

Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: Composición liofilizada de pegaspargasa
Solicitante: GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LIMITED
Exp. No.: NC2021/0008047
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 12.480 de 2023.

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LIMITED., por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia de la siguiente forma:

1. De la solicitud de patente

1.1. Reivindicaciones

En cuanto a las objeciones presentadas por el examinador a la claridad de las reivindicaciones, el solicitante hace las siguientes observaciones y aclaraciones:

- i. Respecto al argumento del examinador relacionado con que *"(...) en las reivindicaciones 1 a 10, 12 a 15 y 17, las expresiones: "preferiblemente" y "opcionalmente", precediendo una característica no son limitativos, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación."*

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual las características precedidas por las expresiones objetadas han sido separadas en reivindicaciones dependientes adicionales.

- ii. En cuanto al argumento de que las reivindicaciones comprenden *"(...) resultados a alcanzar y no definen al producto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado."*

El solicitante manifiesta su desacuerdo con la objeción del examinador. No se puede reclamar un resultado a alcanzar cuando las expresiones que supuestamente definen el resultado a alcanzar están en el preámbulo de la reivindicación, el cual constituye la materia sobre la cual no se puede buscar protección. Asimismo, no se puede decir que

se reclama un resultado a alcanzar, cuando las reivindicaciones 1 y 2 se refieren a una composición que en ningún momento se define como “*óptima*” o “*estable*”, sino que, por el contrario, se define por sus componentes y las características y proporciones de los mismos. Por otro lado, el hecho que la composición sea “*liofilizada*” no constituye un resultado a alcanzar, sino que, por el contrario, define la naturaleza específica de la composición.

Respecto a la reivindicación 17, nueva reivindicación 41, el solicitante llama la atención del examinador al hecho que la misma depende de otras reivindicaciones que definen la composición por sus características técnicas esenciales, por lo que repetir la misma información resulta redundante e innecesario.

- iii. Respecto a la objeción del examinador a la falta de concisión de las reivindicaciones 1 y 2.

Con el fin de subsanar la objeción a la reivindicación 1, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han definido de manera más clara los componentes presentes en la composición. Respecto a la concisión de la reivindicación 2, el solicitante considera que no es posible restringir el “*enlazador*”, el “*conector succinato*” y el “*enlace amida a uno o más grupos amina primaria*” cuando para el técnico medio debe ser claro que si una asparaginasa se une con mPEG cada uno de los elementos mencionados hacen parte o de la asparaginasa o del mPEG y pueden identificarse con facilidad sobre la molécula.

- iv. El examinador objeta la reivindicación 16, nueva reivindicación 40, por definir un producto mediante su proceso de fabricación

El solicitante está en desacuerdo con la objeción del examinador, ya que parte de la premisa de que la misma carece de novedad y nivel inventivo cuando, como se demostrará a continuación, la materia objeto de la presente solicitud es novedosa e inventiva por sobre las enseñanzas del estado del arte. Por lo tanto, es perfectamente válido definir la composición de la reivindicación 40 por su método de fabricación.

- v. Finalmente, el examinador objeta las etapas del proceso de la reivindicación 11, nueva reivindicación 27, argumentando que la misma define el método empleando descriptores excesivamente genéricos.

Al respecto, el solicitante considera que la manera en que se define el método es suficientemente clara y las condiciones técnicas esenciales se reclaman de manera completa en las reivindicaciones dependientes. Limitar los pasos del método a unas

condiciones específicas cuando el examinador no ha demostrado que el estado del arte anticipe el método como se reclama resulta injustificado.

2. Examen de patentabilidad

2.1. Novedad

El examinador objeta la novedad de la reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas del documento CN105796507 (en adelante D1). Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se definen de manera más clara los componentes de la composición. Particularmente, la nueva reivindicación 1 establece que el crioprotector se selecciona de poliol, polímero y aminoácido, en tanto que el agente de carga es un aminoácido que se selecciona de glicina, histidina y arginina, los cuales no se incluyen entre los componentes de la composición de D1, por lo que la nueva reivindicación 1 es novedosa por sobre las enseñanzas de la anterioridad citada.

2.2. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de D1 y WO2018/017190 (en adelante D2).

En primer lugar, el solicitante llama la atención del examinador al hecho que el documento D1 ha sido citado en la presente solicitud, en donde el solicitante aclara que *“El documento CN105796507A describe una composición estable de pegaspargasa que contiene sorbitol, un agente protector, un agente regulador y un tensioactivo. Sin embargo, la composición aborda la estabilidad en forma líquida y la protección durante la congelación. Dicha solicitud falla en proporcionar una composición liofilizada estable.”*

Tal como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio, la composición de la presente invención comprende glicina, un componente que no es divulgado por D1. Por lo tanto, la diferencia entre el objeto de la presente invención y D1 va más allá de simplemente incorporar un enlazador de succinato.

La incorporación de glicina en la composición de pegaspargasa de la presente invención le confiere a la torta liofilizada una estabilidad mejorada durante el almacenamiento. Tal como se establece en la descripción de la presente invención, la torta liofilizada de la composición de la presente invención tiene varias ventajas, a saber:

1. La composición de la presente invención es tal que proporciona el apoyo mecánico deseado a la estructura de la masa resultante impartiendo así estabilidad a la

composición de la pegaspargasa y aumenta su capacidad para manejar el estrés del proceso de liofilización, dando como resultado un producto estable al almacenamiento.

2. El proceso de la presente invención es tal que el tiempo de liofilización se reduce considerablemente frente a otros procesos del arte anterior, allanando así el camino hacia un proceso económicamente viable disminuyendo en casi 2 días, el tiempo de ejecución del liofilizador y de utilización de las instalaciones. El proceso de liofilización optimizado para la novedosa composición de pegaspargasa como se detalla en esta invención se completa en menos de 3 días, lo que supone una notable mejora en el proceso de liofilización de casi 5 días (112,5 horas).
3. La composición de la presente invención permite el uso de ninguna o baja concentración de sal en la composición de pegaspargasas liofilizadas, proporcionando ventajas en términos de temperatura eutéctica y de transición vítrea.
4. La composición novedosa mencionada en la presente invención produce un producto estable al almacenamiento incluso a mayor temperatura. La estabilidad de la pegaspargasa liofilizada a 30 °C durante 18 meses y 37 °C durante 3 meses demuestra claramente la mejora de la termoestabilidad con respecto a la formulación líquida. El deterioro físico, químico y biológico de la composición objeto se minimiza tanto en condiciones de almacenamiento aceleradas como en tiempo real. Esto es particularmente importante para los países en desarrollo, ya que esta novedosa composición de pegaspargasa liofilizado permite variaciones de temperatura durante el transporte y la manipulación.
5. La composición de la pegaspargasa liofilizada en la presente invención ha sido desarrollada conjuntamente con el proceso de liofilización reduciendo así el estrés de la condición de liofilización en el producto. El alto porcentaje de pureza de pegaspargasa en la novedosa composición y ausencia de producto degradado, que a menudo se produce como resultado del estrés inducido por el proceso de liofilización de la proteína, hace que el producto sea menos inmunogénico (debido a la presencia de impurezas relacionadas con el producto – principalmente productos degradados). Además, la presente invención no da lugar a ninguna agregación inducida por el estrés que dé lugar a especies de mayor peso molecular como se observó en el caso de otros productos de arte anterior; cuando se analizó por electroforesis en gel de poliacrilamida y dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE). Cabe señalar que la composición líquida del producto de arte anterior no mostró la presencia de especies de mayor peso molecular. La novedosa composición de pegaspargasa liofilizada, desarrollada utilizando un novedoso proceso liofilizado que atiende a la composición como se

detalla en la presente invención, no muestra ninguna especie de mayor peso molecular.

6. Basándose en la cantidad óptima de excipientes y el proceso optimizado de liofilización, la presente invención da como resultado un producto liofilizado estable al almacenamiento a un costo óptimo.

Estas propiedades de la composición solo pueden lograrse mediante la combinación precisa de los componentes reclamados en la presente solicitud y el proceso específicamente desarrollado para liofilizar dicha composición. Contrario a lo afirmado por el examinador, no es el enlazador de succinato lo que le confiere a la composición reclamada sus propiedades particulares de estabilidad, es la selección de los componentes de la misma, desde el tipo de PEG empleado, hasta el agente de carga seleccionado. El estado del arte no permite anticipar la manera en que los diferentes componentes de la composición interactúan durante la liofilización, ni el efecto que ellos tendrán sobre el producto liofilizado resultante.

El uso de glicina en la composición reclamada no es evidente, ya que el estado de la técnica enseña (ver [Crystallizing amino acids as bulking agents in freeze-drying](#)) que la glicina no es un agente de carga adecuado para procesos de liofilización. Sin embargo, el solicitante llevó a cabo una serie de pruebas y ensayos para determinar la manera en que la glicina puede emplearse como componente de una composición de pegaspergasa que va a ser liofilizada, estableciendo los mejores adyuvantes y excipientes necesarios para garantizar una buena propiedad de la torta y que le confiera a la composición una mejor estabilidad durante el almacenamiento.

Nada de esto puede derivarse de manera obvia de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya que, en ninguna de dichas anterioridades se enseña o sugiere el uso de glicina, por lo que ninguna de dichas anterioridades tiene que buscar una solución al problema del uso de glicina en un proceso de liofilización de una composición de pegaspergasa. El efecto técnico que se obtiene con la composición de la presente solicitud es que se logra liofilizar la composición y los componentes le confieren a la misma una estabilidad mejorada superior a la estabilidad que pueden tener cualquiera de las composiciones enseñadas en D1 o D2.

Conforme lo anteriormente expuesto, solicitamos de manera respetuosa a su Despacho continuar con el proceso de patentabilidad y otorgar el privilegio de patente de invención, toda vez, que la presente solicitud cumple con los requisitos exigidos por la norma andina.

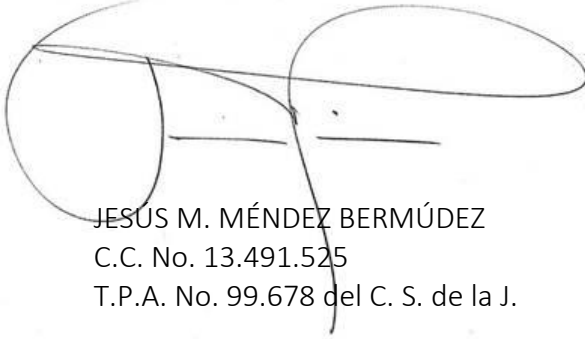
ANEXOS

1. Capítulo reivindicatorio.
2. Recibo de pago por concepto de modificación a capítulo reivindicatorio.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Carrera 7 No. 113-43 Oficina 805 de esta ciudad.

De la Señora Directora,



JESUS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ

C.C. No. 13.491.525

T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

Reivindicaciones

1. Una composición óptima, liofilizada y estable al almacenamiento que comprende pegaspargasa, un crioprotector que se selecciona del grupo que comprende: azúcar, poliol, polímero y aminoácido; un agente de carga que se selecciona del grupo que comprende: azúcar, poliol, polímero y aminoácido; y un amortiguador que se selecciona del grupo que comprende: regulador de fosfato, tampón de fosfato de sodio (dihidrogenofosfato de sodio - hidrogenofosfato de disodio), amortiguador de fosfato de potasio (dihidrogenofosfato de potasio - hidrogenofosfato de dipotasio), TRIS, buffer de citrato; preferiblemente.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que la pegaspargasa es una asparaginasa pegilada que comprende un grupo óxido de polialquileno unido covalentemente por un enlazador a la asparaginasa; en el que el poli (óxido de alquileno) es mono-metoxi-polietilenglicol (mPEG) de peso molecular entre 4 y 6 kDa y está unido covalentemente por un conector succinato mediante un enlace amida a uno o más grupos amina primaria de L-asparaginasa mediante conjugación; donde la reacción de conjugación de mPEG y L-asparaginasa da como resultado la unión covalente de 1-12 mPEG por monómero de L-asparaginasa,.
3. La composición según la reivindicación 2, en la que L-asparaginasa proviene de una fuente bacteriana seleccionada del grupo formado por *E. coli* o *Erwinia chrysanthemi* u obtenida a través de *E. coli* modificada genéticamente a través de tecnología recombinante.
4. La composición tal como se reclama en la reivindicación 1, en la que la cantidad de pegaspargasa en la composición es del 2 al 32% de la composición.
5. La composición según la reivindicación 1, en la que el crioprotector es un azúcar; y el azúcar es sacarosa; en donde, el crioprotector está presente en un rango de 9 a 91% de la composición.
6. La composición según la reivindicación 1, en la que el agente de carga es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende glicina, histidina,

arginina; en el que el agente de carga está presente en el intervalo del 1 al 78% de la composición.

7. La composición según la reivindicación 1, en la que el amortiguador es tampón fosfato; en donde, el tampón está en el rango de 3 a 33% de la composición.
8. La composición según la reivindicación 1, que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es una sal que se selecciona del grupo que comprende: cloruro de sodio, cloruro de potasio.
9. La composición según la reivindicación 8, en la que la sal es cloruro de sodio; en el que la cantidad de sal en la composición está en el intervalo del 0 al 40% de la composición.
10. La composición según la reivindicación 1, en la que, el pH del producto antes de la liofilización y después de la reconstitución del producto liofilizado es de 6 a 8; la osmolalidad está preferiblemente en el rango de 250 a 600 mOsm/kg.
11. Un proceso de preparación de la composición como se reclama en la reivindicación 1, que consiste en:
 - a. congelación
 - b. opcionalmente recocido;
 - c. secado primario y
 - d. secado secundario.
12. Un proceso para la preparación de la composición según la reivindicación 11, en el que el tiempo total del proceso de liofilización es preferiblemente de 2880 min (48 h) a 5790 min (96,5 h); la variación de temperatura es de -60 °C a 30 °C, y la variación de presión es preferiblemente de 0,037 Torr a 760 Torr.

13. Un proceso según la reivindicación 11, en el que la congelación se realiza a la temperatura más baja de la etapa de congelación de -10 °C a -60 °C; el tiempo total es de 150 min a 500 min; la temperatura de congelación más baja está de 20 min a 180 min; el tiempo de residencia a la temperatura de congelación más baja es de 120 min a 480 min.
14. Un proceso según la reivindicación 11, en el que el secado primario es de 10°C a -50°C; el tiempo total es de 35 a 80 h; el tiempo requerido para alcanzar la temperatura inicial es de 100 min a 1000 min; la presión al principio es de 50 mTorr a 200 mTorr; la temperatura máxima al final de la etapa de secado primario es de 5 °C a 25 °C; el tiempo de residencia a la temperatura máxima de la etapa de secado primario del proceso de liofilización en la presente invención es de 5 a 72 h; la presión al final de la etapa de secado primario del proceso de liofilización en la presente invención es de 37 mTorr a 112 mTorr..
15. Un proceso según la reivindicación 11, en el que la etapa de secado secundario es a una temperatura de 10°C a 37°C; el tiempo total es de 3 a 24 h; el tiempo de residencia de la etapa de secado secundario de la liofilización es de 3 a 24 h; y la presión es de 37 mTorr a 50 mTorr.
16. Una composición liofilizada obtenida del proceso según la reivindicación 11.
17. La composición según la reivindicación 1 o 16, en la que el volumen de reconstitución por vial, después de la liofilización es de 1 a 5,5 ml, y antes de la liofilización está en el rango de 4 a 25% de la composición y la concentración final de pegaspargasa está en el rango de $750 \pm 20\%$ UI/ml.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0008047
Recibo: 23-211636
Fecha: 20/09/2023

WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS S.A.S.
NI: 830.029.907
Pago PSE No: 871901
CUS: 171313983

Patente PCT
COMPOSICIÓN LIOFILIZADA DE PEGASPARGASA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000