

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

Solicitante: REVANCE THERAPEUTICS, INC.

Fecha de solicitud: 2 de julio de 2020

RESPUESTA A SEGUNDO 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 No. **8379**, notificado el 17 de mayo de 2023.

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 han incluido las siguientes modificaciones:

- en la Reivindicación 1 se adiciona la característica *“en donde el portador cargado positivamente está asociado no covalentemente con la toxina botulínica”*, lo cual encuentra soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 6 y en la página 9 – líneas 26 y 27 del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 6 se elimina la característica *“asociado no covalentemente con la toxina botulínica”*, la cual se incorpora en la Reivindicación 1 como limitación adicional; y
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 9 a 11, las cuales encuentran soporte en el alcance de las Reivindicaciones 6 y 7.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por 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 A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y SUSTENTO

II.1. Dentro del señalado Oficio 8379, el Examinador indica que las Reivindicaciones 3 y 4 carecen de claridad en tanto las expresiones *“en donde la cantidad de toxina botulínica inyectada logra un efecto de duración prolongada que tiene una duración de efecto de al menos 28 semanas”* y *“en donde la composición no se difunde localmente desde el sitio de inyección después de la inyección”* se refieren a resultados a alcanzar.

En respuesta, me permito reiterar que las características que señala el Examinador corresponden a propiedades funcionales del producto reclamado y no a resultados a alcanzar como equivocadamente afirma. Sin embargo, en el hipotético caso de que estas características fueran consideradas como un resultado a alcanzar, me permito llamar la atención del Examinador sobre las disposiciones de la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC), la cual establece que las reivindicaciones que contienen resultados a alcanzar son aceptadas siempre que el resultado a alcanzar aparezca acompañando las características técnicas que definen la invención¹. Por lo tanto, y como la Reivindicación 1 incluye todas las características estructurales que definen y diferencian la composición farmacéutica reclamada del estado de la técnica, a saber, los ingredientes que la conforman y sus cantidades, la inclusión de supuestos resultados a alcanzar en esta reivindicación sería permitida por cuanto se encuentran acompañando características técnicas de la invención. De esta manera, amablemente considero superada cualquier objeción al respecto.

II.2. Por otro lado, el Examinador afirma que la Reivindicación 4 no está sustentada en el Capítulo Descriptivo, en tanto no se encuentra la expresión *“en donde la composición no se difunde localmente desde el sitio de inyección después de la inyección”*. Por el contrario, el Examinador indica que lo que realmente se divulga en el Capítulo Descriptivo es *“pero que exhiba una antigenicidad reducida y una menor tendencia a difundirse localmente después de la inyección”*, lo cual tiene un sentido diferente a la característica que se reclama y puede considerarse como ampliación de materia.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.8

Al respecto, difiero respetuosamente de las afirmaciones del Examinador y me permito resaltar que contrario a lo que indica, la expresión objetada si encuentra adecuado soporte en el Capítulo Descriptivo, particularmente, en el Ejemplo 2, en donde se establece que:

“Un aspecto de esta invención es proporcionar formulaciones inyectables de toxina botulínica con un perfil de seguridad mejorado en comparación con las formulaciones de toxina botulínica comerciales disponibles actualmente. En modalidades preferidas, las formulaciones de toxina botulínica inyectable tienen una tendencia reducida a difundirse después de la inyección. De esta manera, ciertas formulaciones de la invención permiten una administración más exacta de la toxina botulínica, reduciendo dramáticamente los efectos secundarios no deseados asociados con la difusión local no controlada de la toxina botulínica.”

Además, los resultados de la Tabla 1 muestran valores del índice de difusión para RT003, en donde los valores del índice de difusión son todos cero en la escala de tiempo de cuatro días del experimento, lo que indica que no se observa difusión que induzca parálisis después de la inyección en la línea media de RT003 (Página 55 del Capítulo Descriptivo). En consecuencia, el Capítulo Descriptivo si proporciona suficiente información para respaldar la característica reclamada en la Reivindicación 4 pendiente relacionada con la no difusión local de la composición desde el sitio de inyección después de la inyección. Así entonces, considero que la objeción relacionada con el sustento de la Reivindicación 4 se tiene por superada.

Por todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. ARTE PREVIO

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

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 4 de diciembre de 2017.

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	CO 11094674	“Formulaciones inyectables de toxina	15 de marzo de 2012

		botulínica”	
D2	WO2017075468	“Injectable botulinum toxin formulations and methods of use thereof having long duration of therapeutic or cosmetic effect”	4 de mayo de 2017

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador reitera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, dado que la composición farmacéutica reclamada podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicho arte previo citado. Particularmente, el Examinador argumenta que no existe un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D1, la cual considera que consiste en la cantidad de portador cargado positivamente presente en la composición por cada 50U de componente de toxina botulínica, pues la duración de la parálisis muscular proporcionada por la composición de la solicitud es la misma que la generada por la composición de D1, así como los niveles de difusión de la toxina botulínica, que son semejantes en los dos casos, garantizando el mismo perfil de seguridad, la capacidad de muy baja generación de anticuerpos asociados a la presencia de la toxina, y la misma estabilidad (Ejemplos 1 a 4, respectivamente, en ambos casos).

Además, el Examinador asegura que en los Ejemplos no existe el desarrollo de la composición específica reclamada en donde se refiera que dicha composición comprenda entre 10 y 15 µg por cada 50UI de toxina (es más, en los ejemplos no refieren ninguna proporción entre estos dos compuestos), por lo que no reconoce un efecto técnico atribuible a dicha diferencia entre la composición de la presente invención y aquellas divulgadas por el arte previo citado.

En este sentido, me permito diferir nuevamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención de la Reivindicación 1 aquí modificada.

En primer lugar, llamo la atención del Examinador sobre el alcance de la Reivindicación 1, la cual fue limitada 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), el cual está asociado no covalentemente con la toxina botulínica y está presente en la composición en una cantidad de 10 a 15µg por cada 50 U de dicha toxina botulínica, y iii) un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección.

En segundo lugar, considero relevante resaltar que contrario al análisis que expone el Examinador, el Capítulo Descriptivo si desarrolla la composición farmacéutica específica que aquí se reclama. Al respecto, salta a la vista que el Examinador si está ignorando los ejemplos adicionales que muestra el Capítulo Descriptivo, los cuales dejan en evidencia que composiciones con el portador en una cantidad de 10 µg a 15µg por cada 50 U de toxina botulínica exhiben un efecto ventajoso particular en relación con la eficacia de la toxina. Particularmente, los principales resultados de los Ejemplos 7 y 8 del Capítulo Descriptivo demuestran una mayor tasa de respuesta y efectos de larga duración en el tratamiento de líneas glabellares de moderadas a graves, asociando dichos resultados a las composiciones que comprenden la proporción definida de portador cargado positivamente de SEQ ID NO: 4 y toxina botulínica.

Dando alcance a lo anterior, el Ejemplo 7 del Capítulo Descriptivo establece lo siguiente:

“Este ejemplo describe dos brazos de un estudio clínico y análisis de resultados primarios de los resultados en la semana 36 para evaluar la seguridad, eficacia y duración del efecto de una composición inyectable de la invención que contiene toxina botulínica A y un portador cargado positivamente que comprende un polipéptido de polilisina cargado positivamente que tiene covalentemente unido a la misma uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente, llamados RT002. El producto RT002 es una formulación inyectable, que contiene la molécula de toxina botulínica del subtipo A de 150 kD sin proteínas accesorias, que está asociada de forma no covalente con un péptido portador cargado positivamente que tiene la fórmula RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR (RTP004; SEQ ID NO: 4) y que no contiene proteínas accesorias o componentes derivados de animales. Se usa RT002 en el estudio para el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas. El excipiente comprende 0.1 mg de polisorbato 20, 36 mg de dihidrato de trehalosa y 11.7 µg de RTP004, por 50 U de la toxina A de 150 kDa sin proteínas accesorias (y la dosis de tratamiento es de 40 U).”

Ahora bien, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, RT002 corresponde formulación inyectable, que contiene la molécula de toxina botulínica del subtipo A de 150 kD, asociada de forma no covalente con un péptido portador cargado positivamente que tiene la fórmula RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 4), y que no contiene proteínas accesorias o componentes derivados de animales (página 7 del Capítulo Descriptivo), y RT004 se refiere al portador cargado positivamente que tiene la secuencia de aminoácidos RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR

(SEQ ID NO: 4) (página 6 del Capítulo Descriptivo), por lo tanto, es claro, que la composición que se desarrolla en el Ejemplo 7 si corresponde al producto que específicamente se reclama.

Adicionalmente, El ejemplo 8 establece que:

*“El estudio de seguridad incluyó un ensayo prospectivo de fase 3, abierto, multicéntrico, de dosis repetidas para evaluar la seguridad de administraciones únicas y repetidas de RT002 en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas. El estudio de seguridad incluyó aproximadamente 60 centros y aproximadamente 1,500 sujetos inscritos, además de aproximadamente 600 sujetos inscritos en los brazos 1 y 2 del estudio de fase **del ejemplo 7**, descrito en la presente, para tratamientos repetidos.”*

Así entonces, el estudio de seguridad de la formulación inyectable de la toxina botulínica que muestra una seguridad mejorada, tasas de respuesta más altas y una duración del efecto más larga en el tratamiento de las líneas glabellares en los tratamientos sucesivos del Ejemplo 8 son de hecho desarrollados sobre la composición específica reivindicada en la que un portador cargado positivamente está en una cantidad de 10 µg a 15 µg por 50 U de toxina botulínica del serotipo A.

En consecuencia, la composición farmacéutica reclamada si se ejemplifica de forma específica en los Ejemplos del Capítulo Descriptivo, de manera que la relación reclamada entre el portador cargado positivamente y la toxina botulínica si proporciona efectos técnicos sobre las composiciones descritas en D1 y D2 y el Examinador quien debe considerar los resultados omitidos de otros ejemplos (particularmente 7 y 8) no discutidos en D1 o D2, teniendo en cuenta las explicaciones anteriores relacionadas con las composiciones desarrolladas en dichos ejemplos.

En tercer lugar, sea esta la oportunidad para destacar que la selección de una cantidad específica de portador por un número específico de unidades de toxina botulínica no es un trabajo rutinario como sugiere el Examinador. De hecho, el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud enseña que *“la tasa de penetración sigue una cinética mediada por el receptor, de manera que la penetración del tejido aumenta con cantidades crecientes de moléculas que mejoran la penetración hasta un punto de saturación, sobre el cual la tasa de transporte se vuelve constante. Por lo tanto, en modalidades preferidas, la cantidad de portador en una composición que contiene toxina botulínica se selecciona para que sea igual o aproximadamente*

igual a la cantidad que maximiza la velocidad de penetración justo antes de la saturación.” (página 24 del Capítulo Descriptivo). Por lo tanto, es evidente que no se trata simplemente de una selección aleatoria, sino que es necesario considerar la tasa de penetración. En consecuencia, en el mejor de los casos la única forma en que una persona medianamente versada en la materia habría llegado a anticipar esta característica particular basándose en las enseñanzas de D1 y D2 es teniendo en cuenta las enseñanzas de la presente invención, encontrando las características esenciales de la composición reivindicada en porciones dispersas de la técnica anterior tal y como lo hace el Examinador en su análisis.

Finalmente, el Solicitante desea hacer referencia a una publicación (denominada en el presente como Solish²) que informa los datos del estudio de Fase 2 descrito en D2 y los datos del ensayo de Fase 3 de la presente solicitud en los Ejemplos 7 y 8. Particularmente, en dicha publicación, la figura ilustrada a continuación muestra una superposición de los datos de D2 (ensayo Belmont en azul) y los datos de los Ejemplos 7, así como los generados a partir del estudio descrito en el Ejemplo 8 de la presente solicitud (ensayo Sakura en naranja y morado):

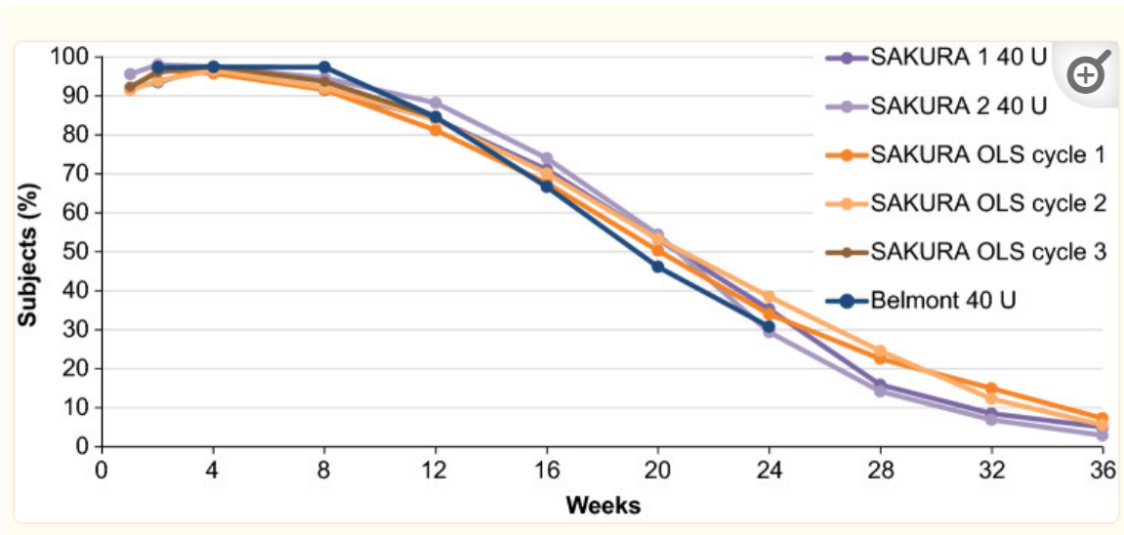


Figura 2 de Solish

se observa que a partir de las 16 semanas, el porcentaje de sujetos es mayor. La diferencia clave entre las composiciones utilizadas en cada uno de estos dos ensayos es la proporción del portador peptídico reclamado de SEQ ID NO: 4 en relación con la toxina. La proporción de péptido portador/toxina utilizada en el ensayo relacionado con D2 se encuentra dentro del rango más estrecho descrito en D2 de 50 a 100 ng de portador por 1U de toxina (correspondiente a 2,5 a 5 µg de péptido portador por 50U de toxina) y el siguiente rango

² Solish N, Carruthers J, Kaufman J, Rubio RG, Gross TM, Gallagher CJ. Overview of DaxibotulinumtoxinA for Injection: A Novel Formulation of Botulinum Toxin Type A. Drugs. 2021 Dec;81(18):2091-2101. doi: 10.1007/s40265-021-01631-w. 2021 Nov 17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648634/>

descrito en D2 es de 10 a 200 ng de portador por 1U de toxina (correspondiente a 0,5 a 10 µg por 50U de toxina. A modo de comparación, la proporción del ensayo Sakura a 11,7 µg por 50U de toxina es significativamente mayor que la cantidad utilizada en el ensayo relacionado con D2 de 2,5 a 5 µg de péptido portador por 50U de toxina. La Reivindicación 1 de la presente invención reclama un rango de 10 a 15 µg por 50U de toxina que abarca la cantidad de 11,7 utilizada en el ensayo de Sakura.

A partir de la Figura 2, queda entonces en evidencia que la composición del ensayo Sakura con mayor péptido portador tuvo una mayor duración del efecto (notable a partir de las 16 semanas en adelante en el gráfico de la Figura 2 arriba citado). En este sentido, aumentar la cantidad de portador para obtener una mayor duración del efecto para un mayor número de sujetos más allá de 16 semanas no es obvio a partir de la divulgación de D2. Por el contrario, D2 sugiere usar una menor cantidad de portador peptídico que la que se aquí se reclama, por lo que la persona medianamente versada en la materia no habría estado motivada a partir de las divulgaciones de D2 a usar el rango reclamado en la Reivindicación 1, así como tampoco habría esperado razonablemente una mejora en la duración de la respuesta.

En consecuencia, D2 no supera las deficiencias de D1, de tal manera que ninguno de ellos solos o en combinación motivaría a la persona medianamente versada en la materia para hacer los cambios necesarios y arribar la estructura de la presente composición. En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues la composición farmacéutica y las ventajas asociadas a sus características estructurales esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos productos.

En conclusión, a partir de la evidencia a favor del nivel inventivo aportada anteriormente, es claro que la invención no podría haber sido dilucidada y mucho menos prevista tomando en consideración la información proporcionada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado ninguna sugerencia o motivación que lo llevara directamente a desarrollar la composición farmacéutica con sus ingredientes y cantidades reclamadas, con la esperanza de obtener los efectos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales esenciales.

Así pues, a la luz de las diferencias estructurales señaladas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, considero oportuno resaltar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³. En el presente caso, ambas condiciones se cumplen, por lo tanto, considero que el nivel inventivo de la presente solicitud debe ser reconocido.

V. PETICIÓN

1. Considerando 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.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **11** reivindicaciones;
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

COLO-15861-0841-0013-4
ANR\ANR\ID-310184\WPC15861
No. M-2023-310184\ANR

³ Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO. Comunidad Andina de Naciones, 2022, Sección 11