

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. NC2019/0011299

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD YBIODISPONIBILIDAD PARA ADMINISTRACIÓN DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4”

Solicitante: ONCONOVA THERAPEUTICS, INC.

Nuestra Ref.: P2019/000176

RESPUESTA AL OFICIO No. 14773

NOTIFICADO EL 20 DE SEPTIEMBRE DE 2021

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado cómo modificaciones voluntarias el 09 de enero de 2022.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto presenta las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 28 a 36;
- se modifican las Reivindicaciones 6 a 8, y 13 a 22 eliminando la expresión “*alrededor* de” para mejorar el entendimiento del Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- se modifican las Reivindicaciones 1 y 5 a 7 eliminando las expresiones “*sin diluir*” y “*diluido*” para mejorar el entendimiento del Capítulo Reivindicatorio Modificado;

- se modifica la Reivindicación 11 eliminando el término “*aproximadamente*” para mejorar el entendimiento del Capítulo Reivindicatorio Modificado; y
- se modifica la Reivindicación 12 reemplazando la expresión “*está sustancialmente libre de*” por la expresión “*tiene menos de 1% en peso de un*” para mejorar el entendimiento del Capítulo Reivindicatorio Modificado
- se modifica la Reivindicación 27 reemplazando la expresión “*dosis del fármaco*” por la expresión “*cantidad*” para mejorar el entendimiento del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- 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;
- la Reivindicación 1 no es clara, dado que la expresión “*previamente tratado*” es ambigua y poco reconocida en el campo técnico;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explica en el numeral 1(a) del presente memorial, donde se las expresiones “aproximadamente”, “alrededor de” y “sin diluir” y “diluido” del Capítulo Reivindicatorio.

i) Con respecto a las expresiones “alrededor de” y “aproximadamente”, me permito señalar que las expresiones fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio. Por lo anterior, considero superada la objeción.

ii) Con respecto a la objeción de la Reivindicación 1 por el uso de la frase “previamente tratado”, me permito señalar que la Reivindicación 1 utiliza el término “polietilenglicol de bajo peso molecular previamente tratado” que se define en el párrafo [0022] como “El polietilenglicol de bajo peso molecular básico está compuesto por polietilenglicol de bajo peso molecular que ha sido tratado con un agente alcalinizante para elevar el pH a aproximadamente 10 a aproximadamente 14, cuando se mide utilizando el método de sonda directa.” Como se explica además en el Ejemplo 2, párrafo [0100], “Para el concentrado con pH ajustado, el PEG 400 se pretrató con NaOH 4,0 N para aumentar el pH sin diluir a aproximadamente pH 10 a aproximadamente pH 11. A continuación, se inició la composición añadiendo el API ON 01910.Na lentamente con agitación en el PEG 400 tratado con NaOH.” Con todo respeto, en el contexto de la solicitud, una persona con conocimientos ordinarios de la técnica entendería que “pretratado” se refiere al PEG de bajo peso molecular que ha sido mezclado con un agente alcalino antes de ser mezclado con el fármaco, (E)-2,4,6-trimetoxiestireno-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibenzilsulfona. De acuerdo con lo anterior, considero superada la objeción.

iii) Con respecto a las expresiones “sin diluir” y “diluido”, me permito señalar que los términos son claros tal y como se utilizan en el Capítulo Descriptivo, pero con el fin de avanzar en la tramitación, me permito indicar que se han eliminado los términos tal y como sugiere el Examinador. Por lo anterior, considero superada la objeción.

iv) En relación con la concisión de las Reivindicaciones (6 y 7), (13 y 14), y (16 a 19), me permito señalar respetuosamente que las Reivindicaciones 6 y 7 prevén un rango de pH más estrecho y, por tanto, no tienen el mismo alcance que la reivindicación 1. Del mismo modo, las reivindicaciones 13 y 14 especifican un porcentaje de peso específico del ingrediente activo. Y de forma similar, las reivindicaciones 16 -19 proporcionan una concentración específica del ingrediente activo.

Por lo anterior, considero superada la objeción.

v) Con respecto a la objeción de la Reivindicación 11, me permito indicar que la expresión se encontraba en la antigua Reivindicación 12. Por otro lado, es importante señalar que el Capítulo Descriptivo proporciona una definición en el párrafo [0043], el término "*sustancialmente libre de tampón agregado*" se refiere a una composición farmacéutica que tiene menos del 1% en peso de un tampón agregado. Por lo tanto, me permito sostener respetuosamente que el término es preciso. Sin embargo, para agilizar el trámite de la solicitud, la Reivindicación 12 se ha modificado para que haya "*menos de 1% en peso de un tampón agregado*".

Por lo anterior, considero superada la objeción.

vi) Con respecto a la objeción de la Reivindicación 26 me permito indicar que la expresión se encontraba en la antigua Reivindicación 27. Ahora bien, se ha modificado la Reivindicación 27 eliminando la expresión "*dosis del fármaco*".

Por lo anterior, considero superada la objeción.

Así las cosas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el MAP y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Despacho solicita definir las marcas "enTRinsic™" (pág. 13, lín. 6) y "Softgel" (pág. 35, lín. 28).

b- me permito señalar y tal como se apoya en el enlace incrustado (<https://www.capsugel.com/news/capsugel-launches-breakthrough-entrinsic-drug-delivery-technology-platform>), "enTRinsic" se refiere a cápsulas que proporcionan protección entérica y liberación dirigida de ingredientes activos sensibles al ácido gástrico en el tracto gastrointestinal superior. "softgel" no es una marca comercial, sino una descripción de una cápsula hecha de gelatina flexible que es menos propensa a romperse.

4. a- El Despacho considera que la Reivindicaciones 1 a 26 carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos US8476320 (D1) y WO2014089483 (D2).

El Despacho argumenta que D1 es el estado de la técnica más cercano a 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 (Reivindicación 1) para la prevención y/o tratamiento de condiciones mediadas por un crecimiento anormal de células (col. 1, lín. 60 a 64). El Examinador indica que D1 **no divulga que la composición de la solicitud contiene 5% o menos de agua o solución acuosa.**

El Despacho afirma que 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 propuesto por el Examinador lo formula de la siguiente manera: *¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición estable?*

El Despacho afirma que 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 (Reivindicación 23).

Finalmente, el Despacho señala que la persona medianamente versada en la materia, incluiría 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 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.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explica en el punto 1 del presente memorial.

Ahora bien, me permito señalar que el alcance de la Reivindicación 1 está dirigido una composición farmacéutica que comprende, a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables; b) polietilenglicol básico previamente tratado de bajo peso molecular; c) pH de 11,0 a 14,0; y d) menos de 5% de agua o solución acuosa.

ii) Por su parte, D1 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.

Por su lado, D2 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

iii) Ahora bien, **me permito señalar que ninguna de las referencias citadas por el opositor** describe o sugiere la formulación reivindicada de (E)-2,4,6-trimetoxiestireno-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que tienen polietilenglicol básico pretratado de bajo peso molecular; un pH de 11,0 a 14,0; y menos del 5% de agua o solución acuosa. Además, en el Ejemplo 2, la presente solicitud proporciona pruebas de la sorprendente e inesperada estabilidad superior de las formulaciones reivindicadas (identificadas como ZBR006 y ZBP026 en la Tabla 2) en

comparación con las formulaciones anteriores preparadas con PEGS de bajo peso molecular no ajustados al pH o no pretratados (como las formulaciones del documento US 8,063,109 e identificadas como ZBN060 y ZBN061 en la Tabla 2) y, específicamente, las formulaciones ejemplares de los Ejemplos VIII y IX del documento US 8,476,320 que utilizan 50% y 25% de PEG 400, tampón fosfato y pH de aproximadamente 10.0 (identificados como 50% PEG y 25% PEG en la Tabla 2). Los datos se resumen en la Tabla 2 y muestran que la impureza total para el producto farmacéutico sin ajuste de pH (ZBN060 y ZBN061) estaba fuera del límite de especificación (2,0%) cuando se almacenaba a 25°C/60%RH durante 2 meses y más. El PEG al 25% con tampón fosfato también estaba fuera de la especificación cuando se almacenaba a 25°C/60%RH durante 2 meses y más. Además, el PEG al 50% con tampón fosfato ya mostraba cerca del 1% de impurezas a los 2 meses. Por el contrario, la impureza total se redujo en gran medida en el momento de la liberación para el producto farmacéutico con pH ajustado (ZBR006 y ZBP026) y el aumento también se ralentizó significativamente en la misma condición de almacenamiento (25°C/60%RH). La impureza total no superaba el 0,5% incluso después de 18 meses de almacenamiento a 25°C/60%RH, mientras que la impureza total de las otras formulaciones superaba el 1,3% a los 12 meses. Se espera que la impureza total del producto farmacéutico con pH ajustado (ZBR006 y ZBP026) esté dentro de la especificación (NMT2.0%) a 25°C/60%RH durante 24 meses, basándose en la tendencia.

No hay ninguna sugerencia en el estado de la técnica citado de que el tratamiento del PEG de bajo peso molecular con base antes de añadir el ingrediente activo produzca tal estabilidad mejorada. Las presentes formulaciones son nuevas y no evidentes respecto al estado de la técnica.

Por su lado, con respecto a D1 y D2 citados por el Despacho, me permito señalar los siguientes argumentos:

El Despacho se basó en el documento D1 (US 8.476.320) como el estado de la técnica más cercano y citó la reivindicación 1 como la que supuestamente enseña composiciones acuosas para administración parenteral que comprenden (E)-2,4,6-trimetoxiestireno-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibenzilsulfona sal de sodio (ON 01910-Na), de 25 % en peso a 47,5 % en peso de polietilenglicol que comprende PEG 300, PEG 400 o PEG 800 y un tampón. % a 47,5 % en peso de polietilenglicol que comprende PEG 300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800 y un tampón, estando la composición en un rango de pH entre 8 y 14. El examinador alegó que la única diferencia entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 es que la composición de la solicitud contiene un 5% o menos de agua o

solución acuosa. El examinador citó entonces a D2 (WO 2014/089483) por su divulgación de una formulación oral de 280 mg de rigosertib, 62 - 72 % de PEG 400, 0 - 5% de PEG 4000, y 0 - 5% de agua.

Como se ha comentado anteriormente, ninguna de las referencias del estado de la técnica describe o sugiere la formulación reivindicada de **(E)-2,4,6-trimetoxiestireno-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que tienen polietilenglicol básico pretratado de bajo peso molecular; un pH de 11,0 a 14,0; y menos del 5% de agua o solución acuosa.** Además, en el Ejemplo 2, la presente solicitud proporciona pruebas de la sorprendente e inesperada estabilidad superior de las formulaciones reivindicadas (identificadas como ZBR006 y ZBP026 en la Tabla 2) en comparación con las formulaciones anteriores preparadas con PEGS de bajo peso molecular no ajustados al pH o no pretratados (como las formulaciones del documento US 8,063,109 e identificadas como ZBN060 y ZBN061 en la Tabla 2) y, específicamente, las formulaciones ejemplares de los Ejemplos VIII y IX del documento US 8,476,320 que utilizan 50% y 25% de PEG 400, tampón fosfato y pH de aproximadamente 10. 0 (identificados como 50% PEG y 25% PEG en la Tabla 2). Los datos se resumen en la Tabla 2 y muestran que la impureza total para el producto farmacéutico sin ajuste de pH (ZBN060 y ZBN061) estaba fuera del límite de especificación (2,0%) cuando se almacenaba a 25°C/60%RH durante 2 meses y más. El PEG al 25% con tampón fosfato también estaba fuera de la especificación cuando se almacenaba a 25°C/60%RH durante 2 meses y más. Además, el PEG al 50% con tampón fosfato ya mostraba cerca del 1% de impurezas a los 2 meses. Por el contrario, la impureza total se redujo en gran medida en el momento de la liberación para el producto farmacéutico con pH ajustado (ZBR006 y ZBP026) y el aumento también se ralentizó significativamente en la misma condición de almacenamiento (25°C/60%RH). La impureza total no superaba el 0,5% incluso después de 18 meses de almacenamiento a 25°C/60%RH, mientras que la impureza total de las otras formulaciones superaba el 1,3% a los 12 meses. Se espera que la impureza total del producto farmacéutico con pH ajustado (ZBR006 y ZBP026) esté dentro de la especificación (NMT2.0%) a 25°C/60%RH durante 24 meses, basándose en la tendencia.

No hay ninguna sugerencia en el estado de la técnica citado de que el tratamiento del PEG de bajo peso molecular con base antes de añadir el ingrediente activo produzca tal estabilidad mejorada. Las presentes formulaciones son nuevas y no evidentes con respecto a la técnica anterior.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que, de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve a la persona medianamente versada en la materia a combinar las enseñanzas de los documentos¹. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”² (énfasis fuera del texto).

En este punto es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible. Aplicar un estándar de “posibilidad de alcanzar” en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. Por el contrario, el análisis de patentabilidad debe solamente centrarse en si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la cuestión no es si algunos de los elementos reclamados se encuentran en el estado de la técnica, sino si la persona medianamente versada en la materia, contando con el conocimiento del arte previo y sus conocimientos generales del estado del arte, más no de la invención misma, derivaría de manera obvia las características diferenciadoras y los efectos técnicos logrados.

iv) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que, de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³. En conclusión, según nuestro anterior análisis utilizado anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no

¹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1

² Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

³ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las características reclamadas.

v) Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo de las Reivindicaciones 2 a 27, me permito señalar que éstas son dependientes de la Reivindicación 1 y por lo tanto heredan todas las características novedosas e inventivas de la presente invención. Específicamente, la Guía de la SIC establece que *“una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger”*⁴ (énfasis fuera del texto). De acuerdo a lo anterior, las Reivindicaciones 2 a 27, al incluir las características no obvias de la Reivindicación independiente 1, heredan la misma condición de no obviedad a la luz del arte previo citado.

4. a- El Despacho considera que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

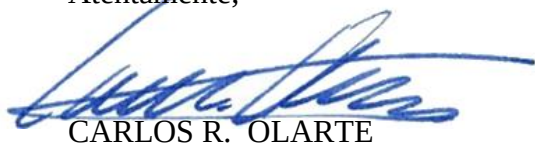
b- Con el objeto de facilitar el trámite de la presente invención, y tomando como base la sugerencia del Despacho, me permito indicar que el nuevo título de la presente invención es:

**“FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD DE
(E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4, Y
POLIETILENGLICOL DE BAJO PESO MOLECULAR”**

Por lo tanto, considero superada la anterior objeción.

5. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486, y por consiguiente solicito amablemente al Despacho que proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

⁴ Ibídem, Sección 2.6.4.2

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Pago por tasa de modificación.