

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7019 de 12 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

Señor(a)
SERVIER IP UK LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“FORMULACIONES DE ÓXIDO DE POLIALQUILENO-
ASPARAGINASA Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y USO DEL MISMO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/035461

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de junio de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/344,256 1 de junio de 2016.

US 62/344,249 1 de junio de 2016.

US 62/344,252 1 de junio de 2016.

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 27 de junio de 2019, bajo el número NC2019/0006867, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 30 del radicado N° NC2019/0006867 del 27 de junio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones que contengan L-asparaginasa para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones liofilizadas de óxido de polialquileno-asparaginasa, que incluyen uno o más de un tampón, una sal y un azúcar y métodos para preparar las composiciones. claro

2.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque refiere “una composición liofilizada reconstituida”, en donde no es evidente si las características (componentes)



Oficio N° 7019 de 12 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

corresponden solo a la composición liofilizada o si algunos de estos hacen parte de la composición reconstituida.

- La reivindicación 1 y 24 no son concisas, dado que “un óxido de polialquileno-asparaginasa”, “un tampón”, “una sal” y “un azúcar” son términos generales que abarcan una extensa variedad de estos componentes, para lo cual no existe sustento en el presente capítulo descriptivo. Se sugiere se haga una generalización razonable acorde con los componentes que fueron probados o estén debidamente sustentados, y fusionar estas reivindicaciones.
- El término: “*sustancialmente*” de la reivindicación 24 es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- Las reivindicaciones 16-18 y 21, 23 no muestra claramente la dependencia al mencionar “de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes” porque a partir de esta expresión se podría entender que la dependencia para el caso de la reivindicación 16 podría ir de la reivindicación 1 a la 15, igualmente para la 17, 18, 21 y 23.
- La reivindicación 26 no es clara porque refiere “Un método para preparar una composición liofilizada de óxido de polialquileno-asparaginasa de cualquiera de las reivindicaciones 1-25”, por lo tanto, una reivindicación que reclama un método no puede ser dependiente de una reivindicación donde se reclama una composición como las reivindicaciones 1-25.
- La reivindicación 26 no es clara, dado que refiere “un método para preparar una composición liofilizada”, pero el método no se caracteriza por una secuencia lógica de etapas. Se sugiere incorporar las características esenciales del método de preparación de la composición liofilizada de acuerdo al capítulo descriptivo.
- La reivindicación 30 no es clara ni concisa, ya que un kit se debe caracterizar definiendo cuáles son sus partes y sus componentes, cantidades o proporciones. De igual manera la expresión “uno o más contenedores” no permite definir la invención y abarca un número ilimitado de estos elementos. Se sugiere caracterizar el kit de manera adecuada y eliminar o sustituir la expresión mencionada, todo con base en el sustento descriptivo.
- El capítulo reivindicatorio contiene las reivindicaciones modificadas de la 1 a 30 hasta la página 6 y de la página 6 a 12 se vuelven a repetir. Se sugiere aclarar cuál es el capítulo reivindicatorio y eliminar lo que no corresponda. Sin embargo, para realizar el presente examen se tomó el primer grupo de 1-30 reivindicaciones.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Oficio N° 7019 de 12 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de junio de 2016 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	US20160060613	“Pegylated L- asparaginase”	03 de marzo de 2016
D2	Soares et al., International Journal of Pharmaceutics.	“Effects of polyethylene glycol attachment on physicochemical and biological stability of E. coli L- asparaginase”	2002

El documento D1¹ divulga un conjugado que comprende L-asparaginasa con actividad aminohidrolasa y polietilenglicol. Estos se utilizan en el tratamiento de cáncer particularmente de leucemia linfoblástica aguda (resumen).

El documento D2² divulga un enfoque sobre la reducción de la hipersensibilidad de la enzima L- asparaginasa por conjugación con PEG. Se analiza sobre los factores que podrían intervenir en la estabilidad de la enzima, donde la enzima pegilada muestra una alta estabilidad en suero humano y un incremento en la actividad catalítica en el proceso de liofilizado (resumen).

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

4.1. Novedad

La reivindicación 26 consiste en: “Un método para preparar una composición liofilizada de óxido de (...)” (Radicado N° NC2019/0006867 del 27 de junio de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Un método para preparar una composición liofilizada de óxido de polialquileno-asparaginasa de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 de una manera suficiente para producir una composición de polialquileno liofilizada estable al almacenamiento de óxido -asparaginasa.	Un método para preparar un liofilizado que comprende: Verter una alícuota de 1 mL de l-asparaginasa PEGilada que contiene buffer de fosfato (NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄ y NaCl) en viales para liofilización. Las muestras fueron enfriadas a una velocidad de 25°C/min, se congelaron y se transfirieron a un sistema liofilizador, con controles de temperatura del condensador de -70 °C, presión de la cámara 0.1 bar, monitoreados durante 8 horas. Las condiciones del proceso de liofilización permitieron que la enzima pegilada congelada restableciera posteriormente su actividad enzimática (pág. 165-169).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/042232655/publication/US20160060613A1?q=US20160060613>
²Soares. A.L. et al. (2002). Effects of polyethylene glycol attachment on physicochemical and biological stability of E. coli L- asparaginase. International Journal of Pharmaceutics. 237 (2002). 163-170.

Oficio N° 7019 de 12 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 26 no es nuevo porque sus características esenciales habían sido divulgadas previamente en el documento D2 que menciona un método para preparar un liofilizado que comprende: verter una alícuota de 1 mL de l-asparaginasa PEGilada que contiene buffer de fosfato (NaH2PO4/ Na2HPO4 y NaCl) en viales para liofilización. Las muestras fueron enfriadas a una velocidad de 25°C/min, se congelaron y se transfirieron a un sistema liofilizador, con controles de temperatura del condensador de -70 °C, presión de la cámara 0.1 bar, monitoreados durante 8 horas. Las condiciones del proceso de liofilización permitieron que la enzima pegilada congelada restableciera posteriormente su actividad enzimática (pág. 165-169).

Las reivindicaciones dependientes 27 a 29 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

4.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición liofilizada reconstituida que comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0006867 del 27 de junio de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Una composición liofilizada reconstituida que comprende:	Composición farmacéutica como polvo liofilizado (pág. 11, párr. [0126]).
Un óxido de polialquileno de polialquileno-asparaginasa en una concentración de 100 a 5.000 UI por ml de dicha composición.	Conjugado de L-asparaginasa PEGilada (con polietilenglicol o PEG) el cual se administra en cantidades de 1 U/kg a 25 U/kg (pág.6, párr. [0070]; pág. 10, párr. [0123]; pág. 11, párr. [0123]. La dosis en un paciente de 70 kg se calcula estar en el rango de 70- 1750 U.
-un tampón; -una sal en una concentración de 0,05 a 1% en peso, basado en el peso de dicha composición; y -un azúcar en una concentración de 0,1 a 25% en peso, basado en el peso de dicha composición,	Excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan la administración de la asparaginasa son: -carbonato de calcio, fosfato de calcio. -diversos azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa. -Incluye sales farmacéuticamente aceptables como sales de adición de ácido de fosfatos, hidrocloreuro y sales de magnesio, potasio y sodio (pág. 11, párr. [0130]-[0132]).
en donde el óxido de polialquileno-asparaginasa comprende una asparaginasa unida covalentemente a un grupo de óxido de polialquileno.	Conjugado que comprende combinar una cantidad de PEG con una cantidad de L- asparaginasa en una solución tamponada para unir covalentemente el PEG a la L- asparaginasa (pág.3, párr. [0020])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas como polvo liofilizado (pág. 11, párr. [0126]) de un conjugado que comprende L- asparaginasa PEGilada (con polietilenglicol o PEG) en cantidades de 1 U/kg a 25 U/kg (pág.6, párr. [0070]; pág. 10, párr. [0123]; pág. 11, párr. [0123]. La dosis en un paciente de 70 kg se calcula estar en el rango de 70- 1750 U. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan la administración de la asparaginasa son carbonato de calcio, fosfato de calcio y diversos

Oficio N° 7019 de 12 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa. Incluye sales farmacéuticamente aceptables como sales de adición de ácido de fosfatos, hidrocloreuro y sales de magnesio, potasio y sodio (pág. 11, párr. [0130]-[0132]), este documento también divulga que el conjugado comprende combinar una cantidad de PEG con una cantidad de L- asparaginasa en una solución tamponada para unir covalentemente el PEG a la L- asparaginasa (pág.3, párr. [0020]), para uso en tratamientos de cáncer, particularmente leucemia linfoblástica aguda (LLA) (resumen). Los datos reportados muestran las ventajas de esta estrategia de pegilación en cuanto a la mejoría del perfil farmacocinético, la potencia y la duración de la acción de la L-asparaginasa, así como a la disminución de la inmunogenicidad cuando se comparó con la L-asparaginasa no modificada (pág. 16. Párr. [0171] [0172]; pág. 15, párr. [0166], tabla 3, 4 y 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que se divulgan las proporciones de la composición liofilizada de L-asparaginasa PEGilada.

No se evidencia un efecto asociado al divulgar las proporciones de la composición liofilizada de L-asparaginasa PEGilada, porque la composición reivindicada es equivalente a la composición de D1 en términos farmacocinéticos y farmacodinámicos como se puede evidenciar en ambas invenciones.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición liofilizada de L-asparaginasa alternativa?

Sin embargo, establecer las proporciones de una composición liofilizada de L-asparaginasa PEGilada, se considera una destreza del experto en la materia que desarrolla formulaciones con proteínas como principio activo en estado sólido, es decir liofilizadas, siendo esto de gran interés para proporcionar composiciones más estables³. Por lo tanto, se conocen ampliamente los estabilizadores preferidos en la etapa de formulación de estas composiciones, como azúcares y sales (p.ej. sacarosa, trehalosa, manitol, ciclodextrinas y NaCl) y se considera útil incorporar un amortiguador en la formulación, para conseguir una mayor estabilización de la composición liofilizada (págs. 8, 33, 44; tabla 1, 2)^{3,4}.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a establecer las proporciones de los excipientes en la composición liofilizada de L-asparaginasa de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 enseña que el polyetilenglicol (PEG) del conjugado puede tener un peso molecular comprendido entre 500 Da y 9000 Da (pág. 6, párr.

3 Carpenter. J.F. et al. (2002). Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice. Pharmaceutical Biotechnology, vol 13. Springer, Boston, MA. 109-127.

4 Wang. W. (2000). Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutics (2000). 1-60.



Oficio N° 7019 de 12 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

[0069]), se divulga también los diferentes activadores para acoplar el PEG a la proteína como carbonato de succinimidilo y succinimidil éster (pág. 14, párr. [0014]), y se pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables al adicionar sales de sodio y ácidos como ácido clorhídrico (pág. 11, párr. [0130][0131]).

Las reivindicaciones dependientes 2-14, 16- 25 y 30 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20160060613	1-14, 16-25 y 30	Nivel inventivo
D2	Soares et al., International Journal of Pharmaceutics.	26-29	Novedad

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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° 7019 de 12 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0013753		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/035461		1 de junio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
1 de junio de 2016				X					
Solicitante									
SERVIER IP UK 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	1-14, 16 -30
Palabras clave utilizadas	Polyethylene glicol Asparaginase Buffer Sugar Disaccharide Lyophilise Leukemia
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/19
	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⁾
ISA/ EPO/ Patbase	US20160060613	03/03/2016	1-14, 16-25 y 30	pág. 11, párr. [0123][0126] [0130]-[0132], pág.6, párr. [0070]; pág. 10, párr. [0123]; pág.3, párr. [0020]	Y
EPO	CN102138909	03/08/2011	-	-	A
ISA	EP0893439	27/01/1999	-	-	A
	US4179337	28/07/1979	-	-	A
	US20150224207	23/04/2015	-	-	A
	US20100143324	10/06/2010	-	-	A
Google	US20120100121	26/04/2012	-	-	A
	Soares et al.	2002	26-29	Págs. 165 -169	X
Orbit	WO2011003886	13/01/2011	-	-	A
	US20030186840	02/10/2003	-	-	A
	US2002102251	01/08/2002	-	-	A
	WO2007083100	06/07/2007	-	-	A
	WO2015/101033	09/07/2015	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)			Pramanick. S. et al. (2013). Excipient selection in parenteral formulation development. <i>Pharma times</i> . 45 (3). 65-77		
Apellido, A. A. (Fecha). Título del					

Oficio N° 7019 de 12 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	Soares. A.L. et al. (2002). Effects of polyethylene glycol attachment on physicochemical and biological stability of E. coli L-asparaginase. International Journal of Pharmaceutics. 237 (2002). 163-170. Wang. W. (2000). Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutics (2000). 1-60. Carpentes. J.F. et al. (2002). Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice. Pharmaceutical Biotechnology, vol 13. Springer, Boston, MA. 109-127.
(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: 04/05/2020.	
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos	