

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13482 de 7 de agosto de 2023

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.
PRIORIDAD: 15154554.8 EP 10 de febrero de 2015
15188982.1 EP 08 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de evitar, posponer, ralentizar o disminuir la transformación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N’-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una 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, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, un depurador de formaldehído y un portador farmacéuticamente aceptable.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 09 de diciembre de 2022 radicado bajo el N° NC2022/0017897.

3. 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”	03 de noviembre de 2011

Oficio N° 13482 de 7 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

D2	MEGUMI, F. et al. Pharmaceutical Society of Japan, 2009, 57 (10).	"Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets"	02 de diciembre de 2009
----	---	---	-------------------------

D1¹ divulga una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) como se define, es uno de los siguientes compuestos: N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (Pág. 62, líneas 1 y 2 compuesto 4) que inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina cinasas, y por lo tanto los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedad o afecciones mediadas por esas tirosina cinasas, en particular FGFR (Pág. 144).

D2² divulga una composición de solución que contiene AJ-9677, formaldehído y meglumina, donde la meglumina reduce los niveles de formaldehído, evitando la degradación del compuesto. Este efecto se debió a que la meglumina absorbió formaldehído de alrededor del fármaco infiriendo que la meglumina se puede usar con muchos otros fármacos degradado por el formaldehído. (pág. 195 - 200).

4. 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.

4.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, las reivindicaciones independientes 1, 2 y 3 (NC2022/0017897 del 09 de diciembre de 2022) refieren a: “Una tableta que comprende: N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, meglumina, manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio”(…). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una tableta que comprende:	Una tableta que comprende (Pág. 171, línea 10):	Una tableta que comprende: (Página 196, Párrafo 2.2)
N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (3 mg Reivindicación 1) (4 mg Reivindicación 2) (5 mg Reivindicación 3)	N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (0,5 – 500 mg) (Página 62, compuesto 4, Pág. 171, línea 33)	AJ-9677 (ácido [3-[(2R)-[(2R)-(3-Clorofenil)-2-hidroxietil] amino] proryl]-1H-indol-7-iloxi] acético) (Página 195, Párrafo 1, Página 196, Párrafo 2.2)
Meglumina (1,5 mg Reivindicación 1) (2 mg Reivindicación 2) (2,5 mg Reivindicación 3)	-----	Divulga el efecto de la meglumina como depurador de formaldehído en la tableta (Todo el documento)
Manitol (de 20% a 95% p/p)	-----	Manitol (70.9, 70.4 o 69.9 mg) (Página 196, Párrafo 2.2)

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20111103&CC=WO&NR=2011135376A1&KC=A1
²MEGUMI, F. et al. “Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets”, Pharmaceutical Society of Japan, 2009, 57 (10). Pág. 195 - 200.



Oficio N° 13482 de 7 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

Celulosa microcristalina (de 20% a 95% p/p)	-----	Celulosa microcristalina (15 mg) (Página 196, Párrafo 2.2)
Croscarmelosa de sodio (de 2,5 a 5% p/p)	-----	-----
Estearato de magnesio (de 0,5 a 1,5%)	-----	Estearato de magnesio (1mg) (Página 196, Párrafo 2.2)
Peso total de la tableta (150 mg, 200 mg y 250 mg)	-----	Peso total de la tableta (100 mg) (Página 196, Párrafo 2.2)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1, 2 y 3 porque divulga una tableta que comprende un compuesto de formula I, correspondiente a N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (Pág. 62, compuesto 4) que inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina cinasas, y por lo tanto los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedad o afecciones mediadas por esas tirosina cinasas, en particular FGFR (Pág. 144).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1, 2 y 3 y la composición divulgada de D1 consiste en la presencia de meglumina y de los excipientes manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

El efecto de incluir meglumina en la composición es que preserva la estabilidad del fármaco disminuyendo los niveles de formaldehído asociados a los excipientes utilizados en el desarrollo de la composición. Los agentes manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio actúan como excipientes en la formulación de la tableta reclamada.

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

Sin embargo, el incluir meglumina para obtener una tableta más estable químicamente, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a una tableta que contiene AJ-9677 y meglumina, donde la meglumina reduce los niveles de formaldehído, evitando la degradación del compuesto. D2 divulga igualmente la presencia de manitol, celulosa microcristalina y estearato de magnesio como excipientes para la formulación de la tableta (Pág. 195 - 200).

El empleo de croscarmelosa de sodio como excipiente, particularmente como agente desintegrante en la formulación de tabletas en concentraciones entre 0,5 a 5,0 %, ya es conocido en el estado de la técnica.³

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un depurador de formaldehído como la meglumina divulgada en D2, en la composición de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina divulgada en el documento D1 con el fin de preservar la estabilidad del activo dada la conocida contaminación por formaldehído asociada a los excipientes utilizados, así como utilizar los excipientes manitol, estearato de magnesio y celulosa microcristalina ya conocidos en D2 y croscarmelosa de sodio que hace parte del conocimiento general de la técnica⁴ para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1, 2 y 3. Por lo cual se consideran obvias.

3 Rowe R. C (2009) Handbook of Pharmaceutical excipients. Págs. 206 y 207

4 Ibidem 3

Oficio N° 13482 de 7 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

5. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011135376	1 a 3	Nivel inventivo
D2	MEGUMI, F. et al. Pharmaceutical Society of Japan, 2009, 57 (10).	1 a 3	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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 13482 de 7 de agosto de 2023

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			
10/02/2015				x					
Solicitante									
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 3					
Palabras clave utilizadas				ERDAFITINIB N-(3,5-DIMETHOXYPHENYL)-N'-(1-METHYLETHYL)-N-[3-(1-METHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)QUINOXALIN-6-YL]ETHANE-1,2-DIAMINE					
				MEGLUMINE					
				FORMALDEHYDE SCAVENGER					
				TABLET					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				MANNITOL, CELLULOSE MICROCRYSTALLINE, CROSCARMELOSE SODIUM, MAGNESIUM STEARATE					
				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	09/06/2011	-	-				A	
	15021296	04/02/2015	-	-				A	
ISA/EPO	Study to Assess the Relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Tablet Versus JNJ-42756493 Capsule in Healthy Participants (1)	02/12/2014	-	-				A	
	Megumi F, et al. "Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine"(2)	28/07/2009	Pág. 196	1 - 3				Y	



Oficio N° 13482 de 7 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

	Matsuda Y, et al. “Fibroblast Growth Factor Receptor-2 Il1c as a Novel Molecular Target in Colorectal Cancer”(3)	11/12/2013	-	-	A
	Benedito C, et al. “Emerging therapeutic targets in bladder cancer”(4)	24/11/2014	-	-	A
GOOGLE PATENTS	WO2011135376	03/11/2011	Pág. 62, compuesto 4; Página 171, línea 10	1 - 3	Y
(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.		1) Study to Assess the Relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Tablet Versus JNJ-42756493 Capsule in Healthy Participants			
		2) Megumi F, et al. (2009) “Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine”. Chemical and Pharmaceutical Bulletin Pharmaceutical Society of Japan 57 (1) Págs. 195 a 200			
		3) Matsuda Y, et al (2013). “Fibroblast Growth Factor Receptor-2 Il1c as a Novel Molecular Target in Colorectal Cancer” Current Colorectal Cancer Reports. 10 (1) Págs. 20 a 26			
		4) Benedito C, et al (2014). “Emerging therapeutic targets in bladder cancer” Cancer treatment reviews 41 (2) Págs. 170 - 178			
(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: (01/08/2023)					

