

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0008231

Asunto: Solicitud de patente de invención para: FORMULACIONES INYECTABLES DE TOXINA BOTULÍNICA Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS QUE TIENEN UNA ALTA TASA DE RESPUESTA Y UNA LARGA DURACIÓN DEL EFECTO

Solicitante: REVANCE THERAPEUTICS, INC.

Fecha de solicitud: 2 de julio de 2020

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio Nro. **16332**, notificado el 7 de octubre de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de darle mayor claridad y limitar el alcance de la presente solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el actualmente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- La **Nueva Reivindicación 1** corresponde a la Reivindicación 1 actualmente presentada, cuyo alcance ha sido limitado para especificar que la composición farmacéutica de la invención comprende toxina botulínica del serotipo A con un peso particular específico. Asimismo, se ha restringido el componente de portador cargado positivamente de la composición a aquel definido por la SEQ ID NO: 4. Las anteriores modificaciones encuentran pleno sustento en las características técnicas de las Reivindicaciones 4 y 7 actualmente presentadas.

También se especificó que el componente de portador está una cantidad de 10 a 15 µg por cada 50 U de la toxina botulínica de la composición. Dicho rango de cantidad encuentra pleno sustento en el rango establecido como 0.1 a 0.3 µg por unidad única (U) de las líneas 37 y 38 de la página 23 de la Descripción actualmente presentada. Asimismo, el valor de la cantidad de toxina botulínica encuentra pleno sustento a lo largo de la Descripción, por ejemplo, en las líneas 2 a 29 de la página 38, líneas 8 a 38 de la página 41, líneas 1 y 2 de la página 42, líneas 20 a 38 de la página 45, y líneas 1 a 8 de la página 46.

- La **Nueva Reivindicación 2** corresponde a la Reivindicación 2 actualmente presentada, en donde se ha reemplazado la expresión *“dosis de tratamiento”* por *“cantidad de toxina botulínica en la composición”* para eliminar cualquier referencia a materia no patentable.
- La **Nueva Reivindicación 3** corresponde a la Reivindicación 3 actualmente presentada, en donde se ha reemplazado la expresión *“dosis de tratamiento de la composición administrada mediante inyección”* por *“cantidad de toxina botulínica inyectada”* para eliminar cualquier referencia a materia no patentable.
- La **Nueva Reivindicación 4** corresponde a la Reivindicación 8 actualmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 5** corresponde a la Reivindicación 9 actualmente presentada, en donde se ha reemplazado la expresión *“dosis de tratamiento”* por *“cantidad de toxina botulínica”* para eliminar cualquier referencia a materia no patentable.
- La **Nueva Reivindicación 6** corresponde a la Reivindicación 12 actualmente presentada, en donde se ha especificado una cantidad del portador cargado positivamente en términos de 50 unidades de toxina botulínica. Dicha modificación se introduce para reflejar las modificaciones incluidas en la Nueva Reivindicación 1.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 7 y 8** corresponden a las Reivindicaciones 13 y 14 actualmente presentadas.

Según todo lo anterior, las **Reivindicaciones 4 a 7, 10, 11, y 15 a 18** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el **nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 8 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

El Examinador alega que el título de la invención no refleja el objeto divulgado en la Descripción y las Reivindicaciones. En respuesta a tal observación, y siguiendo las sugerencias de este Despacho, el Solicitante desea modificar el título de la invención para que sea el siguiente de ahora en adelante:

*“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA TOXINA BOTULÍNICA Y UN
PORTADOR DE POLILISINA CARGADO POSITIVAMENTE”*

Dicho título describe el objeto y campo industrial de la invención y es concordante con la materia descrita y reivindicada, de conformidad con las disposiciones del Artículo 27, literal d) de la Decisión Andina 482 de 2000. Por consiguiente, considero superada cualquier objeción al respecto.

III. EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

El Examinador también manifiesta que la materia de las Reivindicaciones 15 a 18 actualmente presentadas no es considerada como patentable y, por lo tanto, no puede aceptarse para estudio ni concesión. Esto debido a que tales reivindicaciones definen una composición en términos de su efecto cosmético y forma de administración (*uso*) para lograr tal efecto, conculcando el alcance del Artículo 14 de la misma legislación.

En respuesta a lo anterior, y de acuerdo con las modificaciones descritas en el numeral I del presente Memorial, el Solicitante ha eliminado del Nuevo Capítulo las Reivindicaciones 15 a 18 actualmente presentadas. De esta forma, manifiesto que las Nuevas Reivindicaciones definen materia completamente patentable, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 14 de la Decisión Andina 486.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con pleno soporte en la Descripción actualmente presentada. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

3.1. El Examinador menciona que las Reivindicaciones 1 y 9 a 11 no son claras porque el término “aproximadamente” es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Frente a tal observación, quisiera primero que, tal y como se describió en el Numeral I del presente memorial, las Reivindicaciones 10 y 11 actualmente presentadas ya no hacen parte del Pliego Reivindicatorio modificado. Por otro, las Nuevas Reivindicaciones 1 y 5 (*basadas en las Reivindicaciones 1 y 9 actualmente presentadas*) fueron modificadas para no incluir el término “aproximadamente”, de manera que ya no hacen referencia a características de aproximación. En consecuencia, se considera que la objeción del Examinador al respecto queda completamente superada.

3.2. El Examinador informa que las Reivindicaciones 2 y 9 no son claras, porque indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes

Al respecto, y de conformidad con las modificaciones descritas en el Numeral I del presente memorial, el Solicitante ha modificado las nuevas Reivindicaciones 2 y 5 (*basadas en las Reivindicaciones 2 y 9*), de modo que no hagan referencia a materia no patentable. En este sentido, se ha especificado que:

- La Nueva Reivindicación 2 define una cantidad de toxina botulínica en la composición, en vez de una dosis de tratamiento; y
- La Nueva Reivindicación 5 define también una cantidad de toxina botulínica por inyección, en vez de una dosis de tratamiento por administración.

Como reconocerá el Examinador, tales cantidades son características técnicas estructurales de los principales componentes de la composición y, por ende, son definiciones completamente válidas. Por lo tanto, se considera que se supera la observación del Examinador al respecto.

3.3. *El Examinador menciona que las Reivindicaciones 3 y 8 no son claras, porque las frases "en donde la dosis de tratamiento de la composición administrada mediante inyección al individuo logra un efecto de duración prolongada que tiene una duración de efecto de al menos 28 semanas" (Reiv. 3) y "en donde la composición no se difunde localmente desde el sitio de inyección después de la inyección" (Reiv. 8), corresponden a resultados a alcanzar y no definen la composición. De esta forma, el alcance solicitado incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado.*

Frente a tal afirmación, manifiesto mi desacuerdo con este Despacho, pues tales características no corresponden a resultados a "alcanzar" sino a características funcionales que permiten complementar y especificar la definición de las características estructurales de la composición farmacéutica de la invención.

De hecho, dichas funcionalidades permiten, junto con las características estructurales (*como lo son los componentes de la composición y sus correspondientes proporciones*), definir concretamente la invención y diferenciar el objeto reclamado de lo divulgado en el arte previo. Por lo tanto, la información que aportan es útil para evaluar la novedad y el nivel inventivo de la invención.

En conexión con lo anterior, por favor note que, dentro del ámbito de las patentes, sí es aceptado que cierto tipo de invenciones pueden ser caracterizadas a partir de la complementación de sus características estructurales con sus características funcionales.

Esto es respaldado por la sección 2.6.5.4 de las Directrices de Examinación de la SIC, según la cual *“(…) Las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, descritos en términos de su uso o su función. No definen la invención, pero explican la relación que hay entre sus diversas características estructurales (…)”*.

En este orden de ideas, la inclusión de características funcionales en una reivindicación representa una caracterización adicional que permite distinguir aún más el objeto reclamado del estado del arte y restringir el alcance de la invención. Con su definición, la protección reclamada se limita únicamente a la materia que cumpla con todas las características mencionadas. Si bien no puede caracterizarse la invención únicamente a partir de dichas funcionalidades, la divulgación del efecto de duración y difusión de la cantidad de toxina botulínica de la composición, por ejemplo, facilita la comparación de la invención con las enseñanzas del arte previo.

En vista de estos hechos, resulta evidente que la materia reclamada no sólo está adecuadamente definida, sino que además incluye características técnicas adicionales (*por ejemplo, efectos en términos de funciones*) que la distinguen del arte previo y deben ser tomadas en consideración al realizar la evaluación de la solicitud. Por todo lo anterior, solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

Con base en las anteriores explicaciones, considero entonces que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad, concisión, y suficiencia, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Nro.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	CO 11094674	“Formulaciones inyectables de toxina botulínica”	15 de marzo de 2012
D2	WO2017075468	“Injectable botulinum toxin formulations and methods of use thereof having long duration of therapeutic or cosmetic effect”	4 de mayo de 2017

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 14 actualmente presentadas carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D1 o D2, podría ajustar la cantidad de portador de polilisina por unidades de toxina botulínica de cada documento para obtener de manera evidente las mismas características del objeto de la Reivindicación 1. De esta manera, se descartaría cualquier actividad inventiva por parte del Solicitante.

Sobre estas objeciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo citado no llevarían a una persona medianamente versada en la materia a obtener de manera evidente la presente invención, máxime si se consideran todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

En primer lugar, llamo la atención del Examinador sobre el alcance de la Nueva Reivindicación 1, la cual fue modificada para definir una composición farmacéutica en una formulación estéril inyectable que comprende:

- i) Una toxina botulínica del serotipo A de peso molecular de 150 kDa,
- ii) Un componente de portador cargado positivamente que tiene la secuencia de aminoácidos RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 4); y
- iii) Un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección.

Adicionalmente, dicha composición farmacéutica se caracteriza porque el portador cargado positivamente está presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad de 10 a 15µg por cada 50 U de dicha toxina botulínica.

En su Concepto Técnico, el Examinador considera que D1 y D2, por separado, son el estado de la técnica más cercano, y reconoce como única diferencia la proporción del portador cargado positivamente a la cantidad de toxina botulínica. Sin embargo, **la presente invención es diferente de las divulgaciones de D1 y D2 en más de un aspecto**, teniendo en cuenta las limitaciones introducidas al nuevo capítulo reivindicatorio.

Así las cosas, la diferencia con el arte previo no solo estaría relacionada con una cantidad específica de portador cargado positivamente en relación con un número específico de unidades de toxina botulínica, sino que también involucraría una cantidad específica de un portador particularmente definido por una secuencia de aminoácidos única. De esta forma, los documentos D1 y D2 son completamente silenciosos sobre una composición que comprenda un portador positivamente cargado de secuencia RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 4) en una cantidad de 10 a 15µg por cada 50 U de toxina botulínica.

Debido a la complejidad de tal diferencia, es claro que, desde un principio, la persona versada en la materia tendría que hacer varias modificaciones en las composiciones de D1 o D2 únicamente con su conocimiento general en el campo técnico. Por ejemplo, dicho experto tendría que consultar D1 o D2 y modificar sus composiciones para: i) seleccionar exclusivamente la secuencia RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 4) de los diferentes componentes portadores cargados positivamente, ii) definir un rango limitado para la cantidad de tal portador, y iii) especificar una proporción de portador a unidades (*específicamente 50*) de toxina botulínica. Claramente, D1 o D2 no brindan las sugerencias necesarias para ejecutar dichas modificaciones, porque no se describe una composición que comprenda un portador en una cantidad de 10 µg a 15 µg por cada 50 U del componente de toxina botulínica.

Ahora bien, el Examinador afirma en el Concepto Técnico No. **16332** que D1 o D2 sí hacen alusión al rango de cantidad del portador con carga positiva por unidad de toxina botulínica. Particularmente, cita que D1 “(...) refiere que la concentración ideal de portador cargado positivamente de polilisina está comprendida entre 1 pg y 0.5mg por unidad de toxina botulínica (Párr. [0040])(...)” y que D2 “(...) refiere que la concentración ideal de portador cargado positivamente de polilisina está comprendido entre 1pg y 0.5mg por unidad de toxina botulínica, más detalladamente se refiere una proporción de 200ng/U (Pág. 22, párr. [0052]) (...)”.

Sin embargo, tal afirmación no completamente cierta porque, como reconocería la persona versada en la materia, los rangos divulgados son demasiado amplios y no hay una pista y motivación directa para ignorar todas las infinitas combinaciones de valores y establecer el

rango de la cantidad del portador con la secuencia específica de aminoácidos. De hecho, tales fragmentos del arte previo ni sugieren los límites del rango de la cantidad del portador cargado positivamente ni la cantidad de unidades de toxina botulínica a las que se asocia dicho rango del portador.

En este punto es importante resaltar que la evaluación del nivel inventivo se debe basar en la motivación para realizar algún cambio y no únicamente en la capacidad para hacerlo. Es decir, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el por qué la persona versada en la materia en la materia debería llevar a cabo alguna modificación a partir de las enseñanzas del arte previo, y no si podría hacerlo con la simple mención de fragmentos con descripciones relacionadas.

En este sentido, el análisis de la actividad inventiva no puede basarse en si la invención fue posible de alcanzar. Aplicar el estándar de “*posibilidad de alcanzar*” haría que todas las invenciones no fueran patentables y que el sistema de patentes no funcionara. Sin embargo, la consideración relevante es lo que la persona experta habría hecho en la fecha de prioridad al estar motivada por conocimientos generales e indicaciones en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto reivindicado de la presente solicitud, a la luz de la técnica anterior, aún requiere un esfuerzo inventivo por parte del experto en la materia.

Para el presente caso, es claro que una persona versada en la materia puede “ajustar” cantidades de un componente en una composición. Sin embargo, dicha persona, al basarse en las enseñanzas de D1 o D2, no tendría la motivación o información suficiente para obtener los mismos rangos del portador cargado positivamente, máxime si se tiene en cuenta que ningún arte previo relaciona dicha cantidad del portador con el número de unidades de la toxina botulínica.

Todo lo anterior indica que la única forma de lograr obtener la misma materia reivindicada sería a través de una evaluación “*en retrospectiva*” o *hindsight* del arte previo, en donde se usan simplemente fragmentos del estado de la técnica, junto con conocimientos generales, sin considerar realmente las sugerencias dentro de las limitaciones de las reivindicaciones. Sin embargo, tal evaluación no sería válida pues ninguno de los documentos proveería motivación real para realizar las modificaciones ya que no hay información en el arte previo que: i) considere o resuelva las deficiencias adicionales entre la invención y D1/D2, y ii)

asegure que la composición farmacéutica reivindicada sea ventajosa con tales modificaciones.

Al respecto, y contrario a lo afirmado por el Examinador en su Concepto Técnico, la presente invención **sí goza de un efecto técnico** asociado a las diferencias expuestas, sobre todo a la nueva proporción del portador cargado positivamente por unidad de toxina botulínica.

En su Concepto Técnico, el Examinador asegura que dicha falta de “ventaja técnica” se debe a que los documentos D1 y D2 presentan los mismos ejemplos con los mismos resultados. Sin embargo, tal aseveración no es correcta, ya que se están omitiendo los resultados de otros Ejemplos no discutidos en D1 o D2. De hecho, el Examinador parecer ignorar la información de los ejemplos adicionales de la solicitud, en donde se muestra que, por primera vez, la composición con el portador cargado positivamente en una cantidad de 10 µg a 15 µg por 50 U del componente de toxina botulínica tiene un efecto particularmente ventajoso sobre la eficacia de la toxina.

Al respecto, los Ejemplos 7 y 8 de la Descripción actualmente presentada muestran , recomendamos resaltar los principales resultados de los Ejemplos 7 y 8 de la aplicación evidencian una mayor tasa de respuesta y efectos de larga duración en el tratamiento de las líneas glabellares de moderadas a severas, con la administración de una composición que comprende la cantidad de portador cargado positivamente por unidades de toxina botulínica definida en las Nuevas Reivindicaciones 1 y 6. Como reconocería la persona versada en la materia, tal rango no es proporcionado en los documentos D1 o D2 y, por ende, el efecto técnico asociado no se enseña ni se sugiere en el arte previo.

En este punto, es necesario clarificar además que la existencia de un efecto técnico inesperado se considera como un **indicio** de la existencia de nivel inventivo (*según la misma Guía de evaluación de solicitudes de la SIC, numeral 2.13.5.3.1.*) más no un agente determinante en la patentabilidad de una invención. Si bien la evaluación de dicho requerimiento se basa en la obviedad de la invención a partir del arte previo, tener un “*efecto técnico sorprendente*” es una indicación válida de la existencia de altura inventiva. De acuerdo con esto, la composición farmacéutica de la Nueva Reivindicación 1 no sólo no es una selección obvia a partir de información del arte previo, sino que también representa

un producto cuya combinación de componentes resulta en una ventaja inesperada y sorprendentemente mejor.

Consecuentemente, **los documentos D1 y D2 no proveen enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia, derivar de forma obvia la composición farmacéutica reivindicada, por lo que la presente solicitud tiene Nivel Inventivo sobre el Arte Previo.**

Por último, considero relevante mencionar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 8 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes de forma directa o indirecta de la Nueva Reivindicación 1.

VII. PETICIÓN

7.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

7.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VIII. ANEXOS

8.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **8 reivindicaciones**; y

8.2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908