

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	12-20409- -10	FECHA:	2014-08-06 18:25:02
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	6
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 12-20409- -10
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 9664
 Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2010/059599				
Fecha de Presentación Internacional	06/07/2010				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	No. 12-020409-00000-0000	06/Febrero/2012
Reivindicaciones:	No. 12-020409-00000-0000	06/Febrero/2012
	No. 12-020409-00004-0000	09/Mayo/2012
	No. 12-020409-00009-0000	23/Abril/2014
Dibujos:	No. 12-020409-00000-0000	06/Febrero/2012
Prioridad:	US61/223,320	06/Julio/2009
	PCT/EP/2010/054156	30/Marzo/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudió la totalidad del capítulo reivindicatorio No. 12-020409-00009-0000 (reivindicaciones 1-14).

Título de la solicitud: "L-asparaginasa tratada con PEG".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener preparaciones L-asparaginasa con alta actividad catalítica, propiedades farmacológicas y farmacocinéticas mejoradas e inmunogenicidad reducida para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona conjugados de una proteína L-asparaginasa con polietilenglicol.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 47/48, C12N 9/82, A61P 35/02.

4. De la solicitud de patente

Título

El título es muy general. Se sugiere modificarlo por el siguiente título: "Conjugado de L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* con PEG a través de los extremos NH de lisina y asparagina".

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa, no divulga que la pegilación sea en cualquier aminoácido, y que el polietilenglicol sea inferior o igual a 5000Da para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla). En la descripción se demuestra actividad únicamente para una pegilación de 40% o 100% de los grupos amino accesibles, mostrando los mejores resultados con un 100% de pegilación de los grupos amino accesibles. La solicitud demuestra actividad in vitro del conjugado con polietilenglicol de 5000Da, no están sustentadas las asparaginasas conjugadas con polietilenglicol con todos los pesos moleculares inferiores a 5000Da, se muestra el efecto con 2000Da pero la actividad no es sorprendente y es inferior a la obtenida con 5000Da.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- La reivindicación 1 no es clara debido a que no se debería caracterizar el polietilenglicol solamente por sus parámetros, si es posible definirlo de otra manera. Se sugiere definirlo por sus características estructurales. El término "y/o" no es claro debido a que es diferente que el péptido se pegile en todos los amino terminal de cualquier aminoácido que los tenga o si se pegila en todos los aminoácidos de lisina. Se sugiere restringir la solicitud y definir con claridad la posición exacta en la secuencia en donde el PEG está unido a los grupos amino accesible de acuerdo a lo sustentado y probado en la descripción. Por otro lado, no es concisa la caracterización del polietilenglicol en donde se menciona que el peso molecular es inferior o igual a 5000 Da. Se sugiere

restringir la solicitud a los pesos moleculares de polietilenglicol que fueron probados y tienen sustento en la descripción.

- 2- El término: “al menos” o “menos” de las reivindicaciones 2 y 3, es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- 3- La reivindicación 5 no es clara debido a que no se menciona la posición exacta en la secuencia de aminoácidos en donde el polietilenglicol está unido a los grupos amino por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por la posición exacta en la secuencia de aminoácidos
- 4- La reivindicación 6 no es concisa al definir x por un número que varía de 1 a 8 y NH por uno o más grupos de NH de los residuos de lisina. Adicionalmente, la referencia a porcentajes de identidad es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se recomienda eliminar la referencia a porcentajes de identidad y definir la posición exacta de los aminoácidos en donde se une el polietilenglicol. .
- 5- La reivindicación 8 no es clara ni concisa al hacer referencia a porcentajes de identidad lo cual es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se recomienda eliminar la referencia a porcentajes de identidad.
- 6- El método de las reivindicaciones 10-14 no es claro, debido a que son reivindicaciones de proceso definidas en términos de su producto. Las reivindicaciones de procedimiento deben definirse mediante las etapas en que debiera realizarse. Se sugiere definir la L-asparaginasa y el polietilenglicol por su estructura y definir las etapas en las que se realiza el método.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: julio 06 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Kuchumova et al., 2007. Biochemistry (moscow) supplemental series b: biomedical chemistry, vol. 1, no. 3, 4: págs. 230-232	"Modification of recombinant asparaginase from Erwinia carotovora with polyethylene glycol 5000"	Sep/2007
D3	US 5310670	"Method for the purification of Erwinia L-asparaginase"	10/Mayo/1994

El documento D1 divulga un conjugado de L-asparaginasa de Ewinia carotovora con polietilenglicol (Págs. 230-231)

El documento D3¹ divulga el uso de asparinasas de E. chrysanthemi para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (Pág. 4).

¹. http://www.lens.org/lens/patent/US_5310670_A/fulltext

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“un conjugado que comprende una L-asparaginasa de Erwinia que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 y polietilenglicol, en donde el polietilenglicol tiene un peso molecular menor que o igual a 5000 Da (...)”*

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

Características esenciales	D1	D3
Conjugado	Conjugado (Pág. 230, Col. 2)	No menciona
Comprende L-aspariganasa de Erwinia (SEQ ID NO: 1)	Comprende L-aspariganasa de <i>Erwinia carotovora</i> (Pág. 230, Col. 2)	Asparaginasas de <i>E. chrysanthemi</i> SEQ ID NO: 1
Polietilenglicol con peso moléculas menor o igual a 5000 Da	Polietilenglicol de 5000Da (Pág. 231, Col. 1)	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un conjugado de L-asparaginasa de Ewinia carotovora con polietilenglicol en aminoácidos de residuos de lisina usando mPEG-p-nitrofenil-carbonato y un método para la obtención del conjugado que comprende conjugar PEG con L-asparaginasa (10mg) a PH 8.0 – 9.5 (Págs. 230-231).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el conjugado de D1 consiste en la SEQ ID NO: 1 de L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi.

No es claro el efecto técnico que logra el incluir la SEQ ID NO: 1 de L-asparaginasa de Erwinia chrysanthemi.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el conjugado conocido en D1 para conseguir un conjugado alternativo de L-asparaginasa con polietilenglicol”.

Sin embargo, la utilización de asparaginasas de la especie Erwinia chrysanthemi, ya está divulgada en el documento D3 que se refiere al uso de asparaginasas de E. chrysanthemi para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, en donde la asparaginasa tiene un 100% de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 1 de la solicitud (Pág. 4, Col. 1). Adicionalmente, el efecto técnico del aumento en la vida media es respuesta a la conjugación con el PEG como se encuentra divulgado en el documento D1 (Resumen), el efecto asociado a la conjugación es bien conocido por las personas versadas en la materia de acuerdo a lo reportado en la literatura².

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el uso de asparaginasas con SEQ ID NO: 1 de E. chrysanthemi del documento D3 en el conjugado divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2-14 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

². <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089904>

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Kuchumova et al., 2007. Biochemistry (moscow) supplemental series b: biomedical chemistry, vol. 1, no. 3, 4: págs. 230-232	1 – 14	Novedad
D2	US 5310670	1 – 14	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo

El señor solicitante afirma que el documento D1 indica que la asparaginasa puede ser pegilada pero que dicha referencia no define la SEQ ID NO: 1 o el uso de PEG de 5000Da.

Se aclara que el solicitante tiene la razón en cuanto a que el documento D1 no menciona dicha secuencia, para lo cual se traslada un nuevo documento (documento D3) que tiene una secuencia 100% idéntica a la secuencia SEQ ID NO: 1 de la solicitud. Sin embargo, el documento D1 si menciona la pegilación con 5000 Da (Resumen, Pág. 231, Col. 1) mencionando adicionalmente el método de pegilación en residuos de lisina. Los efectos técnicos mencionados por el solicitante, se encuentran divulgados en el documento D1 (aumento de la vida media, inmunogenicidad reducida y actividad enzimática residual) (Resumen).

US_2012_0100121_A1_1					
Sequence ID: lcl 16745 Length: 327 Number of Matches: 1					
Range 1: 1 to 327 Graphics ▼ Next Match ▲ Previous Match					
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
659 bits(1701)	0.0	Compositional matrix adjust.	327/327(100%)	327/327(100%)	0/327(0%)
Query 1	ADKLPNIVILATGGTIAGSAATGTQTTGYKAGALGVDTLINAVPEVKKLANVKGEQFSNM				60
Sbjct 1	ADKLPNIVILATGGTIAGSAATGTQTTGYKAGALGVDTLINAVPEVKKLANVKGEQFSNM				60
Query 61	ASENMTGDVVLKLSQRVNELLARDDVDGVVITHGTDVVEESAYFLHLTVKSDKPVVFVAA				120
Sbjct 61	ASENMTGDVVLKLSQRVNELLARDDVDGVVITHGTDVVEESAYFLHLTVKSDKPVVFVAA				120
Query 121	MRPATAISADGPMNLLAEAVRVAGDKQSRGRGVMVVLNDRIGSARYITKTNASTLDTFKAN				180
Sbjct 121	MRPATAISADGPMNLLAEAVRVAGDKQSRGRGVMVVLNDRIGSARYITKTNASTLDTFKAN				180
Query 181	EEGYLGVIIGNRIYYQNRIDKLHHTRSVFDVRGLTSLPKVDILYGYQDDPEYLYDAAIQH				240
Sbjct 181	EEGYLGVIIGNRIYYQNRIDKLHHTRSVFDVRGLTSLPKVDILYGYQDDPEYLYDAAIQH				240
Query 241	GVKGIVYAGMGAGSVSVRGIAGMRKAMEKGVVIRSTRTGNGIVPPDEELPGLVSDSLNP				300
Sbjct 241	GVKGIVYAGMGAGSVSVRGIAGMRKAMEKGVVIRSTRTGNGIVPPDEELPGLVSDSLNP				300
Query 301	AHARILLMLALTRTSDPKVIEYFHTY		327		
Sbjct 301	AHARILLMLALTRTSDPKVIEYFHTY		327		

El señor solicitante afirma que el documento D1 muestra que la asparaginasa conjugada retiene solo el 57% de la actividad in vitro original mientras que la solicitud muestra resultados muy superiores en donde la actividad retenida varía entre el 78% y el 87%.

Se aclara al solicitante que aunque la actividad es mayor, los resultados no son muy superiores comparados con los resultados obtenidos en el documento D1.

El señor solicitante reitera que el documento D1 no menciona los efectos de una

vida más larga, y que se obtuvieron resultados sorprendentes con respecto a Oncaspar.

Se aclara que documento D1 menciona que asparaginasas obtenidas de *Erwinia* han causado el desarrollo de hipersensibilidad inmunogénica a L-asparaginasa y que hay un problema en el uso de la asparaginasa como terapia por la degradación proteolítica de la enzima en sangre y por lo tanto existe la necesidad de preparación de asparaginasas de diferentes cepas de *Erwinia* que tengan resistencia a la degradación proteolítica en sangre, baja inmunogenicidad y actividad catalítica alta, para lo cual emplearon la pegilación de proteínas con polietilenglicol. Por lo tanto el documento D1 si sugiere que a través de la pegilación y usando diferentes cepas del género *Erwinia* se pueden superar los problemas de degradación proteolítica en sangre, y adicionalmente obtener baja inmunogenicidad y actividad catalítica alta (Pág. 230, Párr. 1 y 2). El solicitante no muestra datos comparativos del efecto de la pegilación en asparaginasas obtenidas de *Erwinia*, muestra los efectos con asparaginasa obtenidas de *E. coli* (Oncaspar).

El señor solicitante argumenta que hay un equilibrio complejo entre la actividad in vitro y la potencia in vivo y la inmunogenicidad del conjugado, en donde la inmunogenicidad baja cuando se compara con la asparaginsa no pegilada.

Se aclara que aunque D1 no menciona datos de disminución en los efectos tóxicos, si menciona que las preparaciones enzimáticas obtenidas de *Erwinia chrysanthemi* tienen la menor toxicidad comparadas con las preparaciones de asparaginasa de *Escherichia coli* y que a través de la pegilación se puede obtener baja inmunogenicidad y actividad catalítica alta (Pág. 230, Párr. 1 y 2), por lo cual no resulta sorprendente que la pegilación o el uso de *Erwinia chrysanthemi* disminuya la inmunogenicidad del conjugado.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-08-12

Elaboró: Lina Maria Lizaraso Trespalacios
Revisó: Sandra Carolina Crespo