

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5794 de 22 de marzo de 2024

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 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° 5794 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

D2	FUJITA M. et al. International Journal of Pharmaceutics 386 (1-2)	“Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets”	15 de febrero de 2010
----	---	---	-----------------------

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)	-----	Divulga el efecto de la meglumina como depurador de

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
²Fujita M. et al. “Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets”, International Journal of Pharmaceutics. 386 (1-2) 15 de febrero de 2010, Pages 195-200

Oficio N° 5794 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

(2,5 mg Reivindicación 3)		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)
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 fórmula 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).

Oficio N° 5794 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

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.

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	FUJITA. M et al. International Journal of Pharmaceutics 386 (1-2)	1 a 3	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que *“En este sentido, el problema técnico objetivo abordado es la necesidad de resolver la sensibilidad a la degradación que presenta el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina cuando se incorpora en una tableta, tal que se pueda proporcionar una formulación que comprenda dicho compuesto. Hasta el momento del desarrollo de la presente invención, la causa de la inestabilidad de dicho compuesto era desconocida. Fueron los presentes inventores quienes identificaron la raíz de dicho problema, al encontrar que dicha degradación ocurría debido a la presencia de formaldehído. De esta manera, los inventores propusieron una solución a dicho problema al incluir un depurador de formaldehído, particularmente meglumina, en la tableta, con la particularidad de que la meglumina se encuentra en bajas cantidades. Específicamente, la proporción entre el compuesto activo y la meglumina es de 1:0.5”*

Esta oficina responde que el documento D2 sí divulga el hecho que los compuestos tipo amina presentan degradación en presencia del formaldehído y también divulga el hecho que la adición de meglumina disminuye dicha degradación en los compuestos tipo amina (Resumen, Pág. 200).

El solicitante indica que *“En cuanto a los documentos citados por el examinador, él señala que la información bibliográfica de D2 es MEGUMI, 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. Sin embargo, al buscar dicho documento, tal*

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

4 Ibidem 3

Oficio N° 5794 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

referencia con esa información no puede ser encontrada en ninguna base de datos. Asimismo, al verificar el informe de búsqueda presente en el oficio pendiente, la referencia proporcionada es 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, que es distinta a la información bibliográfica inicialmente proporcionada, toda vez que el título del documento y la revista en la que fue publicado no coincide. Por lo tanto, no es claro a qué documento realmente se refiere el examinador al hacer su análisis de nivel inventivo, toda vez que ninguna de las referencias proporcionadas puede ser encontradas en las diferentes bases de datos. Al revisar el trámite de la presente solicitud, se encuentra que se han citado dos documentos del mismo autor Megumi, a saber: • Megumi F. et al. "Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets", International Journal of Pharmaceutics 386 (2010) 195–200; y • Megumi F. et al. "Generation of Formaldehyde by Pharmaceutical Excipients and Its Absorption by Meglumine". Chemical Pharmaceutical Bulletin 57(10), (2009), 1096-1099. Como se puede ver, ninguno de los documentos de Megumi que han sido referenciado a lo largo del trámite coincide completamente con las referencias señaladas por el examinador en su concepto técnico. Esto se debe a que ninguno de ellos fue publicado en la revista de la Pharmaceutical Society of Japan. El documento "Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets", referenciado dentro del cuerpo del concepto técnico, fue publicado en el International Journal of Pharmaceutics, y "Generation of Formaldehyde by Pharmaceutical Excipients and Its Absorption by Meglumine", mencionado en el reporte de búsqueda del examinador, fue publicado en las páginas 1096-1099."

Esta Oficina responde que el documento empleado en el examen de patentabilidad de la presente solicitud y referenciado como D2 corresponde al documento "Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets" publicado en el journal "International Journal of Pharmaceutics" el 15 de febrero de 2010 correspondiente al documento sobre el cual el solicitante presenta sus argumentos de respuesta.

Ahora bien, el documento "Generation of Formaldehyde by Pharmaceutical Excipients and Its Absorption by Meglumine" citado por el opositor y correspondiente al documento sobre el cual se dictaminó necesaria su evaluación en la resolución del recurso de reposición, sí fue evaluado, encontrándose que este documento es cercano a la materia reclamada, al divulgar el hecho que los compuestos tipo amina presentan degradación en presencia del formaldehído y también divulga el hecho que la adición de meglumina disminuye dicha degradación en los compuestos tipo amina; Sin embargo esta Oficina utiliza como documento complementario el documento "Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets" al considerar que este documento anticipa en mayor medida la materia reclamada al divulgar composiciones específicas que comprenden compuestos tipo amina.

El solicitante agrega que "El documento D1 se divulga el compuesto N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)- N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, y una tableta que lo comprende. Sin embargo, dicho documento es completamente silencioso en cuanto a potenciales problemas de estabilidad que pueda presentar dicho compuesto, mucho menos enseña que este sea inestable en presencia de formaldehído. Por lo tanto, D1 dicho documento no ofrece enseñanza alguna en

Oficio N° 5794 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

cuanto a la inestabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, sus posibles causas, y ciertamente no sugiere ninguna solución al respecto. En consecuencia, a partir de la divulgación de D1, la persona versada en la materia no habría tenido ninguna indicación o motivación en lo absoluto que le llevara a resolver el problema de estabilidad abordado por la presente solicitud. De ello se sigue que no habría existido motivación alguna acerca de que la inclusión de un depurador de formaldehído resolvería dicho problema, por lo que no hay ningún aliciente para pensar que la meglumina proporcionaría una solución a dicha falta de estabilidad. En vista de lo anterior, D1 carece de enseñanzas acerca de la inestabilidad de N-(3,5- dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2- diamina cuando se encuentra en una composición, la causa de dicha falta de estabilidad, y cómo mejorar la estabilidad de dicho compuesto. Ante dichas falencias, el examinador considera que D2 ofrece las enseñanzas necesarias para suplirlas y anticipar completamente la invención” y que “Por su parte, el documento D2 se refiere a una tableta de AJ-9677, y a la capacidad de la meglumina para disminuir la degradación de dicho compuesto cuando está en presencia formaldehído. Para lograr dicho resultado, D2 requiere cantidades de meglumina entre 5 y 10 veces mayores en comparación al principio activo allí utilizado, y señala que la disminución de los productos de degradación de AJ-9677 es lograda al aumentar la concentración de meglumina en la tableta. Sin embargo, D2 se refiere únicamente a la estabilidad de AJ-9677, y es completamente transparente en cuanto a la estabilidad de otras aminas, por lo que carece de enseñanzas acerca de los problemas de estabilidad de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1- metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, y la causa de estos. En este mismo sentido, dicho documento también es silencioso en cuanto a formas de resolver dicho problema, mucho menos sugiere la posibilidad de que también se pueda resolver mediante la adición de un depurador de formaldehído. Así, basándose en las divulgaciones de D2, la persona versada no habría encontrado ninguna indicación en lo absoluto que le sugiriera que, al igual que AJ-9677, N-(3,5- dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2- diamina se degradaría por la misma causa. En este sentido, nada en D2 enseña que la meglumina podría ser una solución a los problemas de estabilidad del compuesto de la presente invención. Adicionalmente, el examinador señala que el efecto logrado en D2 se debe 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” (énfasis añadido). Sin embargo, dicha declaración carece de sustento, pues no hay ninguna indicación en D2 de que los hallazgos descubiertos para AJ-9677 sean aplicables a cualquier otro compuesto activo.”

Esta Oficina responde que si bien es cierto en la composición reclamada en D2, se utilizan cantidades entre 5 y 10 veces mayores en comparación al principio activo utilizado, en el documento D2 no se encuentra información que permita deducir que proporciones inferiores de meglumina no pudieran presentar un efecto similar en cuanto a disminuir la degradación producida por formaldehído en los compuestos tipo amina. Adicionalmente esta oficina responde que la persona versada en la materia que conoce la composición de D1 y conoce a través de D2 el efecto de la meglumina en la estabilidad de los compuestos tipo amina, habría llegado de manera obvia a la preparación de la composición de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-

Oficio N° 5794 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2017/0008862

il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, agregando meglumina, esperando obtener una composición más estable.

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

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

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 5794 de 22 de marzo de 2024

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, CROSCARMELLOSE 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		
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		
	Fujita. M et al Generation of Formaldehyde by Pharmaceutical Excipients and Its Absorption by Meglumine (2)	28/07/2009	-	-			A		



Oficio N° 5794 de 22 de marzo de 2024

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
	Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets (5)	15/02/2010	Págs. 195 a 200	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) Fujita. M, et al (2009) Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine". Chemical and Pharmaceutical Bulletin 57 (10) Págs. 1096-1099.			
		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			
		5) Fujita M. et al. (2010) "Stabilization by meglumine of an amine compound degraded by formaldehyde in tablets", International Journal of Pharmaceutics. 386 (1-2) , Págs 195-200			
(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: (20/03/2024)					

