

LLORED A-CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, D.C.

Tel: +57 (1) 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-256647- -00008-0000

Fecha: 2015-06-10 17:02:21

Dep. 2020 DIR NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 8

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-MEDY-TOX INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PREPARACIÓN LIOFILIZADA DE TOXINA BOTULÍNICA".-Clase A61K 35/74.-Expediente número 13-256.647.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 17 de Marzo de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **2596**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CLARIDAD A LAS REIVINDICACIONES

Inicialmente, me permito resaltar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada. Dicho capítulo reivindicatorio modificado se expone a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1 y 2:** Corresponden a las reivindicaciones 1 y 2 originalmente presentadas.

Ahora bien, de conformidad con los argumentos expuestos por el Señor examinador en su Concepto Técnico, la reivindicación 3 originalmente presentada carece de claridad y concisión porque:

- ✓ "La expresión "en donde la toxina botulínica es una forma sin una proteína complejante o una forma compleja con una proteína complejante" de la reivindicación 3 carece de claridad. Además, según se entiende se trata de un resultado a alcanzar, lo cual no adiciona alguna característica técnica a la invención."

Con el fin de superar la observación anteriormente señalada, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la reivindicación 3 dentro del capítulo reivindicatorio ha sido modificada de la siguiente manera:

- **Nueva Reivindicación 3:** La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la toxina botulínica es una forma compleja con una proteína complejante.

En conexión con lo anterior, esta reivindicación específica de manera clara y concisa que la toxina botulínica en la preparación farmacéutica liofilizada es una forma compleja con una proteína complejante. Por lo tanto, se considera que se supera completamente la objeción a este respecto.

Adicionalmente, las demás reivindicaciones que conforman el capítulo reivindicatorio modificado son las siguientes:

- **Nuevas Reivindicaciones 4-6:** Corresponden a las reivindicaciones 4 a 6 originalmente presentadas.

De esta forma, el **nuevo capítulo reivindicatorio** está constituido por **6 reivindicaciones** que se refieren de manera específica, clara y concisa a las características esenciales de la preparación farmacéutica liofilizada que comprende toxina botulínica, que es objeto de la presente solicitud, y cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción. En este sentido, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD**

De otro lado, el Señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la solicitud en cuestión, basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

D1 → US20100279953

D2 → US2010291136

En este sentido, el señor Examinador argumenta lo siguiente:

- ✓ *"El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas liofilizadas (Párr. [0079], documento D1) de Toxina botulínica (Párr. [0086], documento D1) que son estabilizadas con excipientes que no son de origen animal*

(Párr. [0073], documento D1) como Polisorbato 80 (Párr. [0080], documento D1), metionina (Párr. [0171], documento D1), disacáridos como trehalosa, lactosa o sacarosa, un alcohol como manitol (Párr. [0119], documento D1) y cloruro de sodio (Párr. [0117], Documento D1). Dicho documento también menciona que la toxina botulínica puede ser seleccionada de los serotipos botulínicos A, B, C, D, E, F, y G (Párr. [0079], [0088], Documento D1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la preparación farmacéutica del documento D1 consiste en que el polisorbato seleccionado es polisorbato 20. No existe evidencia de un efecto que dicha diferencia le confiera a la preparación liofilizada (...).

(...) Sin embargo, en la memoria descriptiva de la solicitud se menciona que para la preparación liofilizada de la toxina botulínica pueden ser utilizados todos los polisorbatos, que incluyen polisorbato 20, 40, 60, 80 y 100 (Párr. [0015]), de modo que se espera que el efecto sea el mismo al seleccionar otro tipo de polisorbato.

Además, debido a que el documento D2 ya mencionaba el polisorbato 20 en combinación con metionina como un estabilizador que logra remplazar la albúmina sérica para almacenamiento a largo plazo y en temperaturas ambiente o superiores de una composición farmacéutica de serotipos A, B, C, D, E, F, o G de toxina botulínica (Párr. [0011]), para una persona medianamente versada en la materia habría resultado previsible la incorporación del polisorbato 20 en la formulación conocida en el documento D1. Vale la pena mencionar que la estandarización de una formulación hace parte del conocimiento de la persona medianamente versada en la materia. Por lo cual, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones 2 a 6 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo."

Con respecto a la anterior objeción, inicialmente me permito manifestar que **la presente invención se enfoca en una preparación liofilizada de toxina botulínica sin un estabilizador de proteína derivado de animales**. Esta preparación liofilizada de la toxina botulínica de acuerdo con la presente invención puede mantener una actividad de la toxina botulínica, y además exhibir excelente estabilidad de almacenamiento de larga duración incluso bajo condiciones de temperatura elevada, las cuales pueden aparecer cuando la toxina botulínica es almacenada, entregada, y procesada.

Así entonces, me permito resaltar que la preparación liofilizada de la presente aplicación tiene un efecto sorprendente, el cual se demuestra, por ejemplo en los datos de la Tabla 1 de la memoria descriptiva de la presente invención, en particular, el uso de metionina (en oposición a otros aminoácidos tales como arginina o histidina), quien en

combinación con polisorbato conduce a un aumento en la estabilidad de la composición de la toxina botulínica, tal como se refleja en el aumento de la mortalidad a los ratones de 0% a 100% después de almacenar durante 30 días.

Además de lo anteriormente mencionado, se adjunta como anexo al presente memorial datos que comparan la estabilidad de composiciones liofilizadas con y sin metionina, para composiciones que comprenden sacarosa o NaCl (Tablas 1 y 2 respectivamente del anexo al presente memorial). Dichos datos evidencian al igual que los datos plasmados en la descripción de la presente invención que en **las composiciones liofilizadas en el que la metionina se ha sustituido por otros aminoácidos se exhibe una menor mortalidad de ratones después de un almacenamiento durante 12 semanas, y por lo tanto son significativamente menos estables.**

Así bien, teniendo en cuenta lo anterior y con base en lo plasmado en la Tabla 6 de la presente invención, se evidencia claramente que cuando se utiliza la combinación de la toxina botulínica con metionina específicamente se mantiene el efecto de estabilización durante aproximadamente 6 meses, lo que hace verdaderamente estable a la preparación liofilizada de toxina botulínica, siendo este un efecto realmente importante de la presente invención.

Así entonces, me permito llamar la atención del Señor examinador en que la presente invención reclama de manera detallada preparaciones liofilizadas de toxina botulínica con una actividad inventiva irrefutable, por lo que se considera que ningún documento del estado del arte enseña composiciones de toxina botulínica liofilizada libre de estabilizadores de proteína derivados de animales y además con excelente estabilidad de almacenamiento de larga duración.

Adicionalmente, me permito resaltar que el documento D1 de ninguna manera motiva a la persona versada en la materia para elegir metionina (o una combinación de metionina y polisorbato) como estabilizador para proporcionar una composición de toxina botulínica libre de proteínas con una mayor estabilidad de almacenamiento. Asimismo, dicho documento enseña el uso de estabilizadores no proteicos en la estabilización de una formulación de toxina botulínica, y se centra en estabilizadores no proteicos distintos de aminoácidos, de hecho este documento enseña que los aminoácidos son sólo uno de muchos ejemplos de posibles estabilizadores secundarios, y no corresponden a un ejemplo de un estabilizador primario (Ver definición de estabilizador, página 7, párrafo 0080, documento D1).

En conexión a lo anterior, me permito resaltar que el documento D1 divulga la preferencia de glicina como estabilizador y no de metionina dentro de sus enseñanzas, siendo la glicina el ejemplo central que puede ser utilizado como estabilizador no proteico. Además de esto, la glicina es el único aminoácido usado en los ejemplos de este

documento, en donde se evidencia que este aminoácido sin ningún tipo de combinación con otro agente, no actúa como estabilizador (Ejemplo 2, página 13, párrafo 0140 y tabla 1, líneas 11-13, documento D1), es decir que únicamente en combinación con Poloxamer 188 específicamente y a ciertas concentraciones puede actuar como un estabilizador no proteico de formulaciones liofilizadas (Ejemplo 2, página 13, párrafo 0142, Tabla 4, líneas 38-39, documento D1).

Además de lo anterior, me permito resaltar que la metionina aparece una sola vez al final de este documento, específicamente dentro de una lista de otros excipientes no proteicos, donde describen antioxidantes tales como BHT, BHA, y aminoácidos tales como cisteína y metionina [Ejemplo 2, página 14, párrafo 0171, documento D1]. Asimismo, es importante tener en cuenta que estos y otros excipientes no proteicos enumerados en este párrafo dentro del documento D1 no se describen como estabilizadores no proteicos, pero sólo como excipientes no proteicos pueden ser usados en una composición farmacéutica de toxina botulínica liofilizada o secada a vacío dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente me permito señalar que el documento D1 no enseña puntualmente que la metionina puede actuar como estabilizador no proteico de la toxina botulínica.

Consecuentemente, una persona versada en la materia al leer el documento D1 se sentiría motivada en utilizar estabilizadores no proteicos tales como polivinilpirrolidona (PVP), un disacárido (tal como lactosa) y/o un polietilenglicol (Experimentos y conclusiones del Ejemplo 2 , documento D1), en donde específicamente se concluye en uno de los experimentos aquí mencionados que PVP y un disacárido puede proporcionar una estabilidad mejorada cuando se usan juntos, y que muchos estabilizadores no proteicos funcionan como estabilizadores más eficientes cuando se combinan con PVP o con un disacárido (Ejemplo 2, página 14, párrafos 0165 y 0167, documento D1), así entonces dicho documento no desvirtúa de ninguna manera el nivel inventivo de la presente invención.

Por otro lado, me permito resaltar que el documento citado D2 no corresponde a un documento relevante de la técnica anterior porque una persona experta no estaría motivada a considerar una referencia dirigida a una composición líquida, ya que cualquier enseñanza de D2 no se aplicaría a la formulación de la composición liofilizada actualmente reivindicada.

Adicional a lo anterior, me permito señalar que las nuevas reivindicaciones dependientes 2 a 6 complementan adecuadamente lo mencionado en la nueva reivindicación 1 porque contienen características y condiciones específicas que resaltan las diferencias de la preparación liofilizada de toxina botulínica en la presente aplicación.

En vista de todo lo anterior, me permito reiterar que es claro que **ninguna Preparación liofilizada de toxina botulínica fue sugerida o dada a entender por ninguno de los dos documentos del arte previo.**

Es así como **me permito manifestar que una persona versada en la materia no se vería motivada a utilizar** formulaciones líquidas del documento D2 con las enseñanzas del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 que se centra en una formulación liofilizada de toxina botulínica caracterizada por tener mejor estabilidad de almacenamiento.

En vista de lo anterior, dado que los documentos utilizados no pueden afectar la patentabilidad de la presente invención, es claro que la materia reclamada en la presente invención cumple con los requisitos de patentabilidad y, por lo tanto, es merecedora del privilegio de patente solicitado, además de tener en cuenta que esta invención ha sido recientemente aceptada como patente en Estados Unidos (Aplicación estadounidense US 14/008326, ahora patente US 8.920.795).

5. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar preparaciones liofilizadas de toxina botulínica, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, de conformidad con la restricción hecha en el nuevo capítulo reivindicatorio y el análisis referente al Nivel Inventivo de la Solicitud, es claro que la solicitud en estudio cumple con los requisitos de patentabilidad y por lo tanto es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- i) Copia de las páginas **18 y 19** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **6 reivindicaciones**.
- ii) Tablas 1 y 2 que soportan lo mencionado en el numeral 4 del presente memorial.

LLOREDA CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. 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

REIVINDICACIONES

[Reivindicación 1]

Una preparación farmacéutica liofilizada que comprende:

5 toxina botulínica, polisorbato 20, metionina; y

uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste de azúcar, azúcar de alcohol, y un compuesto iónico;

10 en donde la metionina está presente en una cantidad de 0.01 a 10 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el polisorbato 20 está presente en una cantidad de 0.01 a 2 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el azúcar está presente en una cantidad de 0.1 a 50 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el azúcar de alcohol está presente en una cantidad de 0.1 a 50 mg por 100 unidades de toxina botulínica, y el compuesto iónico está presente en una cantidad de 0.1 a 10 mg por 100 unidades de toxina botulínica;

15 y en donde la preparación está libre de un estabilizador de proteínas de origen animal.

[Reivindicación 2]

20 La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la toxina botulínica es seleccionada del grupo que consiste de los Serotipos Botulínicos A, B, C, D, E, F, y G.

[Reivindicación 3]

25 La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la toxina botulínica es una forma compleja con una proteína complejante.

[Reivindicación 4]

30 La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el azúcar es uno o más seleccionado del grupo que consiste de trehalosa, sacarosa, maltosa, fructosa, rafinosa, lactosa, y glucosa.

[Reivindicación 5]

La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde el azúcar de alcohol es uno o más seleccionado del grupo que consiste
5 de ciclodextrina, manitol, sorbitol, glicerol, xilitol, e inositol.

[Reivindicación 6]

La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde el compuesto iónico es uno o más seleccionado del grupo que consiste
10 de cloruro de sodio, fosfato de sodio, fosfato de amonio, sulfato de magnesio,
acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, propionato de sodio, y
fosfato de potasio.

March 2015

Stability of lyophilized botulinum toxin compositions

Table 1: Compositions comprising Sucrose

	amino acid (3mg)	Mice mortality after 1 to 12 weeks (%)											
		1week	2weeks	3weeks	4weeks	5weeks	6weeks	7weeks	8weeks	9weeks	10weeks	11weeks	12weeks
Botulinum toxin + Polysorbate (0.25mg) + Sucrose (4mg)	methionine	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	glycine	100	100	100	100	100	100	100	100	30	0	0	-
	cysteine	100	100	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	lysine	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	arginine	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 2: Compositions comprising NaCl

	amino acid (3mg)	Mice mortality after 1 to 12 weeks (%)											
		1week	2weeks	3weeks	4weeks	5weeks	6weeks	7weeks	8weeks	9weeks	10weeks	11weeks	12weeks
Botulinum toxin + Polysorbate (0.25mg) + NaCl (2mg)	methionine	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	glycine	100	100	100	100	100	100	100	100	30	0	0	-
	cysteine	100	100	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	lysine	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	arginine	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-