

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14773 de 17 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

Señor
ONCONOVA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD PARA ADMINISTRACIÓN DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/027514

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 13 de abril de 2018.

PRIORIDADES: US, 15/688,320, 28 de agosto de 2017.

US, 62/485,355, 13 de abril de 2017.

US, PCT/US17/48890, 28 de octubre de 2017.

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 09 de enero de 2020, bajo el número NC2020/0000198, 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 26 del radicado N° NC2020/0000198 del 09 de enero de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones farmacéuticas de (E)-2,6-dialcoxiestiril bencilsulfonas sustituidas en 4, con mayor estabilidad para la administración oral y parenteral, y con biodisponibilidad oral mejorada.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables, polietilenglicol básico pretratado de bajo peso molecular, pH sin diluir de 11.0 a 14.0, y 5% o menos de agua o solución acuosa.

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



Oficio N° 14773 de 17 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011299 el 12 de noviembre de 2019, tituló la invención como: "FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD PARA ADMINISTRACIÓN DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4". Este título es muy general para nombrar las composiciones objeto de la solicitud contenidas en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: "FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4, Y POLIETILENGLICOL DE BAJO PESO MOLECULAR".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 5 a 7, 10, 12 a 23, 25 y 26 no son claras, porque los términos: "*alrededor de*" y "*aproximadamente*", son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere retirarlos.
- La reivindicación 1 no es clara, dado que la expresión "*previamente tratado*" es ambigua y poco reconocida en el campo técnico. Se sugiere aclarar a qué hace referencia dicha expresión.
- Las reivindicaciones 1, 5 a 7 y 22 no son claras, porque mencionan las expresiones "*sin diluir*" y "*diluido*", las cuales no aportan ninguna característica técnica esencial en la composición, puesto que son métodos de medida del pH de la composición. Se sugiere eliminar las expresiones "*sin diluir*" y "*diluido*".
- El capítulo reivindicatorio no es conciso porque las reivindicaciones (6 y 7), (13 y 14), y (16 a 19) repiten materia de las reivindicaciones 1, 12 y 15 respectivamente, en consecuencia, presentan el mismo alcance. Se sugiere retirarlas.
- La reivindicación 11 no es clara porque la expresión: "*sustancialmente libre de tampón agregado*" es imprecisa, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirla por un término preciso o un rango concreto del tampón agregado.
- La reivindicación 26 no es clara porque la expresión "*dosis del fármaco*" podría hacer alusión a un método de tratamiento, cuya materia esta exceptuada de patentabilidad de acuerdo con el artículo 20 (d) de la Decisión 486. Se sugiere reemplazarla por "*cantidad*".

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

- Se solicita definir las marcas "*enTRinsicTM*" (pág. 13, lín. 6) y "*Softgel*" (pág. 35, lín. 28).

4. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

La sociedad opositora solicita que se niegue el beneficio patentario a la presente solicitud, con base en los siguientes fundamentos:



Oficio N° 14773 de 17 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

Menciona que existe arte previo que incide sobre el nivel inventivo de la solicitud, ya que el documento US8476320 del 02 de julio de 2013 que invoca prioridad sobre la solicitud US20070880376 del 16 de enero de 2007, titulada "*Formulations for parenteral administration of amino-substituted (E)-2, 6-dialkoxystyryl 4-substituted benzylsulfones*", revela una composición acuosa para administración parenteral que comprende una cantidad efectiva de una sal de sodio de (E) -2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (ON 01910.Na) y 25% a 47.5% en peso de un polietilenglicol que comprende PEG 300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800, y un tampón; la composición tiene un pH entre 8-14, el tampón es un tampón fosfato y la osmolaridad de la composición acuosa es 300 mOsm / kg, específicamente la composición comprende PEG 400. Además, protege dicha composición con 10 mg/ml a 200mg/ml, 40 mg/ml a 120 mg/ml y 75 mg/ml de la sal de sodio de (E) -2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (ON 01910.Na). También protege una composición que contiene de 4 a 10% de ON 01910.Na, de 25% a 47.5% en peso de un polietilenglicol que comprende PEG 300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800, y un tampón; el pH de la composición esta entre 8 y 14. Finalmente, reivindica que esta última composición comprende de 25 a 125mg/ml de ON 01910.Na en 30% a 35% de PEG-400.

Afirma que la publicación US8063109 del 22 de noviembre de 2011, invoca prioridad sobre la solicitud US20040589075 del 19 de julio de 2004, titulada "*Formulations for parenteral administration of (e)-2, 6-dialkoxystyryl 4-substituted benzylsulfones*", la cual revela una composición acuosa para administración parenteral que comprende una sal de sodio de (E) -2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (ON 01910.Na), al menos 50% en peso de polietilenglicol que comprende PEG 300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800 y un tampón en un intervalo de pH de 7,1 a 10. Esta composición comprende al menos 90% y 85% en peso de PEG400, 10 mg/ml a 200 mg/ml, 40 mg/ml a 120 mg/ml o 75 mg/ml de ON 01910.Na. Adicionalmente, reivindica una composición con 4% a 10% de ON 01910.Na, al menos 50% de polietilenglicol que comprende PEG 300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800 y un tampón en un rango de pH de 7.1 a 10, específicamente 25 mg a 125 mg/ml de ON 01910.Na en PEG400 al 100%.

Adicionalmente, refiere la publicación: Bowles, Daniel et al. "Phase I Study of Oral Rigosertib (ON 01910.Na), a Dual Inhibitor of the PI3K and Plk1 Pathways, in Adult Patients with Advanced Solid Malignancies", *Clin Cancer Res.*, 2014, 20(6). pp. 1656-1665; la cual divulga un primer estudio de tumor sólido de fase I con rigosertib intravenoso (I.V.). Este documento también enseña que el rigosertib se administró por vía oral en ayunas, seleccionando una dosis inicial plana de 70mg dos veces al día.

Complementariamente, cita que la publicación: Olnes, Matthew et al. "Directed Therapy for Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) by Suppression of Cyclin D1 with ON 01910.Na", *Leuk Res.*, 2012, 36(8). pp. 982-989; revela que ON 01910.Na inhibió la expresión de ciclina D1 y fue selectivamente tóxico para las células de trisomía 8 in vitro. Los estudios de citometría de flujo demostraron un aumento de las células mieloides CD15 + maduras y una disminución de los blastos CD34 +, lo cual justifica una mayor investigación de ON01910.Na como una posible nueva terapia dirigida para pacientes con SMD de mayor riesgo.

Asimismo, enseña el documento US2015313859 del 05 de noviembre de 2015, que invoca prioridad sobre la solicitud US201261734933 del 07 de diciembre de 2012, titulada "*Methods and compositions for treatment of cancer*", que revela un método para tratar cáncer refractario, en el cual se administra un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente anticancerígeno; el compuesto de fórmula 1 es rigosertib, administrado por vía oral, intravenosa o ambas entre 1 a 30 semanas



Oficio N° 14773 de 17 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

después de completar terapia con el agente anticancerígeno. Este documento, reivindica la formulación oral de 280 mg rigosertib disuelto en 62 a 72% de PEG400, 0-5% de PEG 4000 y 0-5% de agua purificada.

Finalmente, la sociedad opositora precisa la publicación: Raza, Azra et al. “Oral Rigosertib (ON 01910.Na) Treatment Produces an Encouraging Rate Of Transfusion Independence In Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Patients; A Genomic Methylation Profile Is Associated With Responses”, *Blood*, 2013, 122(21). pp. 2745; en donde se revela a rigosertib, como nuevo inhibidor de molécula pequeña biodisponible por vía oral de las vías PI3-quinasa y PLK1, esta publicación confirma que la dosificación intermitente de rigosertib oral es bien tolerada y activa en la producción de transfusiones independientes en los pacientes con SMD de bajo riesgo.

Con base en lo previamente descrito, concluye la sociedad opositora que estos documentos afectan el nivel inventivo de la solicitud, dado que una persona medianamente versada en la materia podría derivar en forma evidente la composición farmacéutica pretendida, al combinar sus enseñanzas con la información general disponible antes de la fecha de presentación de la solicitud. Por lo anterior, solicita la negación del beneficio patentario sobre la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de abril de 2017 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	US8476320	“Formulations for parenteral administration of amino-substituted (E)-2, 6-dialkoxyethyl 4-substituted benzylsulfones”	02 de julio de 2013
D2	WO2014089483	“Methods and compositions for treatment of cancer”	12 de junio de 2014

D1¹ divulga formulaciones para la administración parenteral de bencilsulfonas sustituidas con (E) -2,6-dialcoxiestiril 4-sustituidas con amino y sus sales de sodio y potasio para la prevención y / o el tratamiento de afecciones mediadas por la proliferación celular anormal (Resumen).

D2² divulga un método para tratar el cáncer refractario a un agente anticanceroso que comprende administrar a un paciente con cáncer una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un agente anticanceroso (Resumen).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende (...)” (Radicado N° NC2020/0000198 del 09 de enero de 2020).

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2014089483&tab=PCTBIBLIO>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039636568/publication/US8476320B2?q=US8476320>

Oficio N° 14773 de 17 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende:	Composición acuosa parenteral que comprende: (Reiv. 1)	Una formulación oral que comprende: (Reiv. 23)
(E)-2,4,6 -trimetoxiestiril- 3 [(carboximetil) amino]- 4 metoxibencilsulfona y sus sales	Sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3 carboxi metil amino-4 metoxibencilsulfona (ON 01910.Na) (Reiv. 1)	Rigosertib (280 mg) (Reiv. 23)
Polietilenglicol básico de bajo peso molecular que comprende uno o más de: PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, y/o PEG 800	Polietilenglicol (25%-47,5%) PEG 300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800 (Reiv. 1)	Polietilenglicoles PEG 400 (62-72%) PEG 4000 (0-5%) (Reiv. 23)
pH 11 a 14	pH 8 a 14 (Reiv. 1)	—
5% o menos de agua o solución acuosa	—	Agua (0-5%) (Reiv. 23)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición acuosa para administración parenteral que comprende una cantidad eficaz de una sal sódica de (E) -2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (ON 01910.Na), del 25% al 47,5% en peso de un polietilenglicol que comprende PEG 300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800 y un tampón, en el que la composición está en un rango de pH entre 8 y 14 (Reiv. 1) para la prevención y/o tratamiento de condiciones mediadas por un crecimiento anormal de células (col. 1, lín. 60 a 64).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la composición de la solicitud contiene 5% o menos de agua o solución acuosa.

El efecto que se logra al incluir 5% o menos de agua o solución acuosa, es la obtención de formulaciones estables.

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 estable?

Sin embargo, el incluir 5% o menos de agua para obtener la composición, ya está divulgado en D2 que se refiere a una formulación oral de rigosertib que comprende 280 mg de rigosertib disueltos en 62-72% de PEG 400, 0-5% de PEG 4000 y 0-5% de agua purificada (Reiv. 23).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir 5% o menos de agua de D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la formulación es más estable a pH altos (col. 49, lín.9

Oficio N° 14773 de 17 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

y 10), que comprende un buffer de fosfato (Reiv. 1), PEG 400 (Reiv. 6) y concentraciones de 10 mg/ml a 200 mg/ml de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3 carboxi metil amino-4 metoxibencilsulfona (ON 01910.Na) (Reiv. 7). Igualmente, las formulaciones divulgadas en D1 ya eran estables a condiciones de 25°C y 60% de humedad relativa durante 12 semanas, presentando una variación del 0.18% respecto a la concentración inicial de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (ON 01910.Na) (col. 59, Tabla. 5).

Complementariamente, se observa que las composiciones reclamadas no mejoran la absorción oral de rigosertib, dado que las composiciones con un pH no ajustado tienen valores del área bajo la curva superiores (1933.29, 5351.44 ngh/ml) a las formulaciones de pH elevado reclamadas en la solicitud (928.82 y 3828 ngh/ml) (pág. 35, Tabla. 6); de la misma manera, en la comparación del perfil de absorción del ejemplo 5, no solo se varió el pH de las formulaciones sino que también se utilizaron cápsulas de composiciones diferentes como Softgel y enTRinsic™, de modo que el incremento en la absorción oral de rigosertib no se puede atribuir al ajuste del pH de las formulaciones reclamadas, pues otras condiciones como el sistema de entrega se variaron.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 26 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.

7. 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	US8476320	1 a 26	Nivel Inventivo
D2	WO2014089483	1 a 26	Nivel inventivo

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

Oficio N° **14773** de **17 de septiembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 14773 de 17 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011299		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/027514		13 de abril de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
13/07/2017				x					
Solicitante									
ONCONOVA THERAPEUTICS, INC.									
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 26
Palabras clave utilizadas	Pharmaceutical composition (E)-2,4,6-trimethoxystyryl-3-[(carboxymethyl)amino]-4-methoxybenzylsulphone OR Rigosertib OR styryl benzyl sulfone OR ON 01210.Na Polyethylene glycol OR PEG OR PEG 400 Sodium hydroxide OR NaOH pH Bioavailability
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61K 9/48, A61K 47/10, A61K 31/198, A61P 35/00, A61P 35/02
	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	US8476320	02/07/2013	1 a 26	(Reiv. 1, 6, 7)(col. 1, lín. 60 a 64)(col. 49, lín.9 y 10)(col. 59, Tabla. 5)	Y
	US8063109	22/11/2011	-	-	A
	US2015313859	05/11/2015	-	-	A
	US8664272	04/03/2014	-	-	A
Espacenet	CA2792913	29/09/2011	-	-	A
	EP1773353	18/04/2007	-	-	A
	WO9728121	07/08/1997	-	-	A
	CA2617147	08/02/2007	-	-	A
	CN102821605	12/12/2012	-	-	A
Derwent	WO2014047110	27/03/2014	-	-	A
	WO2006010152	26/01/2006	-	-	A
	WO2014089483	12/06/2014	1 a 26	(Reiv. 23)	Y
	WO2006104668	05/10/2006	-	-	A
	WO2011119863	29/09/2011	-	-	A

