

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2019/0011299

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4, Y POLIETILENGLICOL DE BAJO PESO MOLECULAR”

Solicitante: ONCONOVA THERAPEUTICS, INC.

Nuestra Ref.: P2019/000176

RESPUESTA AL OFICIO No. 5047, NOTIFICADO EL 11 DE ABRIL DE 2022

(SEGUNDO 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 prorroga 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 el 31 de enero de 2022 junto con la respuesta al primer examen de fondo.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en la Reivindicación 1 se introduce la expresión “*que comprende uno o más de PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y/o PEG800*”, la cual encuentra soporte en la página 6 del Capítulo Descriptivo;
- en las Reivindicaciones 13 a 20 se reemplaza la expresión “*y es de*” por “*comprende*”;

- en las Reivindicaciones 13 a 15 se elimina la expresión “*la composición es adecuada para administración parenteral*”, y se introduce la expresión “*para administración parenteral*” en el preámbulo de la reivindicación;
- en las Reivindicaciones 16 a 20 se elimina la expresión “*la composición es adecuada para administración oral*”, y se introduce la expresión “*para administración oral*” en el preámbulo de la reivindicación;
- en la Reivindicación 24 se elimina la expresión “*una forma de dosificación oral, caracterizada porque comprende*”, y se introduce la expresión “*caracterizada porque comprende*”;
- en las Reivindicaciones 25 a 27 se reemplaza la expresión “*forma de dosificación*” por “*composición farmacéutica para administración*”;

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

2. a- El Despacho señala que el título no se acepta porque la solicitud no evidencia que las composiciones tengan una mayor biodisponibilidad, por lo cual sugiere modificarlo por:

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

b- Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título, aceptando la gentil sugerencia del Despacho, por lo cual considero completamente superada la objeción relacionada.

3. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- 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; Además, 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;

- las Reivindicaciones 13 a 20 no son claras, ya que presentan una redacción inadecuada en la expresión “*es de*”;
- las Reivindicaciones 13 a 20 no son claras, dado que están caracterizando las composiciones porque son adecuadas para administrarse por vía parenteral u oral, lo que no se considera una característica esencial de una composición;
- 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;
- 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.

b- i) En respuesta a la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 1, me permito señalar que la Reivindicación 1 se modificó para incluir los PEGs de bajo peso molecular especificados y se ajustó a la definición proporcionada en la página 12, líneas 9 a 11 del Capítulo Descriptivo. También, me permito señalar a título ilustrativo que, dicha reivindicación se ajusta a la Reivindicación 1 de la correspondiente solicitud EP 2018718572.3 que ha recibido una intención de concesión y a la Reivindicación 1 de la correspondiente patente concedida en US 11.382.877 B2.

ii) Ahora bien, respecto a las objeciones relacionadas con las Reivindicaciones 13 a 20 y 24 a 27, me permito señalar que se han corregido los problemas de forma detectados en las Reivindicaciones 13 a 20. Asimismo, se han reformulado las reivindicaciones de composición para que refieran a su adecuación para administración parenteral u oral cuando corresponda, tal como sugiere el Despacho evitan cualquier problema no solo de claridad sino también de exclusiones a la patentabilidad.

De otra parte, las Reivindicaciones 24 a 27 que reclamaban formas de dosificación oral también han sido reformuladas como sugiere el Despacho para ahora referirse a composiciones.

Por consiguiente, a la luz de las modificaciones realizadas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión

establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (en adelante MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 27 carecen de nivel inventivo a la luz de las patentes US8476320 (D1) y WO2014089483 (D2).

El despacho considera a D1 como el arte previo 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).

El Despacho afirma que 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. Además, 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 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 es: “¿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.

b- i) En respuesta a la supuesta falta de nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 27 y en relación con el arte previo citado por el Despacho, respetuosamente difiero de lo señalado por el Despacho, ya que, aunque no se conozca previamente o no se comprenda bien, el PEG de bajo peso molecular que no es pretratado con un agente alquilante no es el mismo componente que el PEG de bajo peso molecular que es pretratado con un agente alquilante. Como analogía, esto sería similar a decir que las uvas secas (pasas) no son lo mismo que las uvas y no se comportan de la misma manera cuando se dejan en el mostrador y no tienen el mismo sabor cuando se utilizan en la cocina. Si en una receta de galletas de avena se piden pasas, no se utilizan uvas y se espera obtener la misma galleta.

De otra parte, se ha demostrado que las formulaciones hechas con PEG de bajo peso molecular pretratado con un agente alcalinizante son mucho más estables que las formulaciones de la técnica anterior que no especificaban el uso de PEG básico pretratado de bajo peso molecular. Como se explica más adelante en el Ejemplo 2, párrafo [0100], “*Para el concentrado de 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*”, (énfasis añadido). El Capítulo Descriptivo define en el párrafo [0022] el término “*polietilenglicol básico de bajo peso molecular pretratado*” como sigue:

“El polietilenglicol básico de bajo peso molecular se compone de 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”.

Por lo tanto, el Ejemplo 2 proporciona información sobre cómo hacer un componente de la composición farmacéutica, PEG básico pretratado de bajo peso molecular, que se utiliza para producir como formulación sorprendentemente estable. Respetuosamente, en el contexto de la solicitud, una persona medianamente versada en la materia entendería que el “*PEG básico pretratado de bajo peso molecular*” es un ingrediente distinto del PEG normal de bajo peso molecular que se mezcla con el fármaco, (E)-2,4,6-trimetoxiestireno-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y que luego se somete a un ajuste de pH.

De otra parte, las referencias del estado de la técnica no describen ni sugieren la formulación reivindicada de (E)-2,4,6-trimetoxiestireno-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que tienen polietilenglicol de bajo peso molecular pretratado básico; 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.

Asimismo, el Ejemplo 2 muestra que la estabilidad de la formulación no es sólo una cuestión de ajustar el pH después de mezclar el PEG de bajo peso molecular y el rigosertib. Aunque el solicitante no desea estar atada a una teoría particular, el solicitante tiene la hipótesis de que el PEG de bajo peso molecular que no ha sido pretratado con un agente alcalinizante, tiene algún ácido residual u otro agente que desestabiliza la formulación. En cualquier caso, está claro que el solicitante ha desarrollado una nueva composición farmacéutica fiable y estable. Tanto en Europa como en Estados Unidos, así como en otros países, se ha considerado que la formulación reivindicada es patentable con respecto al estado de la técnica citado.

En adición a lo anterior, en el arte previo citado no se sugiere que el uso de PEG básico pretratado de bajo peso molecular produzca dicha estabilidad mejorada. Por lo tanto, las presentes formulaciones son nuevas y no evidentes con respecto al estado de la técnica.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a las composiciones reclamadas en la presente invención no habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por los documentos citados. Asimismo, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las composiciones aquí reclamadas con sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos técnicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales. Por lo tanto, en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su segundo examen de fondo han sido resueltas. Por consiguiente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por lo tanto, solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.