

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

Señores
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.

PRIORIDADES: 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 26 de octubre de 2020, bajo el número NC2018/0013753, 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 25 del radicado N° NC2018/0013753 del 26 de octubre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones que contengan L-asparaginasa (pág. 1)

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones de óxido de polialquileno-asparaginasa, un tampón, una sal y un azúcar, se incluye los métodos para preparar las mismas (resumen).

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.



Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0013753 el 18 de diciembre de 2018, tituló la invención como: “FORMULACIONES DE ÓXIDO DE POLIALQUILENO-ASPARAGINASA Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y USO DEL MISMO”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “FORMULACIONES DE ASPARAGINASA PEGILADA LIOFILIZADAS Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS MISMAS”

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es concisa al reclamar “*un óxido de polialquileno*”, dado que es un género funcional que abarca un sin número de componentes que no tienen sustento en el capítulo descriptivo, por lo tanto no es posible afirmar que todos cumplan con el objeto planteado en la presente invención. Se sugiere definir de manera precisa esta característica. Cabe aclarar que la misma observación aplica para las reivindicaciones 5 a 7, 11 a 13, 16, 17, 19 y 21.
- Las reivindicaciones 1,10 y 23 no refieren “*Una composición liofilizada reconstituida*”, sin embargo esto es contradictorio teniendo en cuenta que una composición como producto no puede estar liofilizada y reconstituida al mismo tiempo. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 19 no es concisa al usar el término “*sustancialmente*”, por otro lado la reivindicación refiere “*es capaz de formar la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 mediante la reconstitución de la composición liofilizada estable al almacenamiento con diluyente*”, donde esto corresponde al proceso de reconstitución en el uso de la composición pero no es una característica esencial de la misma. Se le recuerda al solicitante que una composición farmacéutica se caracteriza por sus componentes (agente(s) activo(s) y excipientes) y sus proporciones. Se sugiere realizar las pertinentes correcciones eliminando los términos imprecisos o reemplazándolos y eliminando las referencias que no correspondan a características esenciales.
- La reivindicación 21 al parecer presenta un error tipográfico al referir “*u a*”. Se sugiere sean realizadas las aclaraciones pertinentes.

4. Determinación del Estado de la Técnica

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
D3	CN102138909	“Asparaginase freeze-dried powder injection and preparation method thereof, as well as asparaginase solution”	03 de agosto de 2011

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

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 D3² divulga una composición en polvo liofilizado que comprende asparaginasa y su método de preparación (párr. [0002])

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición liofilizada reconstituida que comprende (...)” (Radicado N° NC2018/0013753 del 26 de octubre de 2020).

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

Características esenciales	D1	D3
Una composición liofilizada reconstituida que comprende:	Composición farmacéutica como polvo liofilizado (pág. 11, párr. [0126]).	Polvo liofilizado que comprende:
Un óxido 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.	Asparaginasa 10.000 U (párr. [0012] [0017])
fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,1 a 0,8% en peso; fosfato de sodio monobásico a una concentración de 0,01 a 0,5% en peso	No menciona.	Un agente amortiguador, un sistema fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico (párr. [0012] [0015]).
una sal en una concentración de 0,05 a 1% en peso, basado en el peso de dicha composición un azúcar en una concentración de 0,1 a 25% en peso, basado en el peso de dicha composición,	Excipientes aceptables que facilitan la administración de la asparaginasa son: -diversos azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidon, derivados de celulosa, gelatina, solventes como solución salina (pág. 11, párr. [0132]).	Manitol 20 % p/v (párr. [0020] [0029]).
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])	No menciona.

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/042232655/publication/US2016060613A1?q=pn%3DUS2016060613A1>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044406854/publication/CN102138909A?q=CN102138909>

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

En donde la sal es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio o una combinación de los mismos y en donde el azúcar es sacarosa, manitol, maltosa, trehalosa, 2-hidroxipropil-beta ciclodextrina (β-HPCD), lactosa, glucosa, fructosa, galactosa, glucosamina o combinaciones de las mismas	azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidón, solventes como solución salina (pág. 11, párr. [0132]).	Amortiguador 4 a 6 mg, por ejemplo un sistema fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico, un surfactante no iónico 4 a 6 mg (poloxamero) y manitol 20 % p/v (párr. [0020] [0029]).
--	--	---

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 (es decir unida a polietilenglicol o PEG) en cantidades de 1 U/kg a 25 U/kg, usando una dosis (en un paciente de 70 kg) en el rango de 70- 1750 U (pág.6, párr. [0070]; pág. 10, párr. [0123]; pág. 11, párr. [0123]). Los excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan la administración de la asparaginasa son diversos azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidon, derivados de celulosa, gelatina, solventes como solución salina (pág. 11, párr. [0132]). (pág. 11, párr. [0132]), 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 del documento D1 consiste en que la presente solicitud divulga excipientes específicos (por ejemplo el fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,1 a 0,8% en peso; fosfato de sodio monobásico a una concentración de 0,01 a 0,5% en peso) y sus concentraciones para una formulación liofilizada, mientras que el documento D1 únicamente sugiere que dicha composición puede estar en forma liofilizada.

El efecto que se logra al incluir los excipientes y concentraciones de una formulación liofilizada es obtener una formulación estable para almacenar.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición que comprende L-asparaginasa PEGilada conocida en el documento D1 con el fin obtener una formulación estable para almacenar?

Sin embargo, los excipientes y concentraciones para obtener una formulación liofilizada estable para almacenar ya están divulgado en el documento D3 que se refiere a una composición que comprende asparaginasa 10.000 U (párr. [0012] [0017]), un amortiguador de 4 a 6 mg como el sistema: fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico, un surfactante no iónico 4 a 6 mg (poloxamero, polisorbatos) y manitol 20 % p/v (párr. [0020] [0029]), donde se observa que la formulación en polvo es estable durante 12 meses en un ensayo a 25 +/- 2 °C y a 5°+/- 3 °C, demostrando que la formulación liofilizada que contiene asparaginasa del documento D3 presenta una apropiada estabilidad y es segura para su uso (párr. [0104]). Por otro lado, se reconoce que para una persona normalmente versada en la materia, es decir en el campo de formulación de productos farmacéuticos, el realizar una formulación liofilizada de una

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

proteína es una actividad que realizan sin problema en base a sus conocimientos y el amplio estado de la técnica que se encuentra al respecto ³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar una formulación de asparaginasa liofilizada del documento D3 en la composición de asparaginasa pegilada del documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente el documento D1 menciona el uso de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 5000 Da en la preparación del conjugado de asparaginasa (pág. 4, párr. [0040]).

Las reivindicaciones dependientes 1 a 9 y 25 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.

La reivindicación 10 consiste en: “Una composición liofilizada reconstituida, que comprende (...)” (Radicado N° NC2018/0013753 del 26 de octubre de 2020).

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

Características esenciales	D1	D3
Una composición liofilizada reconstituida, que comprende:	Composición farmacéutica como polvo liofilizado (pág. 11, párr. [0126]).	Polvo liofilizado que comprende:
una polietilenglicol 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.	Asparaginasa 10.000 U (párr. [0012] [0017])
fosfato sódico dibásico en una concentración de 0,2 a 0,3% en peso, basado en el peso de dicha composición; fosfato sódico monobásico en una concentración de 0,05 a 0,07% en peso, basado en el peso de dicha composición;	No menciona.	Amortiguador 4 a 6 mg, por ejemplo un sistema fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico, un surfactante no iónico 4 a 6 mg (poloxamero) y manitol 20 % p/v (párr. [0020] [0029]).
Cloruro de sodio en una concentración de 0,3 a 0,5% en peso, basado en el peso de dicha composición; y sacarosa en una concentración de 4 a 5% en peso, basado en el peso de dicha composición.	diversos azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidon, derivados de celulosa, gelatina, solventes como solución salina (pág. 11, párr. [0132]).	Un agente amortiguador, un tensoactivo no iónico, y un azúcar (párr. [0012] [0015]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque divulga composiciones farmacéuticas como polvo

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

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

lío filizado (pág. 11, párr. [0126]) de un conjugado que comprende L- asparaginasa PEGilada (es decir unida a polietilenglicol o PEG) en cantidades de 1 U/kg a 25 U/kg, usando una dosis (en un paciente de 70 kg) en el rango de 70- 1750 U (pág.6, párr. [0070]; pág. 10, párr. [0123]; pág. 11, párr. [0123]). Los excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan la administración de la asparaginasa son diversos azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, solventes como solución salina (pág. 11, párr. [0132]), 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 10 y la composición divulgada del documento D1 consiste en que la presente solicitud divulga excipientes específicos (por ejemplo el fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,2 a 0,3% en peso; fosfato de sodio monobásico a una concentración de 0,05 a 0,07% en peso) y sus concentraciones para una formulación liofilizada, mientras que el documento D1 únicamente sugiere que dicha composición puede estar en forma liofilizada.

El efecto que se logra al incluir los excipientes y concentraciones de una formulación liofilizada es obtener una formulación estable para almacenar.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición que comprende L-asparaginasa PEGilada conocida en el documento D1 con el fin obtener una formulación liofilizada estable para almacenar?

Sin embargo, los excipientes y concentraciones para obtener una formulación liofilizada estable para almacenar ya están divulgado en el documento D3 que se refiere a una composición que comprende asparaginasa 10.000 U (párr. [0012][0017]), un amortiguador de 4 a 6 mg como el sistema: fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico, un surfactante no iónico 4 a 6 mg (poloxamero, polisorbato) y manitol 20 % p/v (párr. [0020] [0029]), donde se observa que la formulación en polvo es estable durante 12 meses en un ensayo a 25 +/- 2 °C y a 5° +/- 3 °C, demostrando que la formulación liofilizada que contiene asparaginasa del documento D3 presenta una apropiada estabilidad y es segura para su uso (párr. [0104]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar una formulación de asparaginasa liofilizada del documento D3 en la composición de asparaginasa pegilada del documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente el documento D1 menciona el uso de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 5000 Da en la preparación del conjugado de asparaginasa (pág. 4, párr. [0040]).

Las reivindicaciones dependientes 11 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 10, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.



Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

La reivindicación 19 consiste en: “Una composición liofilizada estable al almacenamiento que comprende (...)” (Radicado N° NC2018/0013753 del 26 de octubre de 2020).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Una composición liofilizada estable al almacenamiento que comprende	Composición farmacéutica como polvo liofilizado (pág. 11, párr. [0126]).	Polvo liofilizado que comprende:
un óxido de polialquileno-asparaginasa	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.	Asparaginasa 10.000 U (párr. [0012] [0017])
fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,1 a 0,8% en peso; fosfato de sodio monobásico a una concentración de 0,01 a 0,5% en peso;	No menciona.	Amortiguador 4 a 6 mg, por ejemplo un sistema fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico, un surfactante no iónico 4 a 6 mg (poloxamero) y manitol 20 % p/v (párr. [0020] [0029]).
una sal; y un azúcar, en donde la sal es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio o una combinación de los mismos y en donde el azúcar es sacarosa, manitol, maltosa, trehalosa, 2 hidroxipropil-beta ciclodextrina (β-HPCD), lactosa, glucosa, fructosa, galactosa, glucosamina o combinaciones de las mismas.	diversos azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidon, derivados de celulosa, gelatina, solventes como solución salina (pág. 11, párr. [0132]).	Un agente amortiguador, un tensoactivo no iónico, y un azúcar (párr. [0012] [0015]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque divulga composiciones farmacéuticas como polvo liofilizado (pág. 11, párr. [0126]) de un conjugado que comprende L- asparaginasa PEGilada (es decir unida a polietilenglicol o PEG) en cantidades de 1 U/kg a 25 U/kg, usando una dosis (en un paciente de 70 kg) en el rango de 70- 1750 U (pág.6, párr. [0070]; pág. 10, párr. [0123]; pág. 11, párr. [0123]). Los excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan la administración de la asparaginasa son diversos azúcares como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, solventes como solución salina (pág. 11, párr. [0130]-[0132]), 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).

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 19 y la composición divulgada del documento D1 consiste en que la presente solicitud divulga excipientes específicos (por ejemplo el fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,1 a 0,8% en peso; fosfato de sodio monobásico a una concentración de 0,01 a 0,5% en peso) y sus concentraciones para una formulación liofilizada, mientras que el documento D1 únicamente sugiere que dicha composición puede estar en forma liofilizada.

El efecto que se logra al incluir los excipientes y concentraciones de una formulación liofilizada es obtener una formulación estable para almacenar.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición que comprende L-asparaginasa PEGilada conocida en el documento D1 con el fin obtener una formulación liofilizada estable para almacenar?

Sin embargo, los excipientes y concentraciones para obtener una formulación liofilizada estable para almacenar ya están divulgado en el documento D3 que se refiere a una composición que comprende asparaginasa 10.000 U (párr. [0012][0017]), un amortiguador de 4 a 6 mg como el sistema: fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico, un surfactante no iónico 4 a 6 mg (poloxamero, polisorbatos) y manitol 20 % p/v (párr. [0020] [0029]), donde se observa que la formulación en polvo es estable durante 12 meses en un ensayo a 25 +/- 2 °C y a 5°+/- 3 °C, demostrando que la formulación liofilizada que contiene asparaginasa del documento D3 presenta una apropiada estabilidad y es segura para su uso (párr. [0104]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar una formulación de asparaginasa liofilizada del documento D3 en la composición de asparaginasa PEGilada del documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 19, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 21 consiste en: *“Un método para preparar una composición liofilizada reconstituida (...) de la reivindicación (...)”* (Radicado N° NC2018/0013753 del 26 de octubre de 2020).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
----------------------------	----	----

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

Un método para preparar una composición liofilizada reconstituida que comprende óxido de polialquileno-asparaginasa en una concentración de 100 a 5.000 UI por ml de dicha composición; fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,1 a 0,8% en peso; fosfato de sodio monobásico a una concentración de 0,01 a 0,5% en peso; 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, en donde el óxido de polialquileno-asparaginasa comprende una asparaginasa unida covalentemente a un grupo de óxido de polialquileno, en donde la sal es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio o una combinación de los mismos y en donde el azúcar es sacarosa, manitol, maltosa, trehalosa, 2-hidroxipropil-beta ciclodextrina (β-HPCD), lactosa, glucosa, fructosa, galactosa, glucosamina o combinaciones de las mismas; el método caracterizado por las siguientes etapas: i. Preparar u a solución de asparaginasa ii. unir un óxido de polialquileno a la asparaginasa a una temperatura entre 29 y 31°C. iii. clarificar el óxido de polialquileno-asparaginasa en un filtro de 0,45 μm iv. filtrar y concentrar la solución del óxido de polialquileno-asparaginasa a 18,0 mg/mL o más y una potencia de 1.850 UI/mL o más v. llenar la solución del óxido de polialquileno-asparaginasa en un contenedor estéril; y vi. almacenar la solución del óxido de polialquileno-asparaginasa.	Método de fabricación de un conjugado que comprende combinar una cantidad de PEG con una cantidad de la L-asparaginasa en una solución tamponada para un período de tiempo suficiente para covalentemente unir el PEG a la L- asparaginasa (pág. 3, párr. [0020]). La composición farmacéutica que comprende el conjugado está contenida en un vial como polvo liofilizado para ser reconstituido con un disolvente, pero también puede estar en una solución “lista para usar” (pág. 11, párr. [0126]).	Método para preparar una composición liofilizada que comprende [0012][0018]: Adicional manitol (20%), un sistema de amortiguador de fosfato y un surfactante no iónico (3 a 15 mg) pesados con precisión de acuerdo con la cantidad de agua para inyección para disolver, luego se agrega hidróxido de sodio para ajustar el pH de la solución de 7,1 a 7,5 Añadir una cantidad preescrita de asparaginasa a la solución anterior (10000 U). Mezclar bien y ajustar pH, y filtrar la solución obtenida por una membrana 0.22, Envasar en frascos y disponerlos en el liofilizador para obtener el polvo liofilizado y almacenar de 2 a 8 °C. (párr. [0012][0018] [0020][0031]):
---	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21 porque divulga un método de fabricación de un conjugado que comprende combinar una cantidad de PEG con una cantidad de la L-asparaginasa en una solución tamponada para un período de tiempo suficiente para covalentemente unir el PEG a la L- asparaginasa (pág. 3, párr. [0020]).

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 21 y el método divulgado de D1 consiste en que la formulación de la presente solicitud presenta el desarrollo de una formulación liofilizada mientras que D1 solo lo menciona pero no se divulga el paso a paso de dicho liofilizado.

El efecto que se logra en presentar el desarrollo de una formulación liofilizada es mejorar la estabilidad en el almacenamiento de esta.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método de preparación de una formulación que comprende asparaginasa PEGilada conocido en el documento D1 con el fin de mejorar su estabilidad en el almacenamiento?

Sin embargo, el desarrollo de una formulación liofilizada de asparaginasa para mejorar su estabilidad ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a un método para preparar una composición liofilizada que comprende: adicional manitol (20%), un sistema de amortiguador de fosfato y un surfactante no iónico (3 a 15 mg) pesados con precisión de acuerdo a la cantidad de agua para inyección para disolver, luego se agrega hidróxido de sodio para ajustar el pH de la solución de 7,1 a 7,5, añadir una cantidad prescrita de asparaginasa a la solución anterior (10000 U), mezclar bien y ajustar pH, y filtrar la solución obtenida por una membrana 0.22, envasar en frascos y disponerlos en el liofilizador para obtener el polvo liofilizado y almacenar de 2 a 8 °C (párr. [0012] [0018] [0020] [0031]):

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a desarrollar una formulación liofilizada de asparaginasa del documento D3 en el método de preparación de una composición que comprende asparaginasa PEGilada del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 21. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 22 a 24 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 21, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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 a 25	Nivel Inventivo
D3	CN102138909	1 a 25	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “Ni D1 ni D2 enseñan ni sugieren ninguna ventaja de combinar una asparaginasa modificada con poli (óxido de alquileo) con un azúcar, particularmente en los intervalos de concentración de azúcar que se reivindican actualmente.



Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

Se aclara que para el presente estudio, se utilizaron los documentos D1 y D3, donde el documento D1 se considera el arte previo más cercano al revelar composiciones que comprenden L-asparaginasa PEGilada, lo cual corresponde a la proteína asparaginasa unida a polietilenglicol el cual es un óxido de alquileo, en el documento D1 se muestran las ventajas de la 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; por su lado el documento D3 muestra como una composición de asparaginasa liofilizada mejora la estabilidad en el almacenamiento y este mismo documento refiere el uso de un azúcar (manitol) como excipiente en el desarrollo de la formulación liofilizada; de esta manera, si bien no se divulga exactamente la formulación en cuanto a excipientes propuesta por el solicitante, se considera que la persona versada en la materia tiene las habilidades necesarias para el desarrollo de la misma, conociendo de base que los azúcares son usados en este tipo de formulaciones liofilizadas que comprenden asparaginasa como se observa en el arte previo⁴. Por lo tanto, no es posible reconocer un salto inventivo en la presente solicitud y tanto el documento D1 como D3 se consideran arte previo adecuado para el examen.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante afirma que su composición es nueva y tiene ventajas sobre las descritas en el arte previo, por lo tanto menciona *“La combinación de los componentes de la formulación y los rangos de concentración mencionados en las reivindicaciones modificadas es nueva y proporciona varios aspectos técnicos. Las ventajas sobre las composiciones descritas en D1 y D2 son las siguientes: (1) proporcionan propiedades farmacológicas mejoradas; (2) permiten el almacenamiento a largo plazo de las composiciones; y (3) minimizan la degradación de la enzima con el tiempo.”*

Se aclara que en cuanto a la novedad de la presente solicitud no se presentan observaciones, sin embargo no se encuentra evidencia de la afirmación del solicitante, donde se asegura que la composición de la presente invención tiene ventajas sobre las presentadas en el documento D1 por ejemplo, el cual es el arte previo más cercano, por lo cual al no haber una evidencia clara de esas ventajas no es posible aceptar tal afirmación; el capítulo descriptivo realiza comparaciones de composiciones de L-asparaginasa PEGilada (unida a polietilenglicol) liofilizada y en solución, verificando únicamente que en general las dos formulaciones son equivalentes con respecto a factores farmacocinéticos y no se realiza una comparación de como la formulación liofilizada presenta ventajas sobre la formulación del documento D1 en cuanto a las propiedades farmacológicas; Así mismo, las demás ventajas referidas son resultado de presentar una formulación liofilizada con respecto a una formulación en solución, dado que esta última va a tener más problemas de estabilidad y degradación del principio activo (una proteína en este caso) en comparación con una formulación sólida como un liofilizado. De manera que en el presente examen de patentabilidad el documento D1 revela composiciones de L-asparaginasa PEGilada que tiene una mejor vida media que la asparaginasa sin PEGilar y se encuentra que existe estado del formulaciones liofilizadas de asparaginasa como el documento D3 que enseña un liofilizado de asparaginasa que presenta una mejor estabilidad en el almacenamiento, dado estos argumentos y al no observar evidencia de las ventajas referidas por el solicitante, no es posible reconocer la altura inventiva de la presente solicitud

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



Oficio N° **15204** de **1 de diciembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

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° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0013753		1°		2°	X	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 a 25
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 a 25	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	1 a 25	Párr. [0012] [0018] [0020] [0031]	Y
ISA	EP0893439	27/01/1999	-	-	
	US4179337	18/12/1979	-	-	
	US20150224207	23/04/2015	-	-	
	US20100143324	10/06/2010	-	-	
Google patents	US20120100121	26/04/2012	-	-	
Orbit	WO2011003886	13/01/2011			
	US20030186840	02/10/2003	-	-	
	US2002102251	01/08/2002	-	-	
	WO2007083100	26/07/2007	-	-	
	WO2015/101033	09/07/2015			
⁽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		

Oficio N° 15204 de 1 de diciembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	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.
O	Wang. W. (2000). Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutics (2000). 1-60.
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	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: 13/11/2020	
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos	