

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente núm. **NC2017/0001712**

Solicitud de Patente de Invención titulada: "*Formulaciones farmacéuticas que comprenden un derivado clostridial y un agente permeabilizante para instilación intravesical*"

Solicitante: Allergan, Inc.

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NÚM. 7944. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado el 25 de septiembre de 2018.

1. Novedad

Advierte el examinador que las reivindicaciones de la presente invención carecen de novedad en virtud de las enseñanzas contenidas en el documento **D1 "Clostridial toxin pharmaceutical compositions"** (WO2010090677). Particularmente, el examinador realiza las siguientes objeciones:

1.1. Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en **D1**, el cual enseña una composición que contiene un derivado clostridial (toxina botulínica) y un permeabilizante.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en D1

1.2. Dado que las reivindicaciones dependientes 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13 no presentan alguna característica adicional que haga nuevo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco son nuevas.

1.3 Argumentos en favor de la novedad de la presente invención con relación a D1

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento **D1** no constituye documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud, ya que para que un documento afecte la novedad, el documento **debe revelar cada uno y todos los elementos de la reivindicación analizada**.

Adicionalmente, presento un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado, el cual se encuentra totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada. En particular, la materia objeto de las reivindicaciones 2 y 3 se introdujeron en la nueva reivindicación 1 y las reivindicaciones 4 y 9 fueron eliminadas.

El documento D1 no enseña agentes permeabilizantes ni mucoadhesivos como los reclamados en la presente invención, en particular en la reivindicación 1 modificada.

El documento **D1** no tiene absolutamente nada que ver con la permeación de la vejiga o cualquier otra membrana por un derivado clostridial, sino que se dirige a formulaciones de toxinas clostridiales en donde las formulaciones están diseñadas para mostrar "potencia recuperada" (Por favor, ver el párrafo 103 del documento **D1**):

"Los aspectos de las presentes composiciones farmacéuticas proporcionan, en parte, la potencia recuperada de una composición farmacéutica. Como se usa aquí, el término

"potencia recuperada" es sinónimo de "actividad recuperada" y, cuando se usa en referencia a una composición farmacéutica de toxina clostridial en forma sólida, se refiere al porcentaje calculado dividiendo la potencia del ingrediente activo de toxina clostridial en la formulación de reconstitución almacenada por la potencia del ingrediente activo de toxina clostridial determinado antes de su adición a la solución de prueba. Cuando se usa en referencia a una composición farmacéutica de toxina clostridial en forma acuosa, "potencia recuperada" se refiere al porcentaje calculado dividiendo la potencia del ingrediente activo de toxina clostridial en la formulación almacenada por la potencia del ingrediente activo de toxina clostridial determinado antes de su adición en la solución de prueba. Como se usa en el presente documento, el término "potencia" se refiere al nivel de actividad biológica exhibida por un ingrediente activo de toxina clostridial según se mide, por ejemplo, en un ensayo biológico de ratón o en un ensayo de actividad de la cadena ligera de toxina clostridial in vitro".

El documento **D1** no enseña la combinación de un tensioactivo y un mucoadhesivo como se presenta en la nueva reivindicación 1 de la solicitud en estudio. En el párrafo 72 del documento **D1** se afirma:

Como se usa en el presente documento, el término "*cantidad efectiva*", cuando se usa en referencia a la cantidad de un excipiente o combinación específica de excipientes agregados a una composición de toxina clostridial, se refiere a la cantidad de cada excipiente que es necesaria para lograr la potencia recuperada inicial deseada de un ingrediente activo de la toxina clostridial.

Como se describe en el párrafo 87, los polímeros están en una "*cantidad efectiva*" del ingrediente activo de la toxina clostridial que se recupera utilizando este polímero no proteico. El párrafo 88 del documento **D1** explica que:

"Un surfactante puede ser no iónico, zwitteriónico o iónico. Se prevé que cualquier agente tensioactivo es útil en la formulación de composiciones farmacéuticas de toxina clostridial descritas en la presente memoria descriptiva, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo de toxina clostridial usando esta cantidad de agente tensioactivo".

El documento **D1** no enseña agentes permeabilizantes o el deseo de sus formulaciones de ser permeable a una membrana.

Con relación a las reivindicaciones dependientes 2,4,5,7,8,9,10,11,12 y 13 el examinador menciona que no presentan características adicionales que hagan nuevo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco son nuevas.

Los solicitantes respetuosamente no están de acuerdo. En estas reivindicaciones dependientes se reclaman cantidades específicas de los componentes de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 que de ninguna manera se revelan en **D1**.

Por ejemplo, las concentraciones múltiples citadas para los surfactantes en los párrafos 90 a 91 varían de 0.01% a 35% sin que se prefiera ninguna concentración. Y dado que en el documento D1 no se menciona en absoluto el problema planteado por la solicitud en estudio del transporte a través de la pared de la vejiga en una "cantidad efectiva para aumentar de manera sustancial y reversible la permeabilidad de la pared de la vejiga al derivado clostridial", sino que dicho documento D1 se refiere a la "potencia recuperada" de las toxinas botulínicas, no hay absolutamente ninguna motivación para llegar al rango reclamado de los solicitantes, **ya que los problemas técnicos son muy diferentes.**

En consecuencia, las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas con respecto a **D1**.

2. Nivel inventivo

El examinador considera que el nivel inventivo de las reivindicaciones 3 y 6 está afectado por las enseñanzas contenidas en los documentos **D2** (WO2013153550) y **D3** (CN103655601). Particularmente, el examinador afirma lo siguiente:

2.1. El documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, pues enseña una composición que contiene como compuesto activo un derivado clostridial (toxina botulínica), y como permeabilizantes: un tensioactivo no iónico y un mucoadhesivo que es un polímero catiónico (quitosán).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3, y las composiciones divulgadas en el documento D2 consiste en que contiene como mucoadhesivo un polímero catiónico que es quitosán.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el polímero catiónico quitosán proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la de D2, puesto que la composición de D2 ya tiene la capacidad de mantener y/o mejorar la eficacia del compuesto activo (toxina botulínica) dentro de la vejiga.

2.2. El documento D3 divulga una composición que contiene un compuesto activo (ácido hialurónico) y como permeabilizante un mucoadhesivo que es un polímero catiónico, específicamente el quitosán. Se explica que la adherencia de la mucosa de la vejiga es baja, que es la razón de la poca eficacia de la instilación de la vejiga de la mayoría de las drogas. La adherencia de la superficie de la vejiga depende de la estructura y de la carga eléctrica de la mucosa y del polímero. Por lo tanto, se satisface la necesidad urgente en la técnica de proporcionar formulaciones de lavado más eficaces para sustituir la capa GAG y para mejorar la adherencia de la vejiga.

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia incluiría específicamente como mucoadhesivo un polímero catiónico que es quitosán, tal como enseña D3, en las composiciones que se conocen en D2, logrando de esta manera una composición como la que se reivindica.

2.3. De la misma manera, la reivindicación 6 no presenta alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

3. Argumentos a favor del nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“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”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos del arte previo citado no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D2 y D3.

Como se mencionó anteriormente, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio el cual no solamente es novedoso como se argumentó anteriormente sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo con respecto a D2 y D3.

El documento D2 no enseña ni sugiere que el agente permeabilizante comprenda la combinación de un mucoadhesivo (quitosán) y un tensioactivo como lo enseña la nueva reivindicación 1 de la presente invención, y el documento D3 no resuelve la anterior enseñanza.

Los documentos D2 y D3 ignoran completamente el hecho de que la presente invención está dirigida al difícil problema técnico del transporte de una proteína grande (derivado clostridial) a través de la pared de la vejiga. Los documentos del arte previo no tienen ningún interés en el suministro de toxina botulínica a la vejiga *"en una cantidad efectiva para aumentar de manera sustancial y reversible la permeabilidad de la pared de la vejiga al derivado clostridial"*.

En consecuencia, el nuevo pliego reivindicatorio cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo con respecto a los documentos D2 y D3.

4. Presentación nítida de la tabla 2 de la memoria descriptiva.

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento corrección en la tabla 2 de las páginas 80 y 81, ya que dicha tabla no se encontraba nítida. Adjunto recibo de pago por modificación voluntaria, y nuevas páginas mostrando de manera clara la tabla No. 2.

Por lo tanto, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO

C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá

T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

- Anexos:
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones.
 - Recibo de pago por examen de patentabilidad
 - Recibo de pago por modificación voluntaria
 - Páginas de la descripción que comprenden la tabla 2

Reivindicaciones Modificadas-Noviembre de 2018

Solicitud de patente No. NC2017/0001712

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado clostridial y al menos un agente permeabilizante,

en donde el derivado clostridial es una toxina botulínica, y en donde al menos un agente permeabilizante comprende un tensioactivo no iónico y un mucoadhesivo, el cual es un polímero catiónico, y

en el que el o los agentes permeabilizantes se encuentran presentes en una cantidad eficaz para aumentar de forma sustancial e irreversible la permeabilidad de la pared de la vejiga al derivado clostridial,

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo comprende un poliéter de alquil arilo.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el mucoadhesivo comprende quitosán, análogos de quitosán, derivados de quitosán o combinaciones de estos.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo se encuentra presente en una cantidad que oscila entre alrededor de 0, 01 % a alrededor de 0,5 % (p/v).

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, donde el mucoadhesivo está presente en una cantidad que oscila entre alrededor de 0,01 % a alrededor de 5 % (p/v).

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el tensioactivo comprende octoxinol-9.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el tensioactivo comprende nonoxinol-9.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el tensioactivo se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 0,1 % (p/v).

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el tensioactivo se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 0,1 % (p/v).