

P-2018/16354

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0013753**Solicitud de patente a nombre de **SERVIER IP UK LIMITED**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad SERVIER IP UK LIMITED, domiciliada en Gran Bretaña, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **8868** notificado electrónicamente el 18 de junio de 2021, relacionado con los requerimientos del fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

Indica el examinador que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, sea modificado el título así:

“FORMULACIONES DE ASPARAGINASA PEGILADA LIOFILIZADAS Y UN MÉTODO DE
PREPARACIÓN DE LAS MISMAS”

2. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de trece (13) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1. Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2 a 10.

2.2. Se ha modificado la reivindicación 1 en cuanto a las concentraciones de los componentes que componen la composición líquida, así:

- óxido de polialquileo-asparaginasa en una concentración de 750 UI por ml de dicha composición;
- fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,279% en peso.;
- fosfato de sodio monobásico a una concentración de 0,06% en peso;
- sal en una concentración de 0,425% en peso, basado en el peso de dicha composición; y
- azúcar en una concentración de 4,5 % en peso, basado en el peso de dicha composición.

Estas mismas modificaciones se han introducido en el preámbulo de la reivindicación 7 (antigua reivindicación 16) y en la reivindicación 9 (antigua reivindicación 18).

2.3. En vista de las modificaciones previas, las reivindicaciones y sus dependencias han sido adecuadas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico. Respecto a las objeciones específicas del examinador, se desea manifestar lo siguiente:

- 4.1.** Las reivindicaciones 1 a 15 no son claras al reclamar “Una composición líquida derivada de una muestra liofilizada reconstituida”, dado que el objeto de la invención se desarrolló bajo el concepto de la estabilidad de una formulación liofilizada y reclamar una composición líquida no hace parte del alcance de esta solicitud.

A este respecto se llama la atención que las composiciones líquidas que se reclaman están razonablemente incluidas dentro del alcance de las composiciones liofilizadas estabilizadas porque se derivan directamente (por reconstitución) de las muestras liofilizadas y, por lo tanto, comparten las mismas características inventivas que las composiciones liofilizadas. Específicamente, la muestra liofilizada permite un almacenamiento a largo plazo durante un período de 6 meses y luego se reconstituye justo antes de su uso. Por lo tanto, dado que la muestra liofilizada imparte estabilidad mejorada a la composición reconstituida posteriormente, podríamos argumentar que las composiciones reconstituidas comparten el mismo objeto de la invención que la forma liofilizada (es decir, composiciones de asparaginasa de estabilidad mejorada).

- 4.2.** La reivindicación 18 al parecer presenta un error tipográfico al referir “u a”.

Se ha corregido el error tipográfico para que se lea "i. Preparar una solución de asparginasa"

5. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que la altura inventiva de las antiguas reivindicaciones 1 a 25 estarían afectadas por los documentos D2 (Soares. A.L. et al. International Journal of Pharmaceutics) y D4 (Ward. K.R et al. International Journal of Pharmaceutics).

Con respecto al nivel inventivo, se resalta que el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

El examiador ha citado el documento D2 ya que esté divulga composiciones que comprenden PEG-L-asparaginasa, un tampón de fosfato y cloruro de sodio. D4 se cita por revelar métodos para estabilizar enzimas como la L-asparaginasa, mediante el estudio de la interacción entre la enzima y un aditivo de azúcar durante la liofilización.

Tal como se ha indicado previamente, la reivindicación 1 ha sido modificado en cuanto a las concentraciones de los componentes que componen la composición líquida, con base en la información que se divulga en la Tabla 6 de la presente solicitud:

Tabla 6: Componentes de la composición Polietilenglicol-Asparaginasa		
Componente	Grado	Cantidad por g*
Polietilenglicol-asparaginasa	n/a	750 IU
Fosfato sódico dibásico	USP	2,79 mg
Fosfato sódico monobásico	USP	0,60 mg
Cloruro de sodio	USP	4,25 mg
Sacarosa	Formulario nacional (NF)	45 mg
Agua para inyección (WFI)	USP	QS a 1,0 g
* valor post reconstitución con WFI		

Es decir,

- óxido de polialquileo-asparaginasa en una concentración de 750 UI;
- fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,279% en peso.;
- fosfato de sodio monobásico a una concentración de 0,06% en peso;
- sal en una concentración de 0,425% en peso; y
- azúcar en una concentración de 4,5 % en peso.

Primeramente, se resalta que el arte citado no revela con suficiente especificidad los constituyentes y porcentajes específicos actualmente reivindicados o las características ventajosas asociadas con los mismos.

La L-asparaginasa, por sí misma, adolece de muchas de las desventajas típicas de la terapéutica proteica, como una alta tasa de eliminación de la proteína y el potencial de inducir una respuesta inmunitaria adversa. Se ha descubierto que la modificación de la asparaginasa mediante la instalación de un resto de óxido de polialquileo resuelve estas desventajas al prolongar la vida media de eliminación de la asparaginasa y reducir la inmunogenicidad (consulte la Introducción en la página 1 de la solicitud). Dicha asparaginasa modificada ha sido aprobada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Sin embargo, naturalmente, la enzima modificada, como con cualquier terapéutico biológico, perderá actividad con el tiempo sin una formulación estable al almacenamiento adecuada. La invención aborda este problema.

El examinador cita a D2 como la técnica anterior más cercana. D2 describe, por ejemplo, formulaciones líquidas de asparaginasas modificadas. Sin embargo, D2 no

describe composiciones liofilizadas (o liofilizadas reconstituidas) con los componentes reivindicados en sus concentraciones respectivas.

Las composiciones liofilizadas de la invención (o las reconstituidas posteriormente, según la reivindicación 1) tienen, o habrán tenido, un almacenamiento a largo plazo mejorado con respecto a una formulación líquida como en D2. La composición liofilizada estable al almacenamiento se puede almacenar a 2-8 ° C y permanecer estable durante un período de al menos 6 meses (ver Ejemplo 1, páginas 71-73 de la solicitud). A diferencia de un producto líquido (según D2) que demostraría una disminución en la pureza con el tiempo, esta tendencia no se observó para las composiciones liofilizadas de la invención, que se encontró que mantenían la pureza y la potencia a lo largo del tiempo (ver páginas 71-73 y Figuras 8-9 de la solicitud). Además, la adición de un azúcar a la composición de poli (óxido de alquilenasparaginasa) dentro del intervalo de concentración reivindicado permite una temperatura de liofilización más alta. Esto es menos estresante para el producto liofilizado y reduce el tiempo total del ciclo de liofilización y da como resultado un producto liofilizado más seco (más estable).

Adicionalmente, tal como se evidencia en la solicitud, se ensayaron varios parámetros farmacológicos de las composiciones de asparaginasa modificadas liofilizadas reconstituidas, junto con composiciones líquidas que comprenden la misma enzima (similar a D2). Los resultados se muestran en las Tablas 29-32 y se resumen en la posteriormente. Los inventores encontraron que "no hubo diferencias notables [a la misma dosis] ... entre la pegaspargasa líquida o la pegaspargasa liofilizada reconstituida y tenían perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos e inmunogénicos comparables". Por consiguiente, se encontró que la enzima en la composición liofilizada reconstituida era esencialmente bioequivalente a la de la composición líquida.

En vista de los efectos técnicos anteriores, partiendo de D2 la invención resuelve el problema técnico objetivo de proporcionar una formulación de asparaginasa modificada mejorada, con mayor estabilidad de almacenamiento y perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos e inmunogénicos equivalentes.

Por lo tanto, dado que D2 y / o D4 no enseñan ni sugieren la combinación particular de componentes de formulación y rangos de concentración como se reivindica, o las características ventajosas asociadas con los mismos.

Es decir, teniendo en cuenta que los documentos D2 y D4 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

Finalmente, si bien se reconoce la soberanía y autonomía de la Superintendencia de Industria y Comercio para decir si se concede el privilegio de patente, se desea informar que la Oficina Europea de Patentes (OEP) se ha pronunciado favorablemente en cuanto a la solicitud de contraparte europea EP 17831465.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D2 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0013753
Recibo: 21-94746
Fecha: 13/09/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 580335
CUS: 1128176526

Patente PCT
FORMULACIONES DE ASPARAGINASA PEGILADA LIOFILIZADAS Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS MISMAS

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	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680