

P-2021/37351

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0016449**

Solicitud de patente a nombre de **XERIS PHARMACEUTICALS, INC.**

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 **XERIS PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en Delaware, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **11598** notificado mediante notificación electrónica el 4 de julio de 2024, relacionado con el segundo concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

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 un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de once (11) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En particular, se han realizado las siguientes modificaciones.

1.1 En la reivindicación 1:

- Se especificó que el péptido de glucagón, análogo de glucagón, mimético de glucagón o una sal del mismo está en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL. Esta modificación encuentra sustento en la antigua reivindicación 2.
- Se especificó que el excipiente estabilizador de ionización corresponde a ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Esta modificación encuentra sustento en la antigua reivindicación 3.

- En el preámbulo se especificó que la formulación es estable. Esta modificación encuentra sustento en la página 37 de la descripción.
- 1.2** En la antigua reivindicación 5 (nueva reivindicación 3) se especificó que el contenido de humedad puede ser de aproximadamente 35% v/v, 40% v/v, 45% v/v o 50% v/v. Esta modificación encuentra sustento en la página 6 de la descripción.
- 1.3** En la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 8):
 - Se especificó que el excipiente estabilizador de ionización corresponde a ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Esta modificación encuentra sustento en la antigua reivindicación 13.
 - Se especificó que el glucagón se disuelve en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL. Esta modificación encuentra sustento en las páginas 26 y 27 de la descripción.
- 1.4** La antigua reivindicación 15 (nueva reivindicación 11) se modificó para reflejar los cambios hechos en la nueva reivindicación 8.
- 1.5** Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2, 3, 11 y 13.
- 1.6** Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones de acuerdo con las modificaciones anteriormente mencionadas.

El solicitante se permite manifestar que las modificaciones realizadas en esta oportunidad se realizan sin que por ello deba interpretarse que acepta alguna de las objeciones establecidas en el oficio de la providencia y sin perjuicio o renuncia de los derechos del solicitante de buscar la protección de la materia allí contenida mediante las correspondientes solicitudes divisionales.

Asimismo, el solicitante se permite manifestar que las modificaciones presentadas en esta oportunidad no implican una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por lo que es posible afirmar que el nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

Adicionalmente, me permito señalar que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el capítulo reivindicatorio previo.

3. Claridad, concisión y soporte de nuevas 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, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

Con respecto a las objeciones puntuales del examinador se presentan las siguientes aclaraciones:

- 3.1** El Examinador considera que la reivindicación 1 no es clara cuando en ella se menciona *"un péptido de glucagón, un análogo de glucagón, un mimético de glucagón o una sal del mismo"*, puesto que con tal definición general se podrían obtener múltiples opciones de diferentes composiciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Además, en la composición reclamada no se encuentran las cantidades de todos los excipientes o auxiliares de formulación ni del principio activo reclamado.

El Solicitante manifiesta su desacuerdo. En primer lugar, se reitera que la Guía de Examen de la Superintendencia de Industria y Comercio establece que las reivindicaciones pueden contener generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. Adicionalmente, se señala que los términos *"análogo"* y *"mimético"* se definieron en la descripción de la siguiente manera:

El término "péptido" y "compuesto peptídico" se refiere a aminoácidos o polímeros similares a aminoácidos (peptidomiméticos) de hasta aproximadamente 200 residuos de aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces amida (CONH) u otros enlaces. (...)

"Análogo", cuando se refiere a un péptido o proteína, se refiere a un péptido o proteína modificada en donde uno o más residuos de aminoácidos del péptido o proteína han sido sustituidos por otros residuos de aminoácidos, o en donde uno o más residuos de aminoácidos han sido eliminados del péptido o proteína, o en donde se han añadido uno o más residuos de aminoácidos al péptido o proteína, o cualquier combinación de tales modificaciones. Tal adición, eliminación o

sustitución de residuos de aminoácidos puede tener lugar en cualquier punto, o en múltiples puntos, a lo largo de la estructura primaria que comprende el péptido, incluso en el extremo N-terminal del péptido o proteína y/o en el extremo C-terminal del péptido o la proteína. (página 12 de la descripción)

Basándose en las definiciones proporcionadas, un experto en la materia estaría en la capacidad de entender y poner en práctica el alcance de protección de la reivindicación 1 utilizando métodos convencionales. Por tanto, los términos "análogo" y "mimético" del glucagón son claros y cuentan con suficiente sustento en la descripción.

Por otro lado, se señala que la reivindicación 1 se ha modificado para especificar que el péptido de glucagón, análogo de glucagón, mimético de glucagón o sal del mismo está presente en una cantidad de 0,1 mg/ml a 5 mg/ml; y que el ácido mineral en una concentración de entre 5 mM y 9 mM es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Además, teniendo en cuenta que la cantidad de agua comprendida en la formulación se especifica como de 25% v/v a 50% v/v, por lo tanto, también se especifica la cantidad de dimetilsulfóxido (DMSO), ya que se puede obtener por simple sustracción del % de agua del 100% total. Como se explica en la descripción, por ejemplo, una formulación que comprende 50 % v/v de agua comprende 50 % de DMSO, una formulación que comprende 25 % v/v de agua comprende 75 % de DMSO, una formulación que comprende 10 % v/v de agua comprende 90 % de DMSO, etc. (véase, por ejemplo, página 34 de la descripción).

En vista de los anteriores argumentos y modificaciones, se solicita dar por superadas las objeciones en relación con la reivindicación 1.

- 3.2** El Examinador afirma que la reivindicación 2 no es clara cuando en ella se reclama: *"en donde el péptido de glucagón, análogo de glucagón, mimético de glucagón, o sal del mismo se disuelve en una cantidad desde aproximadamente 0.1 mg/mL a aproximadamente 5mg/mL"*, puesto que dicha redacción es imprecisa y ambigua y no se trata de una característica técnica en sí.

El Solicitante manifiesta su desacuerdo. No obstante, con el fin de avanzar con el trámite de la solicitud, se ha eliminado la reivindicación 2 del capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

4. Nivel inventivo

El examinador reitera que las antiguas reivindicaciones 1 a 15 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento WO2017053922 (**D1**) y en el documento WO2016196976 (**D2**).

El solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del examinador y hace notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina *que "una invención tiene nivel inventivo, si para **una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiera resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"* (énfasis añadido).

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.

Ahora bien, como se explica a continuación, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues las características técnicas de la materia reclamada no pueden derivarse de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D2, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

En primer lugar, se hace referencia a la respuesta del Examinador a los argumentos presentados en la anterior respuesta. En particular, el Examinador aseguró que:

Vale la pena señalar también con relación a la tabla 1 de la descripción de la presente solicitud, que las formulaciones que mostraron los mejores resultados son aquellas cuyo contenido de humedad fue de 0 % al 10 %, que es prácticamente lo mismo que es sugerido en el documento D2. Por lo tanto, la característica diferencial no demuestra un efecto técnico superior o sorprendente y se considera que la materia de la presente solicitud no tienen nivel inventivo. (página 8 del Oficio No. 11598)

Lo anterior parece demostrar que el Examinador no tiene una comprensión clara de la invención reivindicada. Como se explica en la presente solicitud, "Las formulaciones

parenterales preparadas en sistemas de solventes polares apróticos (por ejemplo, un sistema de solvente basado en DMSO) se benefician de una estabilidad mejorada de la molécula de fármaco debido a la ausencia de rutas de degradación mediadas por agua (...) Sin embargo, un inconveniente de trabajar con solventes orgánicos biocompatibles (por ejemplo, DMSO) es que muchos materiales comerciales, por ejemplo, plásticos, se pueden disolver en estos sistemas no acuosos” (página 1 de la descripción).

Así, la presente invención representa una solución técnica a este importante inconveniente de trabajar con disolventes orgánicos biocompatibles, al proporcionar una formulación de disolvente polar aprótico **estable** que también es **compatible** con contenedores y/o dispositivos de inyección y vías de flujo.

Como se muestra en los ejemplos de la presente solicitud: “Con 75% (v/v) de DMSO (es decir, 25% (v/v) de agua) o menos, el componente del equipo de infusión era visualmente compatible con el sistema solvente (es decir, el plástico permanecía transparente y sin disolver). Con DMSO al 90% (es decir, agua al 10% (v/v)), el componente mostró decoloración (es decir, opacidad), mientras que en DMSO al 100% el componente comenzó a disolverse 10 minutos después de la inmersión” (página 34 de la descripción). La página 34 de la descripción también muestra resultados comparables obtenidos con un equipo de infusión diferente; y la página 38 que muestra comparaciones directas adicionales entre formulaciones que contienen DMSO con baja y alta humedad.

Por lo tanto, la descripción muestra que las formulaciones con un contenido de humedad de 0% a 10% (el contenido de humedad en las referencias citadas) **no mostraron los mejores resultados**. Con un 10% de humedad, la formulación exhibió decoloración (es decir, opacidad) y, con un contenido de humedad de 0%, los componentes del equipo de infusión comenzaron a disolverse después de 10 minutos desde la inmersión.

A partir de esta observación, los inventores concluyeron que las formulaciones que contienen DMSO con bajo contenido de humedad **no son compatibles** con los sistemas de inyección disponibles comercialmente que contienen plástico. Por el contrario, las formulaciones que contienen DMSO con alto contenido de humedad fueron “*visualmente compatibles con el sistema de solvente (es decir, el plástico permaneció transparente y sin disolverse)*”.

Además, los inventores demostraron que las formulaciones que contienen DMSO con un alto contenido de humedad que comprenden un ácido mineral también mantuvieron

la estabilidad física y química (véase, por ejemplo, las páginas 37, 39 y 40 de la descripción).

Por lo tanto, la invención reivindicada no solo supera el inconveniente principal de trabajar con solventes orgánicos biocompatibles al proporcionar una formulación de solvente polar aprótico compatible con contenedores y/o dispositivos de inyección y vías de flujo, sino que, además, también mantiene la estabilidad física y química de una molécula terapéutica en presencia de un alto contenido de humedad, superando así la disminución de la estabilidad general de una formulación que resulta de la adición de humedad.

Ahora bien, en la página 7 del Oficio, el examinador argumenta que *"la nueva reivindicación 1 reclama un rango de 5 mM y 9 mM del ácido mineral, pero al observar la tabla 1 los que mostraron estabilidad (...) fueron únicamente las concentraciones de 6 mM y 7 mM"*. Sin embargo, los datos experimentales que se muestran en la Tabla 1 muestran claramente que las formulaciones que contienen un ácido mineral a una concentración de 5-7 mM y 30% de humedad son estables.

Adicionalmente, la Tabla 2 muestra la estabilidad química de las formulaciones que contienen DMSO con alto contenido de humedad que comprenden un ácido mineral a una concentración de 5-9 mM; y las Tablas 3, 4 y 5 también muestran la estabilidad química de las formulaciones que contienen DMSO con alto contenido de humedad que comprenden un ácido mineral a una concentración de 6, 7 y 8 mM. Por lo tanto, la estabilidad a una concentración de entre 5 mM y 9 mM de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico está totalmente soportada por la descripción.

Al menos por las razones anteriores, la formulación reivindicada tiene un efecto técnico claramente superior en comparación con las formulaciones divulgadas en D1 toda vez que **es estable y es compatible** con diversos materiales utilizados en la fabricación de recipientes y/o dispositivos de inyección y vías de flujo, mientras que las formulaciones divulgadas en D1 **no son compatibles** con dichos materiales, ya que esos materiales se desintegran cuando se ponen en contacto con formulaciones que contienen DMSO con baja humedad como las divulgadas en D1.

Por otro lado, en el análisis de patentabilidad de las antiguas reivindicaciones 10 a 15 (ahora renumeradas como reivindicaciones 8 a 11), el Examinador se limita a reiterar lo mencionado en el análisis de patentabilidad de las antiguas reivindicaciones 1 a 9 (ahora renumeradas como reivindicaciones 1 a 7).

Las nuevas reivindicaciones 8 a 11 están dirigidas a un método para producir la formulación estable de glucagón. Como ya se ha explicado, existe un efecto técnico asociado con el contenido de humedad de 25% v/v a 50% v/v de la formulación reivindicada, dicho efecto está ampliamente probado por los ejemplos proporcionados en la descripción.

El examinador afirmó en la página 5 del Oficio que *"un método de preparación con un contenido de humedad en la formulación de entre aproximadamente 25% v/v y aproximadamente 50% v/v ya se sugirió en el documento D1"*. Sin embargo, D1 revela un *"contenido de humedad [de] menos del 10%"* (véase, por ejemplo, D1 en [0035]), y no menciona la adición de agua.

En consecuencia, no es razonable afirmar que *"un método de preparación con un contenido de humedad en la formulación de entre aproximadamente 25% v/v y aproximadamente 50% v/v"* ya se sugirió en D1, porque dicho método no puede sugerirse en un documento que ni siquiera menciona la adición de humedad, y mucho menos de 25% v/v a 50% v/v de humedad.

Así las cosas, la persona normalmente experta en la materia no podría haber propuesto una delimitación en el rango del contenido de humedad de 25% v/v a 50% v/v a partir de D1, un documento que enseña las ventajas de las formulaciones que comprenden un bajo contenido de humedad de menos del 10%.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características y efectos técnicos de la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

5. Conclusiones

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

- i) Las modificaciones del nuevo pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;

- ii) Las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger de manera clara y concisa, a la vez que cuentan con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- iii) La invención reivindicada no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica por una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, cumpliendo así con el requerimiento 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 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito 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.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye once (11) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,


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

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de solvente polar aprótico estable que comprende:

(a) un péptido de glucagón, un análogo de glucagón, un mimético de glucagón o una sal del mismo en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL;

(b) ácido clorhídrico o ácido sulfúrico como excipiente estabilizador de ionización a una concentración de entre 5 mM y 9 mM;

(c) dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente polar aprótico; y

(d) desde aproximadamente 25% v/v hasta aproximadamente 50% v/v de agua.

2. La formulación de la reivindicación 1, donde el excipiente estabilizador de ionización es ácido clorhídrico.

3. La formulación de la reivindicación 1, en donde el contenido de humedad es de aproximadamente 35% v/v, aproximadamente 40% v/v, aproximadamente 45% v/v, o aproximadamente 50% v/v.

4. La formulación de la reivindicación 1, que comprende además un conservante a menos de aproximadamente 10% p/v, menos de aproximadamente 5% p/v o menos de aproximadamente 3% p/v.

5. La formulación de la reivindicación 4, en donde el conservante es metacresol.

6. La formulación de la reivindicación 1, que comprende además un disacárido a menos de aproximadamente 10% p/v, menos de aproximadamente 5% p/v o menos de aproximadamente 3% p/v.

7. La formulación de la reivindicación 6, en donde el disacárido es trehalosa.

8. Un método para producir una formulación estable de glucagón, el método comprende:

(a) mezclar ácido clorhídrico o ácido sulfúrico como excipiente estabilizador de ionización con DMSO como solvente polar aprótico para formar una mezcla de excipiente estabilizador de ionización/solvente polar aprótico;

(b) disolver glucagón en la mezcla de excipiente estabilizador de ionización/solvente polar aprótico en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL;

(c) añadir agua a la mezcla de excipiente estabilizador de ionización/solvente polar aprótico dando como resultado un contenido de humedad en la formulación de entre aproximadamente 25% v/v y aproximadamente 50% v/v, formando así una formulación de glucagón estable,

en donde el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico en la formulación de glucagón estable está en una concentración de entre 5 mM y 9 mM.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el contenido de humedad

es aproximadamente 35% v/v, aproximadamente 40% p/v, aproximadamente 45 % v/v, o aproximadamente 50% v/v.

10. El método de la reivindicación 8, en donde el excipiente estabilizador de ionización es ácido clorhídrico.

11. El método de la reivindicación 8, en donde (a) mezclar el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico con DMSO, (b) disolver el glucagón en el solvente polar aprótico y (c) añadir agua se realizan en cualquier orden o simultáneamente.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0016449
Recibo: 24-77666
Fecha: 27/09/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 1022123
CUS: 941032030

Patente PCT

FORMULACIONES DE SOLVENTES POLARES APRÓTICOS QUE COMPRENDEN: (A) UN AGENTE TERAPÉUTICO; (B) UN EXCIPIENTE ESTABILIZADOR DE IONIZACIÓN; (C) UN SOLVENTE POLAR APRÓTICO; Y AGUA

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000