

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que ASTEX THERAPEUTICS LIMITED presentó petición de divisional bajo el número de solicitud NC2019/0009324, correspondiente a la solicitud internacional PCT/EP2016/052743 del 9 de febrero de 2016 titulada “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”, la cual fue admitida a trámite asignándole el N° NC2019/0010229, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° NC2017/0008862, la cual se beneficia de la fecha de presentación internacional 9 de febrero de 2016 y de la fecha de prioridad invocada 10 de febrero de 2015 en ella.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 818 el 20 de febrero de 2018, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 18757, notificado el 30 de noviembre de 2021, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0010229 el 7 de abril de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2019/0010229 del 13 de enero de 2021.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 25 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0010229 del 13 de enero de 2021, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:



Ref. Expediente N° NC2019/0010229

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 en presencia de formaldehído.

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, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, con un depurador de formaldehído y un portador farmacéuticamente aceptable.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

En primer lugar, el opositor refiere que la solicitud en estudio pretende obtener patente para un método que evita o ralentiza 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 su producto de degradación 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, que comprende agregar a la composición un agente depurador de formaldehído, más específicamente meglumina. Otra modalidad de la invención propuesta corresponde a que la composición es una tableta o una cápsula, en donde esta composición se usa para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, donde se involucran traslocaciones genómicas FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos).

A continuación, el opositor refiere los siguientes antecedentes que respaldan la oposición presentada a la solicitud en estudio:

- Janssen Research & Development, "Study of Assess the relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Tablet Versus JNJ-42756493 Capsule in Healthy Participants", US National Library of Medicine, 2014, www.clinicaltrials.gov.

Esta publicación divulga la evaluación de biodisponibilidad del compuesto JNJ-42756493 en diferentes composiciones farmacéuticas. Este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud en estudio.

- 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.

Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

Esta publicación señala que el formaldehído es una impureza conocida, pero que no ha sido investigada en los excipientes para sólidos orales. El objetivo del estudio es identificar si el formaldehído se genera en estos excipientes de manera frecuente, así como la manera de eliminar el formaldehído de estos excipientes y así evitar la degradación de sustancias activas. Los resultados obtenidos en este artículo evidencian que los excipientes probados si son generadores de formaldehído, y teniendo en cuenta las condiciones de almacenamiento de los productos farmacéuticos, el formaldehído generado puede degradar el producto activo. Adicionalmente, se observa que los excipientes generadores de formaldehído son derivados de azúcar (manitol, lactosa), polímeros de celulosa y estearato de magnesio, así como los compuestos de amina primario son captadores de formaldehído, en donde el que genera mejor ese efecto es meglumina. Este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud en estudio.

- Matsuda, Y. et al. "Fibroblast Growth Factor Receptor-2 Ilc as a Novel Molecular Target in Colorectal Cancer". Current Colorectal Cancer Reports. 2013, 10 (01). pp. 20-26.

Este documento refiere la correlación entre la sobre expresión de FGFR-2 y metástasis, sobre todo en casos de cáncer colorrectal. Este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud en estudio.

- Carneiro, B.A. et al. "Emerging therapeutic targets in bladder cancer". Cancer Treatment Reviews, 2015, 41. pp. 170-178. Este documento divulga compuestos inhibidores de FGFR 1, 2, 3 y 4 en cáncer de vejiga. Particularmente, el compuesto JNJ-42756493 demuestra mejores índices de inhibición y denota menor toxicidad. Este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud en estudio.

Conforme a lo anterior, el opositor concluye que bajo la evidencia establecida, la solicitud carece de nivel inventivo, teniendo en cuenta que las composiciones que comprenden N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, se desprenden del arte previo y no tiene nivel inventivo.

Respuesta del solicitante

Con respecto a los argumentos presentados por el opositor, el solicitante realiza el presente pronunciamiento:

En primer lugar, el solicitante refiere que el opositor en su escrito solamente resume lo que él considera que es el contenido de los documentos citados sin hacer realmente un análisis de cómo dichas enseñanzas afecta de alguna forma la patentabilidad de la presente solicitud. En consecuencia, el escrito de oposición no respalda adecuadamente sus afirmaciones con respecto a la falta de nivel inventivo de la invención. Teniendo en cuenta esto, considera que un documento de oposición deba tener un análisis técnico más detallado y enfocado en las características esenciales de la invención que son enseñadas por el arte previo. Así pues, cabe entonces mencionar que la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, en las que se encontró que la estabilidad



Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina se ve afectada por los efectos del formaldehído, y que un subproducto ciclado 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 por la reacción del N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina con formaldehído. La formación de dicho subproducto puede ser prevenida, pospuesta, ralentizada o reducida con la adición de un depurador de formaldehído a la formulación resultante, mejorando así la estabilidad, y con esto, prolongando la vida útil de la misma.

En referencia a los documentos que el opositor adjuntó, el solicitante menciona lo siguiente:

- La publicación de Janssen Research & Development proporciona información relacionada con un ensayo clínico en pacientes sanos, a los cuales se les suministró comprimidos o cápsulas que comprenden N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1 ,2-diamina (nombrado en la publicación como JNJ-42756493). Sin embargo, dicha publicación no enseña o sugiere de ninguna manera una forma para prevenir, ralentizar, posponer o disminuir la degradación de JNJ-42756493; es más, ni siquiera existe alguna indicación de los potenciales problemas de la composición en relación con su estabilidad, así como tampoco entra en detalles de los componentes de la composición empleada en las cápsulas y comprimidos del ensayo clínico.

- Con respecto a Megumi et al., este artículo reporta excipientes farmacéuticos que pueden generar formaldehído y que pueden ser absorbidos por meglumina; de esta forma, el solicitante resalta que este artículo no hace mención alguna de algún ensayo o experimento en el que se use meglumina con una sustancia susceptible de reaccionar con formaldehído, así como tampoco que la meglumina sea capaz de preservar la estabilidad de dicha sustancia, y mucho menos que la meglumina contribuya con la estabilidad sustancia, cuando ésta es específicamente JNJ-42756493 o similar. Teniendo en cuenta las enseñanzas de estas dos referencias, el solicitante señala que la obtención de la materia objeto de la presente solicitud a partir de dichas referencias, sólo sería posible mediante un análisis retrospectivo, pues solamente conociendo de antemano que el compuesto JNJ-42756493 presenta problemas de estabilidad, que dichos problemas son causados por la presencia de formaldehído, y que la adición de meglumina a la formulación puede prevenir, ralentizar, posponer o disminuir la formación del subproducto bicíclico, las enseñanzas de los documentos referenciados serían usadas para dicho fin. Por lo tanto, el solicitante insiste en que las enseñanzas necesarias para llegar a la materia reclamada no se encuentran en ninguna de las referencias citadas, por lo que la persona versada en la materia no recurriría a estos documentos para encontrar mecanismos o herramientas que contribuyan con la solución del problema técnico planteado por la presente solicitud, y mucho menos encontraría una respuesta a dicho problema similar a la propuesta por el solicitante.

- En relación con el artículo de Matsuda et al., el solicitante menciona que dicho artículo se refiere a un resumen de los desarrollos recientes de tratamientos estandarizados y terapias con blancos moleculares para CRC, con énfasis en FGFR-2 IIIc. Asimismo, Carneiro et al.



Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

discute sobre blancos terapéuticos emergentes en cáncer de vejiga, en donde se hace mención del compuesto JNJ-42756493 dentro de una lista de ejemplos de terapias emergentes para cáncer de vejiga invasivo a músculo. En consecuencia, ninguno de estos dos artículos menciona o sugiere la obtención de la composición reclamada por la presente solicitud, o alguna manera para prevenir, ralentizar, posponer o disminuir la degradación del compuesto JNJ-42756493.

Finalmente, el solicitante concluye que el objeto de la presente invención no se ha divulgado y no es evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica, por lo tanto, la solicitud en estudio cumple plenamente con los requisitos del artículo 18 de la Decisión andina 486 de 2000, y por lo tanto la oposición presentada debe ser considerada como infundada.

Respuesta de la Oficina

Después de analizar los documentos y argumentos referidos por las dos partes, esta Oficina se permite mencionar lo siguiente:

La divulgación de Janssen Development & Research se centra en la comparación de las formas farmacéuticas cápsulas y tabletas respectivamente que comprenden el principio activo JNJ-42756493 (erdafitinib, que corresponde a N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina) y su incidencia en la biodisponibilidad. Sin embargo, en estas composiciones divulgadas en estos estudios clínicos referidos por el opositor, no existe referencia alguna sobre la presencia de algún compuesto que retarde la degradación del JNJ-42756493, por lo cual y contrario a lo expuesto por el opositor, esta Oficina considera que esta divulgación no afecta la patentabilidad de la solicitud en estudio.

El documento Matsuda et al hace referencia a la correlación entre la sobreexpresión de FGFR y el desarrollo de la patología de cánceres relacionados con dicha sobreexpresión, y en donde se mencionan algunas alternativas terapéuticas que se emplean para inhibir este mecanismo fisiopatológico, dentro de los cuales se contempla el compuesto JNJ-42756493 (Tabla 1). Sin embargo, en ninguna parte hace referencia a la obtención de una composición farmacéutica que comprenda el compuesto JNJ-42756493, ni mucho menos, se divulga la presencia de un agente que retarde la degradación de dicho compuesto activo. Por tal razón, esta Oficina considera que esta divulgación no afecta la patentabilidad de la solicitud en estudio.

El documento Carneiro et al hace referencia a la correlación entre la sobreexpresión de FGFR y el desarrollo de la patología de cáncer de vejiga. Particularmente, este documento refiere que el compuesto JNJ-42756493 demuestra buenos resultados de alta efectividad y baja toxicidad en lo que respecta a la inhibición de FGFR 1, 2, 3 y 4 (Pág. 171, col. izq., párr. 4). Sin embargo, al igual que en el caso del documento Matsuda et al, en ninguna parte hace referencia a la obtención de una composición farmacéutica que comprenda el compuesto JNJ-42756493, ni mucho menos, se divulga la presencia de un agente que retarde la



Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

degradación de dicho compuesto activo. Por tal razón, esta Oficina considera que esta divulgación no afecta la patentabilidad de la solicitud en estudio.

Por otro lado, el documento Fujita et al (referenciado en la oposición como “Megumi et al”) refiere claramente que, en el desarrollo de composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral, algunos excipientes tales como lactosa, manitol, derivados de celulosa y lubricantes como estearato de magnesio y silicatos después de cierto tiempo de almacenamiento (Pág. 1097, tabla 1) y donde la adición de algunas aminas primarias, especialmente meglumina, disminuyen la concentración de formaldehído después del almacenamiento (Pág. 1097, tabla 2). Aparte de dichas divulgaciones expresas, el documento completo refiere los fundamentos técnicos que soportan la evidencia de que las aminas primarias reaccionan con formaldehído para su inactivación. Estas enseñanzas permiten a la persona versada en la materia incluir compuestos amina primaria en composiciones farmacéuticas para proteger al principio activo de la degradación asociada a la reacción con formaldehído. Por esta razón, esta Oficina considera que esta divulgación sí afecta el nivel inventivo de la solicitud en estudio, dado fundamento a la oposición presentada.

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
D2	CA2502825	Stabilized composition	6 de mayo de 2004

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

El documento D2² divulga una composición que contiene una sustancia capaz de suministrar sustancias similares al aldehído, que comprende una sustancia activa de bajo

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

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/032179077/publication/CA2502825A1?q=CA2502825>

Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

peso molecular cuya estabilidad se ve afectada por los efectos de los aldehídos, y un estabilizador que tiene una estructura amina y que puede absorber aldehídos y un método para estabilizar dicha sustancia activa de bajo peso molecular; también se refiere a un método para estabilizar dichas composiciones (Resumen, reivindicaciones 1-3, 7, 16).

Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el método reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Un método que comprende adicionar 0,1 a 3% p/p de un depurador de formaldehído 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° NC2019/0010229 del 13 de enero de 2021).

De igual manera, la reivindicación 25 se refiere a “Un método que comprende adicionar 0,1 a 3% p/p de un depurador de formaldehído 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 (...) y comprimiendo dicha mezcla (...)” (Radicado N° NC2019/0010229 del 13 de enero de 2021).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones 1 y 25, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

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

Características esenciales	D1	D2
Un método que comprende	Preparación de composiciones farmacéuticas (Pág. 62, ln. 1 y 2 compuesto 4; pág. 170, ln. 5-23)	Un método para estabilizar una sustancia activa (Resumen, reiv. 1-3, 7, 16)
N- (3,5-dimetoxifenil) -N'- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina	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 (Pág. 62, ln. 1 y 2 compuesto 4; pág. 170, ln. 9-10)	Sustancia activa de bajo peso molecular cuya estabilidad se ve afectada por los efectos de los aldehídos (Resumen, reiv.1, 16)
Adicionar: depurador de formaldehído: se selecciona de: glicina, alanina, serina, treonina, cisteína, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina, ornitina, citrulina,	Agregar: excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar composiciones orales, parenterales, tópicas, intranasales, oftálmicas, óticas, rectales, intravaginales, empleando excipientes comúnmente empleados tales	Añadir un estabilizador que tiene una estructura de amina, como por ejemplo quitina, quitosano, gelatina, meglumina, alanina, arginina, lisina, hidroxilisina, etc. (Reiv. 1-3, 16)

Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

taurina, pirrolisina, histidina, aspartame, prolina, triptófano, citrulina, pirrolisina, asparagina, glutamina y una mezcla de los mismos, o siempre que sea posible, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.	como: almidones, azúcares, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, estabilizadores , preservantes (pág. 170, ln. 5-23)	
---	--	--

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 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, ln. 1 y 2 compuesto 4). 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, entre otros. El método de preparación de las composiciones consiste en agregar al principio activo excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar composiciones orales, parenterales, tópicas, intranasales, oftálmicas, óticas, rectales, intravaginales, empleando excipientes comúnmente empleados tales como: almidones, azúcares, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, **estabilizadores**, preservantes (Resumen, pág. 170, ln. 5-23).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado de D1 consiste en que especifica que el estabilizador es un depurador de formaldehído tal como un aminoácido.

El efecto que se logra al incluir un depurador de formaldehído, consiste en que dicho compuesto permite capturar formaldehído oxidante 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-ilquinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina más estable?

Sin embargo, el incluir un depurador de formaldehído tal como un aminoácido para lograr composiciones más estables que comprenden un principio activo, ya está divulgado en el documento D2, donde este refiere la preparación de composiciones en donde se agrega al principio activo un estabilizador aminoácido seleccionado entre: lisina, alanina, arginina con el fin de estabilizar las composiciones (Resumen, reiv. 1-3, 16).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un depurador de formaldehído tal como un aminoácido del documento D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

Adicionalmente, tanto el documento D1 como el D2 mencionan que se pueden preparar composiciones orales sólidas como tabletas y cápsulas (D1: Pág. 171, ln. 10; D2: Reiv. 7), que obviamente, han pasado por procesos de compresión o llenado, según sea el caso.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 7 consiste en: “Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende N- (3,5-dimetoxifenil) -N’- (1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-ilquinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina (...)” (Radicado N° NC2019/0010229 del 13 de enero de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 62, ln. 1 y 2 compuesto 4; pág. 170, ln. 5-23)	Composición farmacéutica (Resumen, reiv. 1-3, 7, 16)
Comprende N- (3,5-dimetoxifenil) - N’-(1-metiletil) -N- [3- (1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il] etano- 1,2- diamina	Comprende 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 compuesto 4; pág. 170, ln. 9-10)	Comprende una sustancia activa de bajo peso molecular cuya estabilidad se ve afectada por los efectos de los aldehídos (Resumen, reiv.1, 16)
Comprende un depurador de formaldehído que se selecciona de glicina, alanina, serina, treonina, cisteína, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina, ornitina, citrulina, taurina pirrolisina, histidina, aspartamo, prolina, triptófano, citrulina, pirrolisina, asparagina, glutamina y un conjugado o mezcla de los mismos; el depurador de formaldehído: entre 0,1 y 3% p/p	Comprende estabilizadores (pág. 170, ln. 5-23)	Comprende un estabilizador tipo aminoácido que se selecciona de lisina, alanina, arginina con el fin de estabilizar las composiciones (Resumen, reiv. 1-3, 7, 16)
Comprende excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de: desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes amortiguadores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, y conservadores.	Excipientes comúnmente empleados tales como almidones, azúcares, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, preservantes (Pág. 170, ln. 5-23)	Comprende excipientes para la fabricación de gránulos, tabletas, cápsulas tales como: desintegrantes, aglutinantes, diluyentes, amortiguadores, deslizantes, espesantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes, conservantes (Pág. 26-30).

Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7 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, ln. 1 y 2 compuesto 4). 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 aceptables para los expertos en la materia y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos. (Resumen, pág. 170, ln. 5-23).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y la composición divulgada en D1 consiste en que la composición de la invención menciona el depurador de formaldehído tal como un aminoácido.

El efecto que se logra al incluir un depurador de formaldehído tal como un aminoácido es capturar formaldehído oxidante y evitar 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 un depurador de formaldehído tal como un aminoácido para estabilizar una composición que comprende un principio activo, ya está divulgado en el documento D2, que se refiere a composiciones en donde se agrega al principio activo un estabilizador aminoácido seleccionado entre: lisina, alanina, arginina con el fin de estabilizar las composiciones (resumen, reiv. 1-3, 7, 16). Igualmente, son conocidas las propiedades de un depurador de formaldehído 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 un depurador de formaldehído tal como un aminoácido del documento D2 en las composiciones farmacéuticas de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, tanto el documento D1 como el D2 mencionan que las composiciones orales sólidas pueden ser tabletas y cápsulas (D1: pág. 171, ln. 10; D2: Reiv. 7).

Las reivindicaciones dependientes 8 a 24 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la

³ Fujita, M., Ueda, T., Handa, T. Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine. *Chem Pharm Bull. Pharmaceutical Society of Japan*. 2009. 57 (10); 1096 – 1099. Recuperado de https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/57/10/57_10_1096/_pdf-char/en



Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

composición farmacéutica de la reivindicación 7, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Con respecto a la objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante refiere que *“(...) En primer lugar, y como se ha mencionado en ocasiones anteriores, la presente invención se enfoca en la estabilidad química del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)etano-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, cuando está comprendido en una composición farmacéutica. Según la examinadora, el hecho de que D1 divulgue una composición farmacéutica que comprende el compuesto de interés, y que D2 divulga un aminoácido como depurador de formaldehído, hace que la invención carezca de nivel inventivo. Sin embargo, me permito citar la pagina 127 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de esa Oficina, en la que se establece que “no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico”. (Énfasis añadido). Así, que dos documentos del arte previo divulguen por separado componentes de la composición y el método reivindicados no es suficiente para argumentar la falta de nivel inventivo. Es más, los documentos citados por la examinadora no ofrecen una enseñanza evidente de la solución al problema técnico abordada por esta solicitud.”*

Esta Oficina considera que contrario a lo afirmado por el solicitante, no se hablan de elementos aislados, porque el documento D1 refiere la obtención de composiciones que comprenden el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)etano-1,2-diamina, donde estas composiciones deben ser estables, es decir, que la integridad del principio activo y de los excipientes se mantenga a través del tiempo determinado para su almacenamiento. Para esto, se debe recurrir a estrategias para evitar la formación de los productos de degradación ya sea por reacción entre fármaco y excipientes, por incidencia de factores ambientales, o en resumen, por factores físicos, químicos y microbiológicos. En el caso puntual, la persona versada en la materia deberá recurrir a la literatura disponible y a su conocimiento básico para lograr dicho objetivo. Para el caso puntual, el documento D2 sugiere que para composiciones lábiles, la adición de aminoácidos como agentes que impiden la oxidación de los principios activos. Por lo tanto, no hay razón para considerar que las enseñanzas sugeridas por el arte previo son separadas, sino que se la sugerencia es pertinente.

Con respecto al documento D1, el solicitante menciona que *“Ahora, respecto a D1, si bien divulga 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 y un estabilizador, este documento es completamente silencioso respecto a la identidad de dicho estabilizador y la necesidad del mismo. En este sentido, D1 no ofrece enseñanza alguna acerca del problema de estabilidad que presentan los compuestos derivados de quinoxalina, mucho menos sobre posibles métodos para su resolución. Por consiguiente, la persona versada en la materia no se habría visto motivada para tomar este documento*



Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

como punto de partida dada la carencia de información sobre el problema técnico abordado en esta solicitud.”

Esta Oficina aclara que, en concordancia con lo mencionado en el párrafo anterior, el documento D1 refiere la obtención de composiciones farmacéuticas que comprendan un compuesto derivado de pirazol quinazolina con actividad inhibitoria de FGFR, del cual se 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, en donde dicho documento refiere que estas composiciones comprenden un conjunto de excipientes para garantizar su efectividad terapéutica y su estabilidad. Si bien no existe una mención de un estabilizante en particular, el mismo documento D1 refiere la presencia del mismo, para lo cual el documento complementario D2 sugiere una solución plausible para que sea incluido en esta composición.

En referencia al documento D2, el solicitante argumenta que *“Ahora, respecto a las enseñanzas de D2, me permito reiterarle a la examinadora que este documento carece totalmente de referencia, sugerencia, o información alguna sobre el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)etano-1,2-diamina, y por ende no existe ningún tipo de referencia al problema de estabilidad de este compuesto. Si bien D2 hace referencia al problema que implica la presencia de formaldehído para la estabilidad de los principios activos de una composición, no existe ninguna guía ni referencia de que el formaldehído represente un problema para la estabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)etano-1,2-diamina. Adicionalmente, D2 solo proporciona resultados en la mejora en la estabilidad del compuesto A (es decir ácido [3-[(2R)-[[[(2R)-(3-cloro-fenil)-2-hidroxietil]amino]propil]-1H-indol-7-yleoxy]acético) el cual es completamente distinto a N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)etano-1,2-diamina, por lo que la persona versada en la materia no habría tenido una expectativa de éxito al usar aminoácidos, tales como glicina, alanina, serina, treonina, cisteína, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina, ornitina, citrulina, taurina, pirrolisina, histidina, aspartamo, prolina, triptófano, citrulina, pirrolisina, asparagina, glutamina y un conjugado o mezcla de los mismos, para mejorar la estabilidad del compuesto empleado en esta solicitud.”*

Esta Oficina aclara que contrario a lo planteado por el solicitante, la sugerencia del documento D2 conlleva a que la adición de aminoácidos o compuestos de aminas primarias, conducen a mejorar la estabilidad de composiciones que comprendan principios activos de bajo peso molecular susceptibles a la degradación, cualquiera que sea, sin limitante ninguna. Si bien el documento D2 aplica este principio a la estabilización del Compuesto A, este ejemplo no constituye una limitante a lo que enseña el documento D2 como lo pretende mostrar el solicitante. Adicionalmente, el documento D2 refiere que el problema técnico que pretende resolver dicha divulgación es evitar la degradación de principios activos a causa de determinados agentes oxidantes (como el formaldehído), luego, el problema técnico que soluciona esta solicitud no es nuevo y ya ha sido contemplado dentro del arte previo.



Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

Ahora, con respecto a la pertinencia del estado de la técnica, el solicitante considera que *“Aunado a lo anterior, de acuerdo con la citada guía “Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.” (Énfasis añadido) Ante esa directriz, me permito reiterar que las enseñanzas de D1 y D2 no habrían permitido esperar que haya una probabilidad razonable de éxito en la mejora de la estabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2-diamina por la inclusión de un aminoácido dentro de la formulación. Así, dada la falta de expectativa de éxito, resulta evidente la falta de motivación en la persona versada para combinar los dos documentos citados por la examinadora. En este punto es preciso resaltar que, al evaluar la actividad inventiva de una solicitud, la pregunta que debe plantearse no es si el experto en la materia podría explorar una determinada modificación, sino más bien si el experto en la materia exploraría una determinada modificación. Esto quiere decir que la persona experta en la materia siempre necesita tener un incentivo (y no sólo una parte de una divulgación relacionada) que sirva como una fuerza impulsora para explorar una determinada modificación. En esa posición, me permito resaltarle a la examinadora que D1 y D2, solos o en combinación, no ofrecen ninguna guía ni sugerencia que motiven o permitan llegar de manera obvia a la invención. Al momento del desarrollo de la invención, la persona versada en la materia no se habría visto motivada siquiera a consultar D1 ni tomarlo como punto de partida, pues, como se indicó previamente, este documento no hace ninguna referencia a los problemas de estabilidad que se pueden presentar en la composición farmacéutica allí divulgada. Por otro lado, las enseñanzas de D2 tampoco habrían sido suficientes para poder esperar que el uso de un aminoácido hubiera podido mejorar la estabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2-diamina en la composición farmacéutica y su proceso de obtención, tal y como se reivindican. Sin la divulgación de tal necesidad en el estado del arte previo, es claro que la solución ofrecida no puede, desde un principio, considerarse obvia. Por todo lo anterior, me permito señalar enfáticamente que no existe una expectativa razonable de éxito, ni enseñanza obvia para el experto en la materia, si parte de las enseñanzas de los documentos del arte previo con la intención de buscar una solución al problema de estabilidad química del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2-diamina cuando se incluye en una composición farmacéutica.”*

Esta Oficina considera que contrario a lo referido por el solicitante, la aplicabilidad de los conceptos divulgados en el documento D2 en lo que respecta a evitar la degradación de principios activos por causa de agentes oxidantes como formaldehído mediante la adición de un compuesto de amina primaria, si generan “una probabilidad razonable de éxito”, debido a que son aplicables a diferentes principios activos y excipientes. Para lo cual, una persona versada en la materia al ver que la adición de estos compuestos de amina primaria (aminoácidos, meglumina, entre otros que se divulgan) retardan la degradación de los principios activos, tomaría esta sugerencia como viable para lograr el desarrollo de



Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

las composiciones propuestas en la presente solicitud. Por lo que la sugerencia del estado de la técnica es válida para obtener la invención propuesta.

El solicitante finalmente concluye que *“Frente a todas las anteriores consideraciones, me permito afirmar que se descarta cualquier indicio de obviedad en la inclusión de un depurador de formaldehído tal como un aminoácido, y se evidencia el nivel inventivo del método y composición farmacéutica que incluyen N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2-diamina de las reivindicaciones actualmente presentadas de la presente solicitud. Adicionalmente, el análisis que se debe realizar no es si la persona experta hubiera estado en capacidad de realizar la modificación del método y composición de D1 con el estabilizador de D2. El análisis correcto de la situación es si el experto hubiera modificado la materia de D1 de la forma como se está reivindicando, por lo que surge el cuestionamiento de por qué D2 habría de dar una motivación para modificar D1 con la expectativa una mejora o de obtener una ventaja. En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1– a partir de lo que enseña D2- parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente la inclusión de dichos depuradores en la composición farmacéutica resuelve el problema técnico planteado. Sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos. En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no resultar evidente a partir la divulgación de los documentos D1 y D2 la materia de la presente invención, y al no tenerse “certeza clara y manifiesta” de que la misma permitiría la estabilización del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2-diamina, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.”*

Esta Oficina también concluye, y de manera contraria a lo que el solicitante lo ha planteado a lo largo de la presente discusión, que la invención propuesta carece de nivel inventivo, en el sentido de lo que se determina en dos principales aspectos: Como primero, el hecho de que el documento D1 divulga la obtención de composiciones farmacéuticas que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-quinoxalin-6-il)]etano-1,2-diamina, en donde esta composición debe ser estable, y de donde todas las estrategias para mantener la estabilidad de la misma las debe contemplar la persona versada en la materia; y como segundo, que el documento D2 refiere que la adición de aminos (aminoácidos, meglumina u otros) se convierten en una estrategia para mantener la estabilidad de las composiciones, sobre todo de los principios activos, cualquiera que sea, teniendo en cuenta de que dichas divulgaciones revelan que la presencia de formaldehído originado por la inclusión de determinados excipientes, corresponde a una amenaza a la estabilidad que debe ser contemplada y solucionada. Bajo este razonamiento, sí es preciso considerar que la persona versada en la materia emplearía lo divulgado en el documento D2, para modificar la composición divulgada en el documento D1, para así obtener la composición propuesta en la solicitud en estudio, y en consecuencia, concluir que la presente solicitud carece de nivel inventivo.



Resolución N° 37954

Ref. Expediente N° NC2019/0010229

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0010229 el 24 de junio de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “DEPURADORES DE FORMALDEHIDO PARA EVITAR INESTABILIDAD DE N-(3,5-DIMETOXIFENIL)-N’-(1-METILETIL)-N-[3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL) QUINOXALIN-6-IL]JETAN-1,2-DIAMINA”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

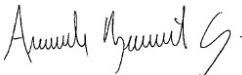
ARTÍCULO 1: Declarar fundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la creación titulada “DEPURADORES DE FORMALDEHIDO PARA EVITAR INESTABILIDAD DE N-(3,5-DIMETOXIFENIL)-N’-(1-METILETIL)-N-[3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL) QUINOXALIN-6-IL]JETAN-1,2-DIAMINA”.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a ASTEX THERAPEUTICS LIMITED, y en calidad de Opositor a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 16 de junio de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.06.16
17:01:39 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

