

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 62930

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

*Por la cual se otorga una Patente de Invención*

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)**

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 11 de octubre de 2019, con el N° NC2019/0011299, por ONCONOVA THERAPEUTICS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD, PARA ADMINISTRACIÓN DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/027514 del 13 de abril de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 886 el 18 de febrero de 2020 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

**Análisis 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:

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



Resolución N° 62930

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

composición acuosa para administración parenteral que comprende una sal de sodio de (E) -2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (ON01910.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 PEG300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800 y un tampón en un rango de pH de 7.1 a 10, específicamente comprende aproximadamente 25 mg/ml 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.), así como estudios de fase II/III de I.V rigosertib más gemcitabina para el cáncer de páncreas y un estudio de fase III de I.V. rigosertib para el síndrome mielodisplásico está en curso. 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 después de completar terapia con el agente anticancerígeno. Este documento, reivindica la formulación oral de 280 mg rigosertib disuelto en aproximadamente 62 a 72% de PEG400, 0-5% de PEG4000 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



Resolución N° 62930

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

disponible antes de la fecha de presentación de la solicitud. Por lo anterior, solicita la negación del beneficio patentario sobre la presente solicitud.

**Respuesta de la Oficina**

Referente a los documentos US8476320 y US8063109, esta Oficina se permite indicar que aunque divulguen composiciones que comprendan la sal de sodio de (E) -2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (ON 01910.Na), 25% a 47.5% o al menos 50% en peso de un polietilenglicol que comprende PEG 300, PEG 400, PEG 600 o PEG 800 y un pH de 8 a 14 o un tampón en el intervalo de 7.1 a 10, dichos documentos no revelan que el polietilenglicol se trata previamente con un agente alcalino, ni la inclusión de menos de 5% de agua o solución acuosa en composiciones con un pH de 11 a 14, por lo anterior, los documentos US8476320 y US8063109 no se consideran relevantes para afectar el nivel inventivo, además porque tampoco sugieren la disminución de impurezas debido a la inclusión de polietilenglicol básico previamente tratado.

De manera similar, se encuentra que 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”, está enfocada en determinar la farmacocinética, dosis, seguridad y eficacia antitumoral de una formulación oral de rigosertib, sin embargo, no revela el desarrollo de ninguna formulación que comprenda propilenglicol básico, ni datos relacionados con la estabilidad de composiciones farmacéuticas, por consiguiente, no es relevante para sugerir la invención reclamada.

Ahora bien, respecto a la publicación “Olmes, 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”, esta Oficina manifiesta que la mencionada publicación no divulga ninguna composición que comprenda polietilenglicol, menos del 5% de agua y un pH de 11 a 14, por el contrario, presenta la aplicación de Rigosertib en la inhibición de ciclina D1, cuyo objeto difiere del efecto técnico presentado por la composición reclamada.

Con relación al documento US2015313859, esta Oficina precisa que si bien revela formulaciones orales que comprenden 280 mg de rigosertib en aproximadamente 62-72% de PEG400, y del 0-5% de agua purificada, este tampoco revela la inclusión de polietilenglicol básico, ni el efecto técnico de la presente solicitud relacionado con la estabilidad a largo plazo de las composiciones.

Finalmente, en referencia a 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”, esta Oficina evidencia que su enfoque se basa en el tratamiento oral de rigosertib para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos, sin embargo, la publicación no refiere los componentes de las composiciones empleadas, y como consecuencia de ello, tampoco es relevante para afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Teniendo en cuenta las aclaraciones previas, esta Oficina se permite indicar que los documentos citados por la sociedad opositora no desvirtúan de manera alguna las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

Resolución N° 62930

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 5047 del 8 de abril de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0011299 el 25 de agosto de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 27 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 27 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0011299 el 25 de agosto de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a una composición farmacéutica que comprende (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, que difiere del estado de la técnica más cercano, US8476320, en la inclusión de polietilenglicol básico previamente tratado y en un contenido de menos de 5% de agua o solución acuosa.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto de obtener formulaciones estables con un porcentaje de impurezas inferior al 0.5% por 18 meses después de un almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 27 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011299 el 25 de agosto de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD QUE COMPRENDEN (E)-2,6-DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4, Y POLIETILENGLICOL DE BAJO PESO MOLECULAR”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio (E),

**RESUELVE**

**ARTÍCULO 1:** Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

**ARTÍCULO 2:** Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

Resolución N° 62930

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

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

**Clasificación IPC:** A61K 9/00, A61K 9/48, A61K 47/10, A61K 31/198, A61P 35/00, A61P 35/02.

**Reivindicaciones:** 1 a 27 incluidas en el radicado bajo el No NC2019/0011299 el 25 de agosto de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

**Titular:** ONCONOVA THERAPEUTICS, INC.

**Domicilio:** 12 PENNS TRAIL, NEWTOWN 18940 PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

**Inventor:** Manoj MANIAR.

**Prioridades N°:** 13/04/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/485,355.  
28/08/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 15/688,320.  
28/08/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), PCT/US17/48890.

**Solicitud internacional N°:** PCT/US2018/027514

**Fecha:** 13 de abril de 2018.

**Vigente desde:** 13 de abril de 2018

**Hasta:** 13 de abril de 2038.

**ARTÍCULO 3:** El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

**ARTÍCULO 4:** Notificar el contenido de la presente resolución a ONCONOVA THERAPEUTICS, INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiendo que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 13 de septiembre de 2022



Firmado digitalmente  
por: JUAN CAMILO  
DURAN TELLEZ  
Fecha: 2022.09.13  
12:04:00 COT  
Razón: Validez jurídica.  
Ubicación: Bogotá,  
Colombia.



**ANEXO 1**

**REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

1. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque 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 que comprende uno o más de PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y/o PEG800;
  - c) pH de 11,0 a 14,0; y
  - d) menos de 5% de agua o solución acuosa.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque dicho polietilenglicol básico previamente tratado de bajo peso molecular comprende uno o más de PEG 200, PEG 300, PEG 400 y/o PEG 600.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADA porque hay menos o igual a 2% de agua o solución acuosa.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque dicho polietilenglicol se trata previamente con al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de bario, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metasilicato de sodio, hidróxido de calcio, fosfato de trisodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de amonio, aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en arginina, lisina y glicina, y sus sales, dietilamina, trietilamina, trometamina, picolina, diciclohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque dicho polietilenglicol se trata previamente con NaOH.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque dicho polietilenglicol previamente tratado tiene un pH de 9,0 a 11,0.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque dicha composición farmacéutica tiene un pH de 12,0 a 13,5.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque dicha composición farmacéutica tiene un pH de 12,6 a 13,0.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADA porque comprende (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADA porque dicho polietilenglicol previamente tratado de bajo peso molecular es PEG 400.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADA porque dicha composición comprende menos de 1% de agua.

Resolución N° 62930

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA porque dicha composición tiene menos de 1% en peso de un tampón agregado.
13. La composición farmacéutica para administración parenteral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADA porque comprende de 6 a 8,5% en peso de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
14. La composición farmacéutica para administración parenteral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA porque comprende de 6,7 a 8,3% en peso de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
15. La composición farmacéutica para administración parenteral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA porque comprende de 6 a 7% en peso de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
16. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADA porque comprende de 35 mg/ml a de 300 mg/ml de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
17. La composición farmacéutica para administración oral de la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque comprende 35 mg/ml de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
18. La composición farmacéutica para administración oral de la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque comprende 70 mg/ml de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
19. La composición farmacéutica para administración oral de la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque comprende de 280 mg/ml (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
20. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, CARACTERIZADA porque comprende 75 mg/ml de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, CARACTERIZADA porque dicha composición comprende de 87% en peso a 94% en peso de PEG 400.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, CARACTERIZADA porque dicha composición comprende 92% p/p de PEG 400 y 6,7% p/p de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
23. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición comprende,

Resolución N° 62930

Ref. Expediente N° NC2019/0011299

- a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio;
- b) PEG 400 básico previamente tratado;
- c) pH de 12,6 a 13,0; y
- d) menos o igual al 2% de agua o solución acuosa.

24. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 16 a 19 y 23, CARACTERIZADA porque comprende de 35 a 400 mg de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.

25. La composición farmacéutica para administración oral de la reivindicación 24, CARACTERIZADA porque dicha composición farmacéutica está en forma de una cápsula de gel, una cápsula sin gelatina y una cápsula entérica.

26. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 25, CARACTERIZADA porque la concentración del fármaco es de 35 a 300 mg/ml.

27. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, CARACTERIZADA porque la cantidad de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio es de 70 a 80 mg o de 270 mg a 290 mg.

