

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8868 de 17 de junio de 2021

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.

PRIORIDAD: US, 62/344,249, 01 de junio de 2016.

US, 62/344,252, 01 de junio de 2016.

US, 62/344,256, 01 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 25 de febrero de 2021, 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 22 del radicado N° NC2018/0013753 del 25 de febrero de 2021.

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 (pág. 1).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones de óxido de polialquileno-asparaginasa, estas composiciones son liofilizadas estables en almacenamiento y comprenden un tampón, una sal y una azúcar, además se incluye los métodos para preparar las mismas (pág. 2, 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° 8868 de 17 de junio de 2021

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 POLIALQUILENOASPARAGINASA 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, además refiere el uso de las formulaciones, 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)

- Las reivindicaciones 1 a 15 no son claras al reclamar “*Una composición líquida derivada de una muestra liofilizada reconstituida*”, dado que el objeto de la invención se desarrolló bajo el concepto de la estabilidad de una formulación liofilizada y reclamar una composición líquida no hace parte del alcance de esta solicitud, en todo caso se le sugiere al solicitante diferenciar claramente el preámbulo de estas reivindicaciones, porque no es lo mismo reclamar una formulación líquida a una formulación liofilizada pensando en el producto en su forma farmacéutica final, dado que se tienen los ensayos que validan el efecto técnico solo de composiciones liofilizadas (fig. 1 a 16, ejemplos). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 18 al parecer presenta un error tipográfico al referir “*u a*”. Se sugiere sean realizadas las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 22 reclama un kit, sin embargo, no es claro al reclamar “*i. un líquido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15 y ii. Una muestra liofilizada de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 17*”, porque se desconoce el fin de combinar ambas partes, teniendo en cuenta que las dos son composiciones farmacéuticas de PEG L-asparaginasa. Se sugiere se realicen las aclaraciones en este caso.

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
D2	Soares. A.L. et al. <i>International Journal of Pharmaceutics</i>	“Effects of polyethylene glycol attachment on physicochemical and biological stability of E. coli L-asparaginase”	26 de abril de 2002
D4	Ward. K.R et al. <i>International Journal of Pharmaceutics</i>	“Protection of the enzyme L asparaginase during lyophilisation -a molecular modelling approach to predict required level of lyoprotectant”	05 de octubre de 1999

Oficio N° 8868 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

El documento D2¹ divulga composiciones que comprende PEG-L-asparaginasa, en donde se estudia los factores que interfieren con la estabilidad de la enzima pegilada (resumen).

El documento D4² divulga un método de estabilizar enzimas como L-asparaginasa, mediante el estudio de la interacción entre la enzima y un aditivo de azúcar durante la liofilización de una composición que los comprende (resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición líquida derivada de una muestra liofilizada reconstituida (...)” (Radicado N° NC2018/0013753 del 25 de febrero de 2021).

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

Características esenciales	D2	D4
Una composición líquida derivada de una muestra liofilizada reconstituida, la composición comprende:	Composición liofilizada que comprende	Polvo liofilizado que comprende:
un óxido de polialquileno-asparaginasa en una concentración de 100 a 5.000 UI por ml de dicha composición;	PEG L- asparaginasa (0.03 IU/μL o 30 IU/mL) (pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6).	1.45 mg/mL de L-asparaginasa, que equivale a 916.5 UI/mL (pág. 154, sección. 2.2)
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;	Solución de amortiguador fosfato a pH 7.3 que contiene: 1.2 mg/mL NaH ₂ PO ₄ y 5.6 mg/mL de Na ₂ HPO ₄ (pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6).	Un buffer para la reconstitución del liofilizado (pág. 154, sección. 2.2).
Cloruro de sodio en una concentración de 0,05 a 1% en peso, basado en el peso de dicha composición; y	8.5 mg/mL de NaCl (pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6).	No menciona.
Sacarosa en una concentración de 0,1 a 25% en peso, basado en el peso de dicha composición,	No menciona.	Un azúcar como sacarosa, manitol, maltosa o trehalosa a una concentración de 0.5 a 1 mg/mL (pág. 154, sección. 2.2, tabla1)
en donde el óxido de polialquileno-asparaginasa comprende una asparaginasa unida covalentemente a un grupo de óxido de polialquileno que es polietilenglicol.	La L-asparaginasa es conjugada con polietilenglicol (PEG) para reducir las reacciones de hipersensibilidad (resumen).	No menciona

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición liofilizada que comprende PEG L-asparaginasa (0.03 IU/μL es decir 30 IU/mL), una solución de amortiguador fosfato a pH

¹Soares. A.L. et al. (2002). Effects of polyethylene glycol attachment on physicochemical and biological stability of E. coli Lasparaginase. *International Journal of Pharmaceutics*. 237 (2002). 163-170. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11955814/>

² Ward. K.R et al. (1999). Protection of the enzyme L-asparaginase during lyophilisation -a molecular modelling approach to predict required level of lyoprotectant. *International Journal of Pharmaceutics* 187 (1999). 153–162. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517399001635>

Oficio N° 8868 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

7.3 que contiene 1.2 mg/mL NaH_2PO_4 , 5.6 mg/mL de Na_2HPO_4 y finalmente 8.5 mg/mL de NaCl, la cual posteriormente es reconstituida con la misma cantidad de agua que se retiró en el proceso de liofilizado; la L-asparaginasa es conjugada con polietilenglicol (PEG) para reducir las reacciones de hipersensibilidad (pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6, resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada del documento de D2 consiste en la adición de un azúcar como sacarosa a la composición.

No hay efecto asociado en adicionar un azúcar como sacarosa en la composición, porque la reivindicación 1 reclama una “composición líquida” y de acuerdo con los ensayos, el azúcar se agrega como agente protector a la composición en el proceso de liofilizado (pág. 58), por lo cual no se encuentra un efecto asociado para la composición líquida y el azúcar agregado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en el documento D2 con el fin de obtener una composición alternativa de L-asparaginasa enlazada con PEG?

Sin embargo, adicionar un azúcar como sacarosa para obtener una composición de L-asparaginasa, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a un polvo liofilizado que comprende 1.45 mg/mL de L-asparaginasa, que equivale a 916.5 UI/mL (teniendo en cuenta que por cada 24,3 mg de asparaginasa equivalen a 15360 de UI) y un aditivo que estabiliza la proteína en la liofilización, como sacarosa, manitol, maltosa o trehalosa a una concentración de 0.5 a 1 mg/mL (pág. 154, sección. 2.1 y 2.2), ya que, en el proceso de liofilizado, la estructura cuaternaria de la L-asparaginasa que es activa, puede romperse, produciendo subunidades de monómeros que son inactivas, siendo necesario la adición de un aditivo sacárido para estabilizar el modelo cuaternario de la enzima (pág. 154, párr. 2do; resumen)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a adicionar un azúcar por ejemplo sacarosa de la composición del documento D4 en el la composición de L-asparaginasa del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7, 9 a 15 y a su vez la reivindicación 8 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 16 consiste en: “Una muestra liofilizada que comprende (...)” (Radicado N° NC2018/0013753 del 25 de febrero de 2021).

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

Características esenciales	D2	D4
Una muestra liofilizada que comprende:	Composición liofilizada que comprende	Polvo liofilizado que comprende:
un óxido de polialquileno-asparaginasa;	PEG L- asparaginasa (0.03 IU/ μ L) (pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6).	1.45 mg/mL de L-asparaginasa, que equivale a 916.5 UI/mL (teniendo en cuenta que por cada 24,3 mg de asparaginasa equivalen a 15360 de UI) (pág. 154, sección. 2.1 y 2.2).

Oficio N° 8868 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

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;	Solución de amortiguador fosfato a pH 7.3 que contiene: 1.2 mg/mL NaH ₂ PO ₄ y 5.6 mg/mL de Na ₂ HPO ₄ (pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6).	Un buffer para la reconstitución del liofilizado (pág. 154, sección. 2.2).
una sal; y	8.5 mg/mL de NaCl (pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6).	No menciona.
un azúcar,	No menciona.	Un azúcar como sacarosa, manitol, maltosa o trehalosa a una concentración de 0.5 a 1 mg/mL (pág. 154, sección. 2.2, tabla1)
en donde la muestra l esta deshidratada y forma la composición de las reivindicaciones 1-15 mediante la reconstitución de la muestra liofilizada con diluyente, en donde el óxido de polialquileno-asparaginasa comprende una asparaginasa unida covalentemente a un grupo de óxido de polialquileno que es polietilenglicol, y en donde la sal es cloruro de sodio, y en donde el azúcar es sacarosa.	La L-asparaginasa es conjugada con polietilenglicol (PEG) para reducir las reacciones de hipersensibilidad (resumen).	No menciona.

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16 porque divulga una composición liofilizada que comprende PEG L- asparaginasa (0.03 IU/μL), una solución de amortiguador fosfato a pH 7.3 que contiene 1.2 mg/mL NaH₂PO₄, 5.6 mg/mL de Na₂HPO₄ y finalmente 8.5 mg/mL de NaCl; en donde la L-asparaginasa es conjugada con polietilenglicol (PEG) para reducir las reacciones de hipersensibilidad (pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6, resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 16 y la composición divulgada del documento D2 consiste en la adición de un azúcar como sacarosa a la composición.

El efecto que se logra al adicionar un azúcar a la composición es estabilizar la proteína PEG-L-asparaginasa en la composición liofilizada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en el documento D2 con el fin de estabilizar la proteína PEG-L-asparaginasa en la composición liofilizada?

Sin embargo, adicionar un azúcar como sacarosa para obtener una composición de L- asparaginasa estabilizada, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a un estudio en el que se evalúan diferente excipientes para proteger la estructura y actividad biológica de L-asparaginasa en una composición liofilizada, dado que en el proceso de liofilización, la estructura cuaternaria de la L-asparaginasa que es activa, puede romperse, produciendo subunidades de monómeros inactivas, siendo necesario la adición de un aditivo sacárido para estabilizar el modelo cuaternario de la enzima, por lo cual se agrega un aditivo como sacarosa, manitol, maltosa o trehalosa a una concentración de 0.5 a 1 mg/mL, en donde se enseña que, cuanto más grande la concentración del sacárido, más grande es el radio tetramero:monometo de la enzima (resumen, pág. 154, párr. 2do, sección. 2.1 y 2.2; pág 155, sección 3; fig. 1); finalmente

Oficio N° 8868 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

el documento D4 sugiere que el mecanismo por el cual los sacáridos proveen protección a la L-asparaginasa, estaría relacionado directamente la presencia de los grupos hidroxilos libres (pág. 160, sección 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a adicionar un azúcar por ejemplo sacarosa de la composición del documento D4 en la composición de L-asparaginasa del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 16. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente el documento D2 divulga un proceso para preparar un liofilizado que comprende la modificación y purificación de L-asparagiansa al reaccionar con 80 mg de PEG; posteriormente en el proceso de liofilizado una alícuota de 1 mL de l-asparaginasa PEGilada que contiene buffer de fosfato (NaH_2PO_4 / Na_2HPO_4 y NaCl) se vierte en viales, las muestras se enfrían a una velocidad de 25°C/min, se congelan y se transfirieren a un sistema liofilizador, con controles de temperatura del condensador de -70 °C, presión de la cámara 0.1 bar, monitoreados durante 8 horas. (pág. 165, sección 2.5, pág. 167, sección 2.7). Por otro lado, el documento D2 también enseña que dentro de los materiales de partida se encuentran además de L-asparaginasa, el metoxipolietilenglicol 5000 (succinimidil succinato) (pág. 164, sección 2.1).

Las reivindicaciones dependientes 17, 22 y las reivindicaciones 18 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 16, 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
D2	Soares. A.L. et al. <i>International Journal of Pharmaceutics</i>	1 a 22	Nivel inventivo
D4	Ward. K.R et al. <i>International Journal of Pharmaceutics</i>	1 a 17 y 22	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que su composición presenta ventajas sobre lo divulgado en el estado del arte previo dado que *“la modificación de la asparaginasa con un resto de óxido de polialquileno prolonga en gran medida la vida media de eliminación de la asparaginasa y reduce la inmunogenicidad (Descripción, páginas 1 y 9). Por tanto, la asparaginasa modificada con poli (óxido de alquileno) reivindicada tiene una función farmacocinética y farmacodinámica mejorada en comparación con las composiciones de asparaginasa no modificadas descritas en D3”*

Se aclara que el presente examen de patentabilidad se realizó a la luz del documento D2, siendo este el estado del arte más cercano que divulga una composición de L-asparaginasa pegilada, en donde este activo modificado presenta propiedades biológicas mejoradas porque tiene una vida media plasmática más larga y reduce las reacciones de hipersensibilidad (resumen), por lo tanto, se encuentra que las propiedades de la L-



Oficio N° 8868 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

asparaginasa pegilada ya eran conocidas por la persona experta en la materia y es consecuente que se prefiera usar este ingrediente activo sobre la L-asparaginasa sin modificar, de manera que este argumento no presenta validez para conferirle un salto inventivo a la invención.

El solicitante refiere que sus composiciones presentan otras ventajas sobre el estado del arte mencionando y refiere las siguientes “(...) *Las composiciones de la invención también son adecuadas para el almacenamiento a largo plazo. Por ejemplo, la invención proporciona composiciones liofilizadas de poli (óxido de alquileo-asparaginasa) que están sustancialmente deshidratadas. (Descripción, páginas 13-15). Las composiciones liofilizadas son estables al almacenamiento durante un período de tiempo prolongado y pueden reconstituirse fácilmente (...)*”

Y “(...) la adición de sacarosa a la composición de poli (óxido de alquileo-asparaginasa) dentro del intervalo de concentración reivindicado de 0,1 a 25% en peso. % permite una temperatura de liofilización más alta, que es menos estresante para el producto liofilizado y también reduce el tiempo total del ciclo de liofilización y da como resultado un producto liofilizado más seco (más estable) (...)”.

Esta Oficina se permite aclarar que “*Una composición líquida derivada de una muestra liofilizada reconstituida*” como lo reclama el solicitante en las reivindicaciones 1 a 15 y 22, son composiciones líquidas sin importar el hecho de que provengan de la reconstitución de una muestra liofilizada, por lo cual se desea aclarar que en términos fisicoquímicos no se puede extrapolar las propiedades de la composición liofilizada a las de una composición líquida, entre otras cosas el solicitante como lo refiere en sus argumentos, demuestra un efecto técnico de estabilidad únicamente sobre las composiciones liofilizadas, pero eso no quiere decir que las composiciones líquidas después de la reconstitución presenten el efecto técnico demostrado y pueden ser reclamadas como una forma farmacéutica final.

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.



Oficio N° **8868** de **17 de junio de 2021**

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 8868 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0013753		1°		2°		3°	X	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			
01 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 22
Palabras clave utilizadas	Polyethylene glycol OR PEG Asparaginase OR pergaspase 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⁾
SIPI	12020409	06/02/2012	-	-	A
ISA/ EPO/ patbase	US20160060613	03/03/2016	-	-	A
EPO	CN102138909	03/08/2011	-	-	A
ISA	EP0893439	27/01/1999	-	-	A
	US4179337	18/12/1979	-	-	A
	US20150224207	23/04/2015	-	-	A
	US20100143324	10/06/2010	-	-	A
USPTO	Soares A. L. et al ¹	2002	1 a 22	resumen; pág. 166, 2.7, lín. 1 a 6	Y
	Ward K. R et al ²	1999	1 a 17 y 22	pág. 154, sección. 2.1 y 2.2; tabla 1; pág. 165, sección 2.5; pág. 167, sección 2.7; pág. 164, sección 2.1	Y
Google patents	US20120100121	26/04/2012	-	-	A
	WO2011003886	13/01/2011	-	-	A
	US20030186840	02/10/2003	-	-	A
	US2002102251	01/08/2002	-	-	A
	WO2007083100	26/07/2007	-	-	A

Oficio N° 8868 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0013753

	WO2015/101033	09/07/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	¹ Soares. A.L. et al. (2002). Effects of polyethylene glycol attachment on physicochemical and biological stability of E. coli Lasparaginase. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> . 237 (2002). 163-170.				
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	² Ward. K.R et al. (1999). Protection of the enzyme L-asparaginase during lyophilisation -a molecular modelling approach to predict required level of lyoprotectant. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> 187 (1999). 153–162.				
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(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: 05/03/2021.					
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos					

.