

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**METIMEDI PHARMACEUTICALS CO., LTD.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE LACTATO DE CALCIO Y UN FÁRMACO ANTICANCERÍGENO**". Clase **A61K 31/19**.-Expediente número **NC2017/0007425**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 11 de febrero de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1862** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO**

El Examinador asegura que el título de la solicitud no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión.

En relación con esta objeción, y siguiendo la sugerencia del Examinador, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud como se muestra a continuación:

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE LACTATO DE CALCIO Y UN FÁRMACO ANTICANCERÍGENO"

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio.**

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el examinador en el concepto técnico. Las modificaciones se resumen a continuación:

- En la **reivindicación 1**, la frase *"formulada para inyección o infusión de fluido (goteo intravenoso)"* se desplazó al preámbulo de la reivindicación. Asimismo, se especificó que es *"para"* inyección o infusión de fluido.
- En la **reivindicación 3**, se eliminaron las formulaciones en *"parche, cápsula, píldora, tableta, depósito o supositorio"* con el fin de otorgarle claridad y coherencia a la materia reclamada.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **5 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a composiciones farmacéuticas que contienen lactato de calcio que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara porque caracteriza la composición porque es "formulada por inyección o transfusión de fluido (goteo intravenoso)". Se sugiere incorporar esta clasificación del tipo de composición en el encabezado y no en la parte caracterizante de la reivindicación, corrigiendo que es formulada para inyección y no por inyección."*

En relación a esta objeción me refiero a la modificación del capítulo reivindicatorio mencionada en el apartado anterior, donde el tipo de composición se incluyó en el preámbulo de la reivindicación y se especificó que la composición es formulada *"para"* inyección.

Así la reivindicación 1 ahora recita:

"Una composición farmacéutica formulada para inyección o infusión de fluido (goteo intravenoso) que comprende lactato de calcio como ingrediente activo en una concentración desde 2.5 mM hasta 25 mM, y en donde la composición farmacéutica también comprende uno o más fármacos anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en Imatinib, 5-FU (5-Fluorouracilo), Irinotecan, Sunitinib, Oxaliplatino, Paclitaxel, Lapatinib, Trastuzumab (Herceptin), Gefitinib, Erlotinib, Metotrexato, Carboplatino, Docetaxel, Everolimus, Sorafenib, un inhibidor de la anhidrasa carbónica y un inhibidor de transportador monocarboxilato."

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que la reivindicación 1 es totalmente clara en la materia que reclama, razón por la cual solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 3 al ser dependiente de la reivindicación 1, que reclama que la composición es formulada para inyección o infusión de fluido, no es clara, ya que formulaciones como: parche, cápsula, píldora, tableta, depósito o supositorio no entran en el tipo de formulaciones de la reivindicación 1. Se sugiere hacer la aclaración."*

Respecto a esta objeción, me permito resaltar que la reivindicación 3 modificada ya no hace referencia a las formulaciones: parche, cápsula, píldora, tableta, depósito o supositorio.

De esta manera, la reivindicación 3 es totalmente clara, razón por la cual solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito enfatizar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y supera por completo las objeciones del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NOVEDAD.**

El examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 4 y 5 a la luz de las enseñanzas del documento **D2** *"Inhibition of the promotional phase of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in the F344 RAT by calcium lactate: effect of simulating two human nutrient density levels"* (Wargovich, M. J. Cancer Letters).

En la opinión del examinador, el documento D2 divulga las características esenciales de la composición reclamada en la reivindicación 4. Asimismo, él considera que la reivindicación dependiente 5 tampoco cumpliría el requisito de novedad.

En relación a lo afirmado por el examinador me permito señalar que el documento referenciado no divulga todas las características de las composiciones alimenticias reclamadas en las reivindicaciones 4 y 5, por lo que dicho documento no afecta la novedad de la presente solicitud.

Así, me permito resaltar que la reivindicación 4 reclama una composición alimenticia que comprende lactato de calcio en una concentración desde 2.5 mM hasta 25 mM, y la reivindicación 5 reclama una composición alimenticia de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque se fabrica en forma de galletas, bebidas, bebidas alcohólicas, alimentos fermentados, alimentos enlatados, alimentos procesados con leche, alimentos procesados con carne, o fideos.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que, en primer lugar, el documento D2 referenciado por el Examinador no hace referencia directa o indirecta a composiciones alimenticias.

Así, es evidente que dicho documento no revela todas y cada una de las características técnicas esenciales de las composiciones reclamadas en las reivindicaciones 4 y 5.

En segundo lugar, me permito respetuosamente señalar que D2 enseña que la suplementación con lactato de calcio inhibe la carcinogénesis. Así, D2 señala que, la suplementación con lactato de calcio se proporciona a células normales, no tumorales.

Por otro lado, las composiciones de la presente solicitud se emplean para tratar tejidos tumorales, tanto para reducir el tamaño del tumor como para suprimir el crecimiento y la diseminación metastásica.

En este sentido, me permito señalar que D2 no contiene ninguna enseñanza que indique que la suplementación con lactato de calcio reducirá el tamaño de un tumor o suprimirá la propagación metastásica de un cáncer.

Teniendo en cuenta todo lo anterior es evidente que el documento referenciado por el examinador no afecta la novedad del capítulo reivindicatorio modificado. Así es claro que este documento no divulga composiciones alimenticias con todas las características técnicas de las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

Entonces, es evidente que las composiciones reclamadas son nuevas y, por lo tanto, solicito amablemente que su novedad sea reconocida.

Por tanto, esta solicitud que tiene como objeto composiciones farmacéuticas que contienen lactato de calcio cumple el requisito de novedad a la luz del artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

6. **NIVEL INVENTIVO**

El Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 3 carecerían de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D2** "*Inhibition of the promotional phase of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in the F344 rat by calcium lactate: effect of simulating two human nutrient density levels*" (Wargovich, M.J. *Cancer Letters*) y **D3** "*Liposomes for drug delivery*" (EP2123258).

En primer lugar, el Examinador afirma que D3 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que este documento divulga composiciones estables para el tratamiento del cáncer que comprenden oxaliplatino y lactato de calcio.

Así, el Examinador afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, con respecto a la composición divulgada en D3, consiste en que en la solicitud se reclama una composición formulada para infusión (goteo intravenoso) que tiene una concentración de lactato de calcio entre 2.5 a 25 mM.

Igualmente, el Examinador asegura que no se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia.

De este modo, en opinión del Examinador, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención consiste en ¿cómo modificar la composición conocida en el documento D3 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el Examinador considera que la inclusión de lactato de calcio a una concentración 9mM, ya está divulgado en el documento D2 que divulga una formulación de lactato de calcio al 0.2 o 1.7% (9mM o 77mM) que inhibe el desarrollo del adenocarcinoma de colon.

En consecuencia, el Examinador afirma que la persona versada en la materia estaría motivada a aumentar la concentración de lactato de calcio como se menciona en el documento D2, en la formulación de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual concluye que el objeto de la invención sería obvio.

Igualmente, el Examinador asegura que las reivindicaciones dependientes 2 y 3 tampoco tendrían nivel inventivo.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el Examinador, la composición farmacéutica que contiene lactato de calcio y un fármaco anticancerígeno, no puede deducirse de manera obvia a partir de los documentos mencionados.

En primer lugar, me permito señalar que la enseñanza de D2 es que la suplementación con lactato de calcio inhibe la carcinogénesis en el sistema modelo descrito. De hecho, D2 señala que, la suplementación con lactato de calcio se proporciona a células normales, no tumorales.

Por el contrario, las composiciones de la presente solicitud se emplean para tratar tejidos tumorales, tanto para reducir el tamaño del tumor como para suprimir el crecimiento y la diseminación metastásica.

En este sentido, me permito señalar que D2 no contiene ninguna enseñanza que sugiera que la suplementación con lactato de calcio reducirá el tamaño de un tumor o suprimirá la propagación metastásica de un cáncer.

Así, me refiero al documento D2, donde en su resumen, los autores concluyen que:

"Sin embargo, los resultados del estudio de tumorigénesis indicaron que el lactato de calcio alimentado al nivel de 0,32% inhibió significativamente el desarrollo de adenocarcinoma de colon en todos los grupos dietarios. En conjunto, esta investigación apoya la hipótesis de que la suplementación con calcio puede inhibir la neoplasia de colon en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas (...)." (Subrayado fuera de texto)."

Asimismo, adjunto a este memorial la declaración realizada por el experto Hwan Mook Kim y presentada en el trámite ante la Oficina Estadounidense de Patentes (Anexo A), la cual evidencia en detalle la diferencia entre las enseñanzas del arte previo y la presente solicitud.

Me permito señalar que, si bien en esta declaración no se hace referencia al documento D2 mencionado por el Examinador de la Oficina Colombiana de Patentes, las referencias citadas son referencias análogas que también enseñan que la suplementación con calcio inhibe la carcinogénesis. En otras palabras, el arte previo enseña el efecto del lactato de calcio en células normales cuando están presentes en un sistema modelo para medir la carcinogénesis.

Así, a partir de la opinión de un Experto en la materia, tal como el que realiza la declaración que se adjunta a este memorial, se concluye claramente que la presente solicitud es totalmente diferente del arte previo que enseña que el lactato de calcio inhibirá la conversión de células normales en células tumorales.

Asimismo, me refiero al párrafo 18 de dicha declaración, el cual para su mejor referencia se reproduce a continuación:

"Se cree que la ingesta de lactato de calcio por las células cancerosas produce piruvato por la activación de la lactato deshidrogenasa B (LDHB), y el piruvato se convierte en acetil CoA a través de la vía piruvato deshidrogenasa (PDH) en las mitocondrias. Este fenómeno activa el ciclo TCA desactivado de las células cancerosas. Cuando la producción de alfa-cetoglutarato (α -KG) aumenta por el ciclo TCA activado, la prolil-hidroxilasa (PHO) se activa para inducir la degradación de HIF-1 α , que es un regulador transcripcional para la expresión oncogénica. Por lo tanto, la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGR), la hexoquinasa 2 (HK2), y el transportador de glucosa 1 (GLUT) se inhibe por la degradación de HIF-1 α , y estos efectos conducen al tratamiento del cáncer y la inhibición de la metástasis. (Resaltado fuera del texto)"

Esto evidencia el efecto metabólico del lactato de calcio en una célula tumoral, lo cual no había sido sugerido o anticipado por el arte previo.

Por tanto, es evidente que el documento D2 no enseña, sugiere o anticipa las composiciones reclamadas y el efecto técnico de las mismas.

Por otro lado, el documento D3 describe una formulación de liposomas de lactato de calcio y oxiplatino, donde el lactato de calcio se emplea simplemente para estabilizar la formulación. Sin embargo, dicho documento tampoco enseña o anticipa el efecto metabólico del lactato de calcio en una célula tumoral.

Así, es evidente que el documento D3 no enseña, sugiere o anticipa las composiciones reclamadas ni el efecto técnico de las mismas. De hecho, teniendo en cuenta que el documento D3 no enseña nada sobre el efecto del lactato de calcio en los cánceres existentes, una persona experta en la técnica no encontraría ningún indicio o sugerencia en él para llegar a las composiciones reclamadas.

Con base en lo anterior, y a pesar de que el examinador considere que los documentos D2 y D3 proporcionan información suficiente para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dichos documentos, solos o en combinación, no enseñan, sugieren o anticipan las composiciones farmacéuticas que contienen lactato de calcio, con todas sus características técnicas esenciales de acuerdo con lo reclamado en la reivindicación 1.

Asimismo, dado que las reivindicaciones 2 y 3 dependen directamente de la reivindicación 1, me permito afirmar que D2 y D3 tampoco las enseñan, sugieren o anticipan.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar composiciones farmacéuticas que contienen lactato de calcio, que están plenamente soportadas dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que las composiciones farmacéuticas que contienen lactato de calcio, que son objeto de la solicitud en estudio, cumplen con el requisito de novedad y nivel inventivo partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de la página **62** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **5 reivindicaciones**.
- Anexo A que corresponde a la declaración del Dr. Hwan Mook Kim presentada en trámite realizado en la Oficina Estadounidense de Patentes.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com