- -	A A
EPO	WO2011135376	03/11/2011	1 – 12	(Pág. 62, ln. 1 y 2, comp. 4; pág. 170, ln. 5-23)	Y
	US2009208575	20/08/2009	1 – 12	(Resumen, pág. 2, párr. [0023]-[0027], [0028]-[0030]; pág. 3, párr. [0038]-[0043]; pág. 4, tabla1; pág. 4, párr. [0056]; reiv. 1, 4, 5, 9-17)	Y
	WO2010138661	02/12/2010	-	-	A
	WO2014198337	18/12/2014	-	-	A
PATBASE	US2006188568	24/08/2006	1 – 12	Pág. 1 - 3, párr. [0025] – [0043]; reiv. 1 – 22; ej. 2 y 5	Y
	US2009117097	07/05/2009	-	-	A
	US2003235628	25/12/2003	-	-	A
	US2008194690	14/08/2008	-	-	A
	US2014128430	08/05/2014	-	-	A
EPOQUENET	US6060498	09/05/2000	-	-	A
	WO2014201111	18/12/2014	-	-	A
	CN105147687	16/12/2015	-	-	A, P

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

O

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.

Oficio N° 6626 de 9 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

(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: 05/05/2022	