

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 31
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 74052 del 24 de octubre de 2022, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "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", con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 09 de diciembre de 2022 con el N° NC2022/0017897, la sociedad ASTEX THERAPEUTICS LIMITED., encontrándose dentro del término establecido para el efecto, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

En primer lugar, la sociedad recurrente hace un recuento de la actuación administrativa y afirma que *"(...) durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada se realizó una evaluación incorrecta del objeto de la invención allí reclamada y de las enseñanzas del arte previo. En este sentido, no se consideró el verdadero y valioso aporte técnico que representa para el arte en cuestión las 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 depurador de formaldehído, reveladas en la solicitud denegada"*.

Modificación al capítulo reivindicatorio.

La sociedad recurrente señala *"(...) es deseo del Solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de limitar el alcance de la invención denegada y demostrar de manera más clara el verdadero objeto inventivo de la solicitud, en pro de una opinión favorable de este Despacho frente a la patentabilidad de la solicitud"*.

De la materia reclamada.

A renglón seguido, la sociedad recurrente afirma que *"(...) el alcance de la solicitud ha sido sustancialmente limitado con el nuevo capítulo reivindicatorio, donde ahora se protegen composiciones particulares, a saber, tres tabletas definidas en términos de componentes y proporciones específicos, en donde la característica compartida por*

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

*dichas tabletas es que éstas presentan sólo un 2% de carga del fármaco un 1% de meglumina como depurador de formaldehído, encontrándose entonces estos componentes esenciales de la composición **diluidos** en la misma*” -Resaltado y subrayado dentro del texto-.

Del resultado del estudio de patentabilidad.

La sociedad recurrente continua su escrito afirmando que “(...) en el estado del arte previo no existen indicaciones o sugerencias que lleven a la persona versada en la materia a proponer una tableta de erdatinib (principio activo de las composiciones reclamadas) a baja dosis que presente bajas dosis de meglumina, y que se logre una estabilidad mejorada de la composición pese a dichas cantidades bajas de estos dos componentes.

*Es bien sabido por aquellos versado en el campo técnico de la presente invención que, al reducir la cantidad de depurador de formaldehído (en este caso, meglumina), la probabilidad de que el formaldehído sea capturado y no degrade el principio activo dentro de la composición también se reduce. Por lo tanto, resulta **inesperado** que una cantidad reducida de meglumina dentro de las tabletas ahora reclamadas mejore la estabilidad de la misma*” -Resaltado y subrayado dentro del texto-.

Del estado de la técnica citado.**Documento D1.**

La sociedad recurrente argumenta que “(...) se dirige principalmente a compuestos con actividad farmacológica contra el cáncer, entre los cuales se encuentra N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina, y menciona de manera general composiciones farmacéuticas para dichos compuestos, sin presentar ningún ensayo que demuestre el desarrollo de alguna composición o problemas asociados a las mismas (...) es claro cómo este documento no menciona el problema técnico abordado por la presente solicitud, que es la inestabilidad de este principio activo en presencia de formaldehído dentro de una composición farmacéutica, así como tampoco que se emplea un depurador de formaldehído, y mucho menos que éste sea meglumina.

Así las cosas, y en ausencia de alguna indicación en el documento D1 de posibles problemas de estabilidad para un N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina, tampoco es de esperar que este documento sugiera en absoluto la necesidad de abordar esto, y mucho menos cómo abordarlo.

En un intento de vincular la divulgación de D1 con el problema técnico resuelto por la presente solicitud, la Resolución aquí impugnada establece que

(...)

Sin embargo, la mera mención de un agente estabilizante dentro de una amplia lista de posibles excipientes para una composición resulta insuficiente para concluir la existencia de un problema de estabilidad, más aún si se tiene en cuenta que el contexto en el que se menciona es una lista de excipientes de diversa naturaleza, donde no se establece obligatoriedad frente a la presencia de ninguno de estos en la composición”.

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Por lo que concluye que “(...) este documento se dirige a la divulgación de compuestos específicos, donde se incluye N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, más no a la producción de composiciones, por lo que toda divulgación al respecto es bastante general. Así las cosas, y adicional a las diferencias ya mencionadas, este documento tampoco divulga composiciones que presente una cantidad **diluida** del compuesto en cuestión, y mucho menos del depurador de formaldehído” -Resaltado y subrayado dentro del texto-.

Documento D3.

La sociedad recurrente señala “(...) este documento se refiere a sustancias farmacéuticas activas lábiles a los ácidos, en particular bencimidazoles lábiles a los ácidos.

En este sentido, este documento no hace mención alguna a N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina o a una composición que lo comprenda, y mucho menos a algún problema potencial de estabilidad de dicho principio activo. En este orden de ideas, no existe razón alguna para considerar, de manera evidente, que las enseñanzas de este documento pueden aumentar la estabilidad química de dicho principio activo de la solicitud denegada dentro de una formulación farmacéutica.

Adicional a lo anterior, es importante aclarar que la solución propuesta por D3 para los problemas de estabilidad de la composición comprenden el uso de una capa intermedia insoluble para evitar el fácil acceso de la humedad al núcleo, y el uso de un compuesto de reacción alcalina para proporcionar una capa amortiguadora entre los ácidos recubrimiento entérico y el núcleo alcalino, lo cual es evidentemente diferente a la solución propuesta por la invención, que es el uso de un depurador de formaldehído, solución que además no está dirigida a estabilizar compuestos bencimidazoles lábiles en ácido como aquellos descritos en D3.

(...) Si bien este documento es claro al divulgar un rango de concentración para el agente estabilizante, no menciona la relevancia e incidencia de la concentración del principio activo para dicho fin, menos aún que esta sea del 2% p/p, tal como ocurre en las composiciones reclamadas por el nuevo capítulo reivindicatorio. Los ejemplos de la descripción de D3 mencionan concentraciones de principio activo superiores al 10%, razón por la cual las enseñanzas de este documento se alejarían aún más de lo que pretende proteger la solicitud en cuestión” -Resaltado dentro del texto-.

Documento D4.

La sociedad recurrente manifiesta que “(...) se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y meglumina, cuya función se describe como prevención de la degradación de dicho inhibidor de la ECA.

En este sentido, es evidente que en este documento no se hace mención de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina, mucho menos de problemas de estabilidad del mismo.

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Entonces, la persona versada en la materia que busca una solución para aumentar la estabilidad química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina no estaría motivada a emplear las enseñanzas de D4 para dicho fin.

(...) no solamente este documento no menciona N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina como principio activo cuya estabilidad se desea mejorar, sino que el problema técnico que soluciona es diferente, al no dirigirse a estabilizar un principio activo vulnerable a la presencia de formaldehído" - Resaltado dentro del texto-

De la sugerencia para la combinación de las enseñanzas del estado de la técnica.

La sociedad recurrente afirma que "(...) si bien cada documento divulga alguno de los elementos esenciales de la invención, ninguno de ellos presenta sugerencia o indicación alguna del problema técnico solucionado por la presente solicitud, a saber, la estabilidad del compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina en presencia de formaldehído. Por lo tanto, y al no partir del mismo problema técnico, no resultaría obvio aplicar el uso de meglumina para solucionar el problema técnico de la invención, solo basándose en el simple hecho de que se menciona un agente estabilizante, o meglumina como compuesto que cumple un rol diferente al que desempeña en la invención, que es ser depurador de formaldehído.

(...) el examinador se basa de manera inadecuada en una mención general de un excipiente ampliamente conocido en el campo técnico de la invención (como ya se aclaró para D1) para inferir un problema técnico que, de otra forma, no es posible plantearse que existe dicho problema (...) Del mismo modo, no hay indicios suficientes en el documento D4 para combinarlo con D1 y obtener de manera obvia el objeto inventivo de la presente solicitud".

Del análisis retrospectivo.

La sociedad recurrente afirma que "el análisis realizado sobre la solicitud es un claro ejemplo del uso inadmisibles del análisis retrospectivo al momento de analizar el nivel inventivo de la solicitud (...) el estado del arte previo citado por el examinador falla en divulgar todas las características esenciales de la invención al ser una de ellas la concentración del principio activo y el depurador de formaldehído, tanto porque no se divulgan todas las características técnicas esenciales de las composiciones reclamadas, como porque no existe evidencia del problema técnico solucionado por la presente invención"

Del documento de Fujita et al.

Finalmente, la sociedad recurrente respecto a las afirmaciones sobre este documento advierte "(...) note que el artículo referido informa que los excipientes farmacéuticos pueden generar formaldehído y que la meglumina puede absorberlo. Sin embargo, este no divulga ningún experimento en el que se use meglumina en un entorno en el que esté presente una sustancia farmacológica que reaccione con formaldehído, por lo que no proporciona evidencia alguna de que la meglumina pueda preservar la estabilidad de dicho fármaco, y mucho menos que la meglumina funcione específicamente para

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

aumentar la estabilidad de N-(3,5- dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina.

Además, y al igual que los documentos ya analizados, este documento también falla en sugerir o indicar que N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il) quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina pueda tener problemas de estabilidad química, por no hablar de que estos problemas de estabilidad química pueden ser causados por el formaldehído.

(...) me permito aclarar que el concepto inventivo de la invención no se centra en proporcionar un depurador de formaldehído, sino en aumentar la estabilidad de composiciones específicas de un compuesto dado, N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. Ya ha sido reconocido por este Despacho que la divulgación de este artículo no es extrapolable a todas las composiciones, por lo que mencionar dicha divulgación en este punto resulta improcedente, pues no da indicios del problema técnico a solucionar, y mucho menos de la solución propuesta por la presente solicitud al mismo”.

Que mediante el Oficio N° 2706 notificado el 23 de febrero de 2023 se comunica a la sociedad opositora Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., que con el recurso interpuesto por la sociedad solicitante Astex Therapeutics Limited., se presentaron pruebas que controvierten la patentabilidad de la invención, sin que se manifestara al respecto.

Que, para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Trámite de la Vía Administrativa.**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.

Antecedentes administrativos.

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2017/0008862 del 30 de agosto del 2017, requerida en seis oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, mediante los Oficios N° 2504 notificado el 12 de abril de 2019, N° 770 notificado el 23 de enero de 2020, N° 10879 notificado el 01 de septiembre de 2020, N° 3281 notificado el

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

del 11 de marzo de 2021, N° 16916 notificado el 02 de noviembre de 2021 y N° 6626 notificado el 10 de mayo de 2022.

En el primer requerimiento de fondo, la Oficina objetó la claridad de las reivindicaciones 17 a 29 radicadas el 29 de enero de 2018, puesto que hacían referencia a métodos de tratamiento y el uso de la composición farmacéutica. De igual forma, elevó objeciones a las reivindicaciones de procedimiento -por no incluir una secuencia lógica de etapas ni las condiciones en las que se efectúa y al definir algunos componentes por su función-. Respecto del requisito de nivel inventivo se indicó que las composiciones de erdafinitib de las reivindicaciones 9 a 16 eran obvias a la luz de las enseñanzas en conjunto de los documentos WO2011/135376 -**D1**- y "Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets" -**D2**-. En respuesta al mencionado oficio 2504 la sociedad solicitante presentó un nuevo pliego reivindicatorio, conformado por 13 reivindicaciones bajo el N° NC2017/0008862 del 27 de agosto de 2019.

Posteriormente la Dirección de Nuevas Creaciones emitió el segundo requerimiento, en donde comunicó la falta de concisión de las reivindicaciones 1 a 6 y 13 -al no incluir una secuencia lógica de etapas ni las condiciones en las que se efectúa los procedimientos reclamados y al reivindicar materia previamente mencionada-. Además, indicó que la totalidad de materia reclamada era obvia respecto del documento **D2**. En atención al mencionado oficio 770 la solicitante presentó una modificación al capítulo reivindicatorio el 23 de junio de 2020, bajo el número NC2017/0008862.

Se emitió un tercer requerimiento de fondo, en donde se indicó que el título de la solicitud no se relacionaba con el objeto de esta, y que las reivindicaciones no eran claras, concisas y no estaban sustentadas en la descripción. Adicional a ello, se señaló que las reivindicaciones 1 a 10 eran obvias a la luz de las enseñanzas en conjunto del documento **D1** y US2009208575 -**D3**-. En respuesta al citado oficio 10879, la solicitante mediante escrito radicado bajo N° NC2017/0008862 del 12 de enero de 2021, presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 22 reclamaciones.

A continuación, el 11 de marzo de 2021 se notificó un cuarto requerimiento, y se indicó que la materia reclamada no era clara ni concisa -al incluir expresiones no limitativas como "un portador farmacéuticamente aceptable" y "uno o más"- . Adicional a ello, se reiteró la objeción por nivel inventivo para la totalidad de la materia reclamada respecto de las enseñanzas en conjunto de los documentos **D1** y **D3**.

Posterior a ello, el 11 de junio de 2021 se emitió la Resolución N° 35879 denegando la patente por no respuesta la solicitud, frente a esta decisión se interpuso recurso de reposición, el cual fue resuelto a su favor mediante la Resolución N° 52192 del 18 de agosto de 2021, ordenando continuar con el trámite de la solicitud.

A continuación, se expide el quinto requerimiento de fondo, en donde se comunicó exclusivamente una objeción por nivel inventivo respecto de los documentos **D1** y **D3**, lo anterior, para el pliego reivindicatorio propuesto el 24 de agosto de 2021-. En respuesta al oficio 16916 se presentó un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 12 cláusulas, bajo el radicado número NC2017/0008862 del 09 de marzo de 2022.

Finalmente, la Dirección de Nuevas Creaciones a través del sexto requerimiento comunicó una objeción por nivel inventivo para la totalidad del pliego reivindicatorio frente a las enseñanzas en conjunto de las parejas documentales **D1-D3**, y **D1-D4** y la

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

solicitante respondió al oficio 6626 sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Sin embargo, la Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, al considerar que la materia no cumplió con los requisitos de nivel inventivo respecto de las parejas documentales **D1** y **D3**, y **D1** y **D4**.

Normativa aplicable.

El artículo 45 de la Decisión 486 de 2000 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

*Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.
(...).*

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.”

Modificaciones presentadas.

El artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 establece que:

“El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”.

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente: *“La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial”.*

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta junto con el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2022/0017897 del 09 de diciembre de 2022, con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia reclamada. Sobre este particular la Oficina considera que la solicitante limitó el alcance de su reclamación a su mínima expresión, al

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

especificar que las formas farmacéuticas reclamadas corresponden a los 3 ejemplos presentados en el capítulo descriptivo de la solicitud, así:

1. Una tableta que comprende

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina	3 mg
Meglumina	1,5 mg
Manitol	de 20 % a 95 % p/p
Celulosa microcristalina	de 20 % a 95 % p/p
Croscarmelosa de sodio	de 2,5 a 5 % p/p
Estearato de magnesio	de 0,5 a 1,5% p/p
Peso total de la tableta	150 mg

2. Una tableta que comprende

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina	4 mg
Meglumina	2 mg
Manitol	de 20 % a 95 % p/p
Celulosa microcristalina	de 20 % a 95 % p/p
Croscarmelosa de sodio	de 2,5 a 5 % p/p
Estearato de magnesio	de 0,5 a 1,5% p/p
Peso total de la tableta	200 mg

3. Una tableta que comprende

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina	5 mg
Meglumina	2,5 mg
Manitol	de 20 % a 95 % p/p
Celulosa microcristalina	de 20 % a 95 % p/p
Croscarmelosa de sodio	de 2,5 a 5 % p/p
Estearato de magnesio	de 0,5 a 1,5% p/p
Peso total de la tableta	250 mg

Por lo anterior, se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, en la medida en que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Adicionalmente se acompaña el pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias (N° de factura 763995 del 09 de diciembre de 2022).

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo.

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, 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 se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo, divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada, y por lo tanto, presenta características técnicas similares, es decir, no cumple con lo establecido en el mencionado artículo.



Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

De acuerdo con lo anterior, las diferencias ciertas entre la materia ahora reclamada y la divulgada en el documento D1, consisten en la presencia en la tableta de meglumina, manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio, es decir, la totalidad de los excipientes de la formulación definidos para la tableta reclamada y la proporción del principio activo erdafitinib.

Efecto técnico asociado a la diferencia.

Asimismo, el efecto de la adición de meglumina en las composiciones sólidas de erdafitinib consiste en disminuir la producción del 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 en las pruebas de estrés con formaldehído.

Problema técnico objetivo.

El problema técnico objetivo preciso de la solicitud consiste en: ¿Cómo disminuir la producción 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 en las composiciones sólidas de erdafitinib?

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica.***Sugerencia para la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D3.***

Ahora bien, dado que el documento **D3** revela inhibidores de la bomba de protones inestables en ácido, derivados de bencimidazol que incluyen: lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, omeprazol y esomeprazol y que además revela que los estabilizantes orgánicos del núcleo para esta invención incluyen meglumina, trometamina o mezclas de los mismas, en una cantidad que varía entre el 1 a 10%, pero que no hace referencia a compuestos estructuralmente relacionados con erdafitinib y que es silenciosa respecto a la utilidad de estos dos buffers o sus combinaciones para **evitar las reacciones de adición electrofílica empleando formaldehído como carbonilo electrofílico**, requerida para la generación del producto de degradación (formación de un derivado de benzodiazepina), esta instancia encuentra que no existe sugerencia o motivación razonable para la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1 y D3** para llegar resolver el problema técnico de la solicitud de la manera en la que lo efectuó el solicitante.

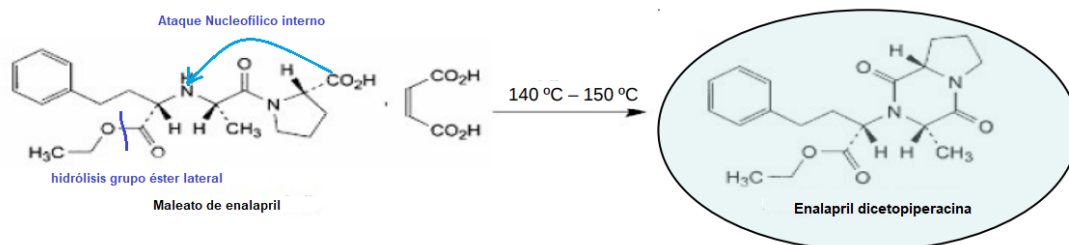
Sugerencia para la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D4.

Por otra parte, el documento **D4** revela composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ECA), que incluyen **enalapril**, delapril, lisinopril, moxipril, perindopril, ramipril, trandolapril y meglumina con hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o celulosa o almidón pregelatinizado, igualmente indica que estos compuestos son generalmente muy difíciles de formular en formas de dosificación, ya que la mayoría de ellos en contacto con algunos de los excipientes farmacéuticos de uso común experimentan una degradación acelerada debido a:

- i. ciclación mediante ataque **nucleofílico interno** para formar **dicetopiperazinas** sustituidas, como se observan en la siguiente figura, así:

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862



Adaptada del documento: "Preparación de Sustancias de Referencia para Laboratorios de Producción Pública de Medicamentos"¹

- ii. hidrólisis del grupo éster de la cadena lateral, y
- iii. oxidación para formar productos que a menudo tienen una coloración no deseada (Párr. [0003])

Por lo que, de acuerdo con la anterioridad, la utilización meglumina resulta adecuada para evitar este tipo de dificultades. Sin embargo, dado que el antecedente no hace referencia a compuestos estructuralmente relacionados con erdafinitib y además es silenciosa respecto a la utilidad de la meglumina, **para evitar las reacciones de adición electrofílica empleando formaldehído como carbonilo electrofílico**, requerida para la generación del producto de degradación (formación de un derivado de benzodiazepina), esta instancia encuentra que no existe sugerencia o motivación razonable para la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1 y D4** para llegar resolver el problema técnico de la solicitud de la manera en la que lo efectuó el solicitante.

De la motivación del acto administrativo.

Sobre este particular se advierte que, en el cuerpo del acto administrativo impugnado se incluyen los siguientes apartes relacionados con el documento **D2** que son contradictorios entre sí, pero que además son determinantes para valorar el nivel inventivo de la solicitud, así:

*"En relación con el documento Fujita et al (nombrado como "MEGUMI" por el opositor y por el solicitante), esta Oficina considera que efectivamente este arte previo hace referencia a que existe el problema de que el formaldehído se genera debido a la degradación de algunos excipientes empleados comúnmente en el desarrollo de composiciones farmacéuticas orales, particularmente si estos excipientes son derivados de sacáridos y de polímeros de celulosa, así como la generación de formaldehído es un potencial agente degradador de compuestos farmacéuticamente activos en este tipo de composiciones. A raíz de esta necesidad, este arte previo hace un estudio sobre la incidencia de diferentes agentes reductores de formaldehído, particularmente de meglumina. **No obstante, esta enseñanza del arte previo se considera general y no es posible extrapolarla a una composición farmacéutica en particular**"* (Párr. 4 de la página 5 de la resolución 74052).

Y más adelante respecto al mismo documento se indica que *"Adicionalmente, esta Oficina se permite traer a colación lo manifestado en el documento Fujita et al (citado en la oposición presentada a esta solicitud como "Megumi et al", y plenamente conocido por el*

¹ <https://www.unl.edu.ar/iberoextension/dvd/archivos/ponencias/mesa1/preparacion-de-sustancias-de.pdf>

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

solicitante), en donde este documento refiere que el formaldehído (un agente potencial que degrada fármacos en composiciones) se presenta como producto de degradación de excipientes sacáridos y de excipientes derivados de celulosa, en donde la adición de una amina primaria o secundaria (como meglumina) es la solución para disminuir el formaldehído presente en dichos excipientes. **El propósito de citar los conceptos de Fujita et al es recalcar que el concepto inventivo propuesto en la solicitud es completamente conocido en el arte previo. Por lo tanto, en razón a lo relacionado por los documentos D1, D3 y D4, así como la existencia previa del concepto inventivo expuesto en Fujita et al, se considera que la presente invención propuesta carece de nivel inventivo**” (Párr. 6 de la página 14 de la resolución 74052).

Así las cosas, esta Superintendencia encuentra que efectivamente el concepto inventivo propuesto en la solicitud es completamente conocido en el arte previo, pero considera que las enseñanzas del documento D2 revisten especial relevancia para anticipar el efecto técnico descrito en la solicitud, puesto que a partir del antecedente una persona normalmente versada en la materia (Químico farmacéutico) estaría plenamente orientada a incluir meglumina como agente para absorber el formaldehído generado durante el almacenamiento de tabletas que contenga uno o más excipientes generadores de formaldehído como: lactosa, d-manitol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad, estearato de magnesio, sílice pirógena hidrofílica, y de esta manera evitar la degradación del principio activo a través de una reacción tipo Mannich, empleando el formaldehído generado como carbonilo electrofílico y el principio activo como la base de Schiff para esta reacción.

Del análisis de la oposición.

Si bien esta instancia comparte el análisis presentado en la resolución impugnada respecto al estado de la técnica citado por el opositor, se aparta de la conclusión sobre el documento *Fujita et al*, puesto que es **estado de la técnica relevante y pertenece al campo técnico particular de la solicitud en estudio, aunque no mencione el principio activo** puesto que: a.) como se menciona en la misma resolución “*existe el problema de que el formaldehído se genera debido a la degradación de algunos excipientes empleados comúnmente en el desarrollo de composiciones farmacéuticas orales, particularmente si estos excipientes son derivados de sacáridos y de polímeros de celulosa, así como la generación de formaldehído es un potencial agente degradador de compuestos farmacéuticamente activos en este tipo de composiciones. A raíz de esta necesidad, este arte previo hace un estudio sobre la incidencia de diferentes agentes reductores de formaldehído, particularmente de meglumina*” y b.) la mayoría de los excipientes que conforman el vehículo farmacéutico propuesto en la solicitud, son valorados en el documento como generados de formaldehído.

En este orden de ideas, esta instancia considera que el documento presentado por la sociedad opositora sí afecta la patentabilidad de la materia ahora reclamada y en consecuencia declarar infundada la oposición presentada por Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S no es técnicamente posible.

Por lo tanto, resulta procedente revocar la resolución impugnada y devolver el trámite a la Dirección de Nuevas Creaciones de esta Superintendencia, con el propósito de que se realice un nuevo estudio de patentabilidad en el cual se tenga en cuenta el nuevo alcance de la materia reclamada y se valore de manera precisa el estado de la técnica presentado por la sociedad opositora.

Resolución N° 30002

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Revocar la Resolución N° 74052 del 24 de octubre de 2022, por medio de la cual se denegó patente de invención a la creación denominada: “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”, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Remitir el trámite a la Dirección de Nuevas Creaciones de esta Superintendencia, con el propósito de que se realice un nuevo estudio de patentabilidad en el cual se tenga en cuenta el nuevo alcance de la materia reclamada y se valore de manera precisa el estado de la técnica presentado por la sociedad opositora.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad solicitante Astex Therapeutics Limited., y a la sociedad opositora Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 31 de mayo de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.05.31
17:02:11 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.