

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98729

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-020409

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 8157 del 27 de febrero de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “L – ASPARAGINASA TRATADA CON PEG”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 10 de abril de 2015, con el No. 12-020409-00017-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad ALIZE PHARMA II, por intermedio de apoderado, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones. Al respecto, la recurrente resalta que con el objetivo de mejorar la claridad de la materia reclamada, la nueva reivindicación 1 *“reclama que el conjugado tiene al menos 70% en la actividad in vitro frente a L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi no conjugada”*.

Por otro lado, la recurrente señala que este Despacho *“desestimó la característica técnica relacionada con una actividad in vivo 50 veces más potente que la actividad de la L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi no conjugada (...)”*. Indica, además, que el documento D1 *“da a conocer una retención a lo sumo 57% en la actividad in vitro para el conjugado pegilado en comparación con le conjugado L-asparaginasa no pegilado muy inferior en comparación con los valores de la invención reivindicada”*. Agrega que por ello, el conjugado de la presente solicitud es completamente diferente al conocido en el documento D1, debido a las distintas actividades *in vivo* e *in vitro*.

Adicionalmente, la recurrente afirma que, contrario a lo afirmado por este Despacho, *“(...) las vidas medias de los conjugados, ya sea con PEG de 2000Da o PEG de 5000Da, son más largas en comparación con la vida media de Oncaspar®”*. Agrega que los resultados del conjugado del documento D1 son muy inferiores en comparación con los proporcionados por el conjugado de la presente solicitud y que dicho documento no da a conocer los efectos descritos, y que al no explicar de forma técnica la razón por la cual una persona versada en la materia llegaría a la materia reclamada a partir del documento D1, es decir, el análisis hecho por este Despacho fue un análisis en retrospectiva.

Por otra parte, la recurrente señala que existe por lo menos una brecha de 15 años entre

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98729

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-020409

el uso de la L-asparaginasa de *E. chrysanthemi* descrito en el documento D3 y la conjugación de esta con PEG para uso clínico. Agrega que *“tal significativo lapso de tiempo indica que no es obvio para la persona medianamente versada en la materia hacer una L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi pegilada”*. Además, la recurrente se soporta en la publicación de Fishburn, para afirmar que debido a que la pegilación puede conducir a pérdida de potencia, se requiere que la persona medianamente versada en la materia *“adopte un enfoque cauteloso en el desarrollo de la L-asparaginasa pegilada, lo que demuestra las cualidades superiores e inesperadas de la presente invención”*.

Seguidamente, la recurrente sostiene que los documentos D1 y D3 *“no llevarían a la persona medianamente versada en la materia hacia la conjugación de la Erwinia chrysanthemi con PEG para producir un conjugado de L-asparaginasa que tiene al menos 70% de la actividad in vitro y al menos 50 veces más actividad in vivo (...)”*. Por otro lado, la recurrente indica que en la descripción se demuestra que el tamaño de PEG a 10000Da no aumentó la actividad in vivo en comparación con el PEG de 5000Da, lo cual debería considerarse un efecto inesperado. Agrega que ninguno de los documentos citados por este Despacho describe que el tamaño de PEG es crítico.

Adicionalmente, la recurrente presenta una declaración de uno de los inventores, que detalla los efectos inesperados y sorprendentes para la farmacocinética y las propiedades inmunológicas de la L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* pegilada. En dicho documento se reitera que *“(...) la expectativa original fue que la L-asparaginasa de E. coli pegilada tendría una vida media más larga en comparación con L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi que está pegilada de manera similar. Los resultados experimentales, sin embargo, fueron distintos a las expectativas originales porque la L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi conjugada con FEG 5000Da tiene una vida media superior que la L-asparaginasa de E. coli pegilada con PEG 5000Da (...). Se encontró que el conjugado de L-asparaginasa retiene al menos 78% de la actividad aminohidrolasa in vitro (...). Los experimentos mostraron que la L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi conjugada con PEG 5000Da tienen una actividad enzimática residual in vivo más prolongada en comparación con los conjugados con PEG 2000Da y 10000Da (...). Mientras que Erwinase® falló esencialmente en afectar los niveles de L-glutamina en plasma, todas las L-arparaginasas pegiladas de Erwinia chrysanthemi redujeron significativamente los niveles en plasma de L-glutamina con todas las concentraciones ensayadas. En particular el tratamiento con 125 o 250 U/kg de L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi conjugada con 2000 Da o 5000 Da disminuyó a cero los niveles de plasma de L-glutamato después de 6 horas u los mantuvo cerca de cero durante los periodos de prueba (...)”*.

Por último, la recurrente concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería que el conjugado reclamado no es predecible del arte previo citado y por ello, reviste nivel inventivo.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98729

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-020409

En primer lugar, se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por la recurrente, puesto que no amplía la materia inicialmente divulgada y además se pagó la tasa respectiva.

Por otra parte, este Despacho se permite reiterar que la expresión “(...) *donde dicho conjugado tiene una actividad L-asparaginasa in vitro de al menos 70% de la actividad L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi cuando no está conjugada con PEG y una actividad de agotamiento de L-asparagina in vivo que es al menos 50 veces más potente que la L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi cuando no está conjugada con PEG*” corresponde a un resultado a alcanzar y no a una característica técnica esencial de la invención, por lo que se entiende que el conjugado reclamado está caracterizado únicamente por comprender una L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* de secuencia SEQ ID NO: 1 y PEG de 2000Da o 5000Da. Por lo tanto, contrario a lo argumentado por la recurrente, este Despacho no está desestimando alguna característica del objeto reivindicado que permita diferenciarlo del divulgado en el estado de la técnica.

Respecto al efecto técnico asociado al PEG, la memoria descriptiva de la presente solicitud divulga que muchos biofármacos tratados con PEG muestran una actividad reducida en comparación con un biofármaco no conjugado (Párr. [0013]). Ahora bien Fishburn 2008 (anexo 3 presentado por la recurrente junto con el Recurso), presenta una revisión de aquellos casos que conducen a una pérdida de potencia y se resaltan aquellos casos que han sido exitosos, como las enzimas terapéuticas PEGiladas, donde la reducción de la inmunogenicidad representa el principal mecanismo por medio del cual el PEG logra prolongar la vida media. Adicionalmente, en dicho documento se describe en detalle el beneficio de la PEGilación de la L-asparaginasa el cual fue reconocido para Oncaspar® por la FDA en 1994 y en 2006 puesto que junto con la inmunogenicidad reducida mejora los perfiles farmacocinéticos del fármaco (Pág. 4178, col. izquierda, segundo párrafo). En ese mismo documento se afirma que los beneficios de la conjugación con PEG son generalmente similares dentro de la misma clase resultando en similares efectos en los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos así como afirma que “*por ejemplo, las enzimas terapéuticas sufren relativamente poca pérdida de actividad tras la PEGilación, mientras que hormonas y citoquinas (...) muestran pérdida significativa de la afinidad de unión tras la PEGilación*” (Pág. 4176 col. derecha bajo el subtítulo “*Different clases of drugs benefit from pegilation*”). Por lo tanto, contrario a lo afirmado por la recurrente, una persona mediamente versada en la materia tendría mucha expectativa de éxito al conjuguar la L-asparaginasa de *E. chrysanthemi* con PEG, no solo a partir de lo que enseña Fishburn (2008), sino a partir de lo divulgado en el documento D1 sobre la efectividad de *Erwinia carotovora* con PEG, sin tener que adoptar un enfoque cauteloso en su desarrollo que justifique alguna cualidad inesperada.

El documento D1, al igual que la presente solicitud, divulga la conjugación de una L-asparaginasa de *Erwinia sp.* con PEG 5000Da para su uso quimioterapéutico en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (Pag. 230). La diferencia entre la divulgación del documento D1 y la presente solicitud radica en la selección de una L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* en lugar de *Erwinia caratovora*. La solicitante, en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98729

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-020409

las tablas 3 y 4 de la descripción, presenta la comparación de los efectos conseguidos para la L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi*, conocida como Erwinase® y para la L-asparaginasa de *E. coli* pegilada, conocida como Oncaspar®, donde se evidencia una vida media mayor para el conjugado reclamado en la presente solicitud. Sin embargo, dicho efecto no se considera inesperado o sorprendente, debido a las propiedades conocidas de la conjugación con PEG en el incremento de la vida media de un fármaco, por lo que para una persona del campo técnico era esperado que la vida media de la L-asparaginasa de *E. chrysanthemi* pegilada fuera mayor que la no conjugada. En se orden de ideas, para una persona medianamente versada en la materia, interesada en proporcionar una L-asparaginasa PEGilada que tuviera una vida media mejorada, habría incorporado de manera previsible la L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* divulgada en el documento D2 en el conjugado enseñado en el documento D1, sin que dicha solución demandara una actividad inventiva de su parte. Más aun, cuando hacía parte de conocimiento general del campo técnico que la asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* era preferida sobre la asparaginasa de *E. coli*, por sus conocidos beneficios terapéuticos (D2: Col. 2 ln. 4-9) con respecto a la reducción de la hipersensibilidad clínica¹.

Adicionalmente, es pertinente aclarar que la existencia de un efecto técnico superior solo puede considerarse como un indicio de nivel inventivo, y por tanto, es indispensable tomar en consideración si el arte previo sugería o no llevar la solución propuesta por la solicitante para resolver el problema técnico identificado, sin embargo, para el presente caso, como fue expuesto anteriormente, dicha solución se considera obvia y sin altura inventiva a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Por otro lado, frente al argumento de la solicitante, según el cual, la brecha de 15 años entre el uso de la L-asparaginasa de *E. chrysanthemi* descrito en el documento D3 y su conjugación con PEG para uso clínico indica que no es obvio para la persona medianamente versada en la materia, este Despacho se permite aclarar que, la presente solicitud, no responde a una necesidad antigua o insatisfecha, por el hecho de que las L-asparaginasa PEGiladas son conocidas en el estado del arte desde hace más de treinta años^{2,3}.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

¹ Vassilios I. Avramis and Eduard H. Panosyan. 2005. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Asparaginase Formulations The Past, the Present and recommendations for the Future. <http://goo.gl/4IDH3L>

² Abuchowski A, Kazo GM. Verhoest CR, Jr et al. Cancer therapy with chemically modified enzymes. I. Antitumor properties of polyethylene glycol asparaginase conjugates. Cancer Biochem Biophys 1984: 7:175-185.

³ Yoshimoto T, Nishimura H, Saito Y, et al. Characterization of polyethylene glycol-modified L-asparaginase from Escherichia coli and its application to therapy of leukemia. Jpn J Cancer Res 1986: 77:1264-1270.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98729
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-020409

En mérito de lo anteriormente expuesto, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 8157 del 27 de febrero de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad ALIZE PHARMA II, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 18 Dic 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDÓ DEL CASTILLO

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez