

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5047 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

Señor(a)
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, 62/485,355, 13 de abril de 2017.

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

US, PCT/US17/48890, 28 de agosto 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 31 de enero de 2022, bajo el número NC2019/0011299, 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 27 del radicado N° NC2019/0011299 del 31 de enero de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones farmacéuticas con mayor estabilidad para la administración oral y parenteral, así como de composiciones farmacéuticas con biodisponibilidad oral mejorada.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables, polietilenglicol, un pH de 11 a 14 y menos de 5% 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° 5047 de 8 de abril de 2022

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 del 31 de enero de 2022, solicitó la modificación del título a: “FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4, Y POLIETILENGLICOL DE BAJO PESO MOLECULAR”, la cual no se acepta porque la solicitud no evidencia que las composiciones tengan una mayor biodisponibilidad. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4, Y POLIETILENGLICOL DE BAJO PESO MOLECULAR”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 y sus dependientes no son claras porque con la expresión “*polietilenglicol básico previamente tratado*” se está definiendo al polietilenglicol a través de un proceso de elaboración de la composición, en donde se le ha añadido un agente alcalino para incrementar su pH. Sin embargo, una composición únicamente se debe caracterizar en términos de sus componentes y proporciones, en consecuencia, se sugiere retirar la expresión “*básico previamente tratado*” de la reivindicación 1 y sus dependientes, por cuanto no es considerada como una característica técnica de una composición o de un componente de la formulación. Además, para una persona con conocimiento técnico en la materia, tampoco es reconocido qué tipo de polietilenglicol es un “*polietilenglicol básico previamente tratado*”, comoquiera que estos se denominan en el campo farmacéutico por su peso molecular promedio, tal como el PEG400.
- Las reivindicaciones 13 a 20 no son claras, ya que presentan una redacción inadecuada en la expresión “*es de*”. Se sugiere reemplazar por la frase “*porque comprende de*”.
- Las reivindicaciones 13 a 20 no son claras, dado que están caracterizando las composiciones porque son adecuadas para administrarse por vía parenteral (Reiv. 13 a 15) u oral (Reiv. 16 a 19), lo que no se considera una característica esencial de una composición. Se sugiere retirar dichas expresiones y ubicarlas en el preámbulo, a manera de ejemplo, “*Una composición para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende de 6 a 8.5 en peso de (...)*”.
- Las reivindicaciones 24 a 27 no son claras porque reclaman “*una forma de dosificación oral*”, lo cual es equivalente a una composición farmacéutica de administración oral. Se sugiere reemplazar “*Una forma de dosificación oral, caracterizada porque comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones (...)*” por “*La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones (...)*”. Además, con la palabra “*dosificación oral*” se puede hacer alusión incluso a un método de tratamiento, cuya materia esta exceptuada de patentabilidad.
- La reivindicación 20 no es clara, por cuanto reclama la composición farmacéutica de administración oral de las reivindicaciones 13 a 15, no obstante, en dichas reivindicaciones se reclaman son composiciones parenterales. Se sugiere modificar la dependencia según corresponda, haciendo las modificaciones previas recomendadas.



Oficio N° 5047 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

4. 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-dialkoxystryl 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).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0011299 del 31 de enero de 2022).

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:	Composición acuosa parenteral que comprende: (Reiv. 1)	Una formulación oral que comprende: (Reiv. 23)
a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables	Sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3 carboxi metil amino-4 metoxibencilsulfona (ON 01910.Na) (Reiv. 1)	Rigosertib (280 mg) (Reiv. 23)
b) Polietilenglicol de bajo peso molecular	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)
c) pH de 11,0 a 14,0	pH 8 a 14 (Reiv. 1)	—

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039636568/publication/US8476320B2?q=US8476320>

² <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2014089483&tab=PCTBIBLIO>

Oficio N° 5047 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

d) menos de 5% 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 con un contenido de impurezas inferior del 2%.

Sin embargo, dicho efecto no es sorprendente o inesperado, por cuanto D1 ya enseñaba que un efecto de estabilización importante se observaba cuando se disminuía la constante dieléctrica del vehículo de la formulación, por ejemplo, en formulaciones del 25 o 50% de PEG 400 o propilenglicol, y que la estabilidad del ON 01910.Na era además incrementada por ajustar el pH del medio acuoso por encima de 8 (pág. 58, Ej. II)

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 formulaciones alternativas?

Sin embargo, el incluir 5% o menos de agua o solución acuosa para obtener una formulación, ya está divulgado en el documento 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.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 27 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.

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	US8476320	1 a 27	Nivel Inventivo
D2	WO2014089483	1 a 27	Nivel inventivo

Oficio N° 5047 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la modificación de las reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“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.”*

Con relación a lo anterior, es oportuno aclarar al solicitante que las reivindicaciones deben ser lo suficientemente claras sin la necesidad de que se tenga que recurrir a la descripción para la comprensión de cualquier término o expresión que se encuentre en las mismas. Ahora bien, tal como lo menciona el solicitante, el *“polietilenglicol de bajo peso molecular previamente tratado”* describe como tal, es un paso del proceso de elaboración de la composición en el cual, al polietilenglicol se le agrego un agente alcalino para modificar el pH, lo que no es considerado como una característica técnica esencial de una composición, por lo tanto, se sugiere retirar la expresión *“básico previamente tratado”*.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante sostiene 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-metoxibenzilsulfona 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.*

No hay ninguna sugerencia en el estado de la técnica citado de que el tratamiento del



Oficio N° 5047 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

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.”

Sobre los argumentos expuestos previamente, esta Oficina aclara que la única diferencia entre la composición de la invención y las composiciones de D1, es que la composición reclamada comprende menos del 5% de agua o solución acuosa. Como se indicó anteriormente, el tratamiento previo del polietilenglicol con un agente alcalinizante no es más que un paso del proceso de elaboración de la composición para incrementar el pH de la formulación entre 11 a 14, lo cual no se considera nuevo o inventivo, puesto que D1 ya enseñaba que el ON 01910.Na es más estable cuando el valor del pH se ajusta por encima de 8 (con ácido fosfórico o con NaOH) (pág. 58, col. 1 y 2), en consecuencia, el rango de pH divulgado en D1 (8 a 14) (Reiv. 1) se solapa con el reclamado, y por lo tanto, ni el tratamiento previo del polietilenglicol, ni el rango de pH son considerados como características técnicas diferenciales de la invención respecto al arte previo. Asimismo, es oportuno mencionar que D1 también divulgaba que la disminución de la constante dieléctrica en el vehículo de la formulación conllevaba a un efecto estabilizante pronunciado, de hecho, en D1 se ejemplifica una formulación en donde el ON01910.Na se formula en 100% de PEG400, de modo que para esta Oficina, la composición no es inventiva, por cuanto una persona con conocimiento técnico en la materia hubiera encontrado suficientes enseñanzas y sugerencias en D1 para la obtención de formulaciones ON 01910.Na, a pH altos, con un bajo contenido de agua, estables y con bajo contenido de impurezas. Además, D2 también proporciona formulaciones de administración oral de ON 01910.Na, en las cuales el contenido de agua es inferior al 5%.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, para esta Oficina la composición reclamada en la solicitud no es inventiva.

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° 5047 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 5047 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011299		1°		2°	x	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		
13/04/2017				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 27
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 OR macrogol OR PEO OR POE Sodium hydroxide OR NaOH pH stable impurities
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 27	(Reiv. 1, 6, 7)(col. 1, lín. 60 a 64)(col. 49, lín.9 y 10)(col. 59, Tabla. 5) (pág. 58, Ej. II) (pág. 58, col. 1 y 2)	Y
	US8063109	22/11/2011	-	-	A
	US2015313859	05/11/2015	-	-	A
	US8664272	04/03/2014	-	-	A
Espacenet	EP2552199	06/02/2013	-	-	A
	EP2046343	15/04/2009	-	-	A
	WO2015074281	28/05/2015	-	-	A
	WO2014089483	12/06/2014	1 a 27	(Reiv. 23)	Y
	WO2016050210	07/04/2016	-	-	A
Patbase	US2015313859	05/11/2015	-	-	A
	US2013012589	10/01/2013	-	-	A
	US2016113911	28/04/2016	-	-	A

Oficio N° 5047 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

	US2015094276	02/04/2015	-	-	A
Derwent	WO2014047110	27/03/2014	-	-	A
	WO2006010152	26/01/2006	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
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: 24/03/2022					