



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 23155

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 7 de junio de 2000, bajo el número 00042309, se presentó la solicitud de patente de invención titulada: "PREPARACIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UNA DE LAS NEUROTOXINAS BOTULÍNICAS DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM DE LOS TIPOS A, B, C, D, E, F, O G, O UNA MEZCLA DE DOS O MÁS DE ESTAS NEUROTOXINAS".

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario *en dos oportunidades* para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que mediante escritos radicados el 20 de diciembre de 2005 y 30 de junio de 2006, el solicitante atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual, cumple con las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 5, contenidas en los folios 131 y 132 del expediente en estudio, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

La presente invención propone preparaciones farmacéuticas que contienen una neurotoxina de *Clostridium botulinum*, donde la neurotoxina está libre de las

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 23155

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

proteínas complejizantes que están presentes de manera natural en el complejo. La consecuencia de ello es el reconocimiento en el cual se basa la presente solicitud, en el sentido de que la neurotoxina libre, contrariamente a lo que sucede con el complejo, no produce o produce en forma marcadamente disminuida, la inducción de anticuerpos neutralizadores en el paciente. La presente solicitud se refiere además al empleo de neurotoxinas botulínicas de *Clostridium botulinum* para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso. Otro aspecto se refiere al empleo de la toxina botulínica de *Clostridium botulinum* para el tratamiento cosmético.

Según la descripción, el complejo de toxinas de *Clostridium botulinum* del tipo A es empleado desde hace varios años para el tratamiento de diversas distonías. Actualmente, están autorizados dos preparados distintos que contienen este complejo, para el tratamiento del blefarospasmo (espasmo de los párpados), de los espasmos hemifaciales y del espasmo rotatorio (*Torticollis spasmodicus*): BOTOX y DYSPORT. La terapia de otras enfermedades del sistema nervioso (espasticidades, migraña, lumbalgia, síndrome cervical, hypersalivación) está siendo examinada clínicamente en la actualidad. Los preparados se emplean además en indicaciones cosméticas tales como la hiperhidrosis y la formación pronunciada de arrugas. Hasta el momento, no existe en el mercado producto alguno autorizado, conteniendo toxina del tipo B-G.

Los complejos de toxina botulínica se componen de una mezcla de proteínas clostridiales. Estas son hemaglutininas con masas moleculares diferentes, una proteína no tóxica no hemaglutinante y una neurotoxina estable frente a ácidos que es responsable de la toxicidad oral en intoxicaciones por alimentos. Contrariamente a lo que ocurre con la neurotoxina pura, el complejo resiste el medio ambiente agresivo del tracto gastrointestinal y posibilita la resorción enteral de la neurotoxina, la que alcanza las células de destino a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático y desencadena allí un bloqueo de la liberación de transmisores. Se llega así a la parálisis de la musculatura estriada y lisa y a la extinción de diversas funciones vegetativas. Para la aplicación terapéutica, según el estado actual de la técnica, el complejo se inyecta directamente en los músculos distónicos o espásticos, donde la neurotoxina, a un pH fisiológico, es liberada del complejo y provoca la acción farmacológica deseada. A pesar de que el complejo es aplicado solo en dosis sumamente reducidas después de inyecciones reiteradas, se llega en un número considerable de pacientes a la formación de anticuerpos específicos neutralizadores que también están dirigidos contra la neurotoxina.

De acuerdo con la presente solicitud, los inventores de esta misma se propusieron la tarea de desarrollar un tratamiento alternativo para las enfermedades y trastornos antes mencionados. Los inventores quisieron, en particular, proponer una sustancia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 23155

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

activa apropiada con la cual pueden ser tratados pacientes, que ya han desarrollado anticuerpos neutralizadores. Como solución a la tarea propuesta, se desarrolló un nuevo medicamento que contiene solo neurotoxina pura (tipo A, B, C, D, E, F, G) y que está libre de hemaglutininas y otras proteínas ajenas al cuerpo.

Concretamente, lo que se reclama es una preparación farmacéutica que contiene una de las neurotoxinas botulínicas de *Clostridium botulinum* de los tipos A, B, C, D, E, F ó G, o una mezcla de dos o más de estas neurotoxinas y sacarosa y albúmina caracterizada porque la neurotoxina o bien la mezcla de neurotoxinas está libre de proteínas complejizantes que de manera natural formarían los complejos de neurotoxina botulínica junto con las neurotoxinas, útil para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso o bien para distonías en un ser humano o animal que ya presenta anticuerpos neutralizantes contra un complejo de neurotoxina botulínica.

2. Claridad de la solicitud

El artículo 30 de la Decisión 486 establece que "las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción".

En el capítulo reivindicatorio modificado se observa que nuevamente se caracteriza la preparación farmacéutica por lo que no tiene (libre de proteínas complejizantes) y por el uso terapéutico, y no por sus componentes en sí (principio activo y excipientes).

Dado lo anterior, se observa que el capítulo reivindicatorio aún presenta falta de claridad, a pesar de los requerimientos de fondo oportunamente efectuados al solicitante durante la presente actuación administrativa. Aún así, fue posible calificar su patentabilidad.

3.- Determinación del estado de la técnica

3.1 Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de junio de 1999, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud DE199 25 739.6. La prioridad fue tenida en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 88, 106 y 143 del expediente en estudio.

3.2 Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 23155

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	US 5846929	Purification of type G botulinum neurotoxin and pharmaceutical compositions thereof	8 de diciembre de 1998
2	Artículo 1	Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A ¹	Octubre de 1993

4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486, "se considerará que una invención tiene nivel inventivo, 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".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "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".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"El artículo 4 de la Decisión 344 desarrolla el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni que hubiese resultado obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

"Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico e un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de

¹ GREENE P., FAHN S. "Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A". Dystonia Clinical Research Center. New York (USA); oct. 1993.



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 23155

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención'

"Ahora bien, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344 resulta pertinente definir que se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de, consecuentemente, determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

"Lo obvio es *"aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra o pone delante de los ojos o que no tiene dificultad"*. Mientras que lo evidente *"es algo tan cierto y claro que nadie puede dudar racionalmente de ello; se presenta de manera tan perceptible y manifiesta que muestra certeza y claridad"*². Como se podrá ver, la diferencia radica en lo "tan", de forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado".²

Visto lo anterior, se advierte que la invención solicitada no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que a los ojos de *un experto medio* es una consecuencia clara y directa del *estado de la técnica*, es decir, solo se necesita 'la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella'.

En efecto, y como ya se advirtió, la solicitud menciona una preparación farmacéutica que contiene una de las neurotoxinas botulínicas de *Clostridium botulinum* de los tipos A, B, C, D, E, F ó G, o una mezcla de dos o más de estas neurotoxinas y sacarosa y albúmina caracterizada porque la neurotoxina o bien la mezcla de neurotoxinas está libre de proteínas complejizantes que de manera natural formarían los complejos de neurotoxina botulínica junto con las neurotoxinas, útil para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso o bien para distonías en un ser humano o animal que ya presenta anticuerpos neutralizantes contra un complejo de neurotoxina botulínica.

² PROCESO 88-IP-2005, sentencia de interpretación prejudicial del 27 de julio del 2005.



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 23155

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

Por su parte, el *estado del arte previo* muestra la anterioridad US 5846929, que se relaciona con composiciones que contienen neurotoxina botulínica tipo G, en forma de un producto liofilizado (ver folios 80 a 82).

Esta anterioridad revela de *manera previa* preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica tipo G, y se contempla la posibilidad de que dicha neurotoxina esté libre de proteínas complejizantes (ver folio 81), tal como se revela en la presente solicitud. Además, como se indica en la descripción, dichas preparaciones pueden estar en forma de liofilizado.

Por su parte, el artículo titulado: "Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A" (artículo 1 en el cuadro) menciona que existen siete toxinas botulínicas distintas y todas actúan en sitios presinápticos bloqueando la transmisión colinérgica neuromuscular, asimismo se menciona que la toxina tipo F puede ser una alternativa en la terapia de pacientes que desarrollaron anticuerpos a la toxina tipo A, según el estudio descrito en dicho artículo. De igual modo, en el artículo no se menciona que la toxina tipo F se encuentre en forma de complejo o que tenga proteínas complejizantes.

Definitivamente, los documentos US 5846929 y Artículo 1 se relacionan con preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica libre de complejos que puedan afectar la actividad de tal sustancia, aun cuando dicho Artículo no lo revela. En todo caso, la información del mismo junto con la del documento US 5846929, le sugiere a *un experto medio versado en la materia* las preparaciones de neurotoxina botulínica de la actual solicitud.

Así mismo, estas anterioridades revelan que dichas preparaciones pueden emplearse exitosamente para el tratamiento de distintas clases de distonias, y que pueden emplearse otros tipos de neurotoxinas diferentes al tipo A.

De esa manera, la respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades. Por lo demás, en la práctica normal de investigación, son *comúnmente* empleados los azúcares como la sacarosa y polímeros como seroalbúmina para la estabilización de proteínas.

Dado lo anterior, se puede concluir que un *técnico de nivel medio versado en la materia* que tuviera acceso a las enseñanzas de los antecedentes enunciados, junto con sus conocimientos básicos en la materia, podría desarrollar la materia propuesta en la solicitud en estudio. Por tal motivo, se puede concluir que la invención no presenta efectos sorprendentes que evidencien un salto tecnológico respecto a lo conocido en el estado de la técnica.



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 23155

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

5. Respuesta del solicitante

Con relación a los comentarios del solicitante allegados con motivo de la notificación de fondo, vale la pena realizar las siguientes aclaraciones:

- Dice el interesado que "... la patente estadounidense US 5,846,929 (D1), no revela la preparación de la presente invención como la divulgada ahora mediante el capítulo reivindicatorio, ya que D1 enseña únicamente preparaciones con la neurotoxina del Tipo G y no contempla ni la presencia de otra neurotoxina ni las mezclas que se pueden obtener mediante la presente invención, con la característica de que las neurotoxinas se encuentran libres de las proteínas complejizantes,...".

Analizado el capítulo reivindicatorio modificado y estudiada nuevamente la descripción, se puede decir que si bien el documento US 5846929 no afecta la novedad de la materia reclamada, por relacionarse con preparaciones de neurotoxina tipo G, -como bien lo afirma el solicitante-, resulta más específico, por lo que le sugiere al *experto medio en la materia* las preparaciones de los distintos tipos de neurotoxina libres de proteínas complejizantes. Es decir, el objeto del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud es más amplio que lo señalado en D1.

- Así mismo, el solicitante señala que "... dirijo la atención del examinador a la columna 2,... donde se expone que las composiciones de la invención que es un producto liofilizado contienen de manera indistinta la neurotoxina botulínica del tipo G o su complejo de proteína que contiene 10^5 hasta 5×10^7 U de actividad, con lo cual esta referencia no sugiere o enseña que deba ser la neurotoxina purificada la que participa en el tratamiento,...".

Contrario a lo que afirma el solicitante, el documento D1 sí enseña que se puede usar la neurotoxina botulínica del tipo G y, como se dijo anteriormente, este documento es más específico respecto al objeto de la presente solicitud por cuanto se relaciona con la neurotoxina específica tipo G.

Acerca de los resultados de la actividad, es obvio para un *experto medio en la materia* que al hacer ensayos de actividad de la preparación de neurotoxina botulínica del tipo G del documento US 5846929, se van a obtener los mismos resultados que menciona el solicitante. Lo importante es que en dicha anterioridad ya estaba contemplada una preparación farmacéutica de neurotoxina tipo G, independientemente de la actividad encontrada para la misma.



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 23155
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

- Respecto al artículo 1, se indica que "... este documento enseña que se puede tratar a una persona que ya tenía anticuerpos neutralizantes contra el serotipo A pero no enseña o sugiere que se puedan alcanzar beneficios para aquellos pacientes que ya poseen anticuerpos contra los demás serotipos de neurotoxina botulínica..."

Como se dijo anteriormente, el artículo señala que la toxina tipo F puede ser una alternativa en la terapia de pacientes que desarrollaron anticuerpos a la toxina tipo A, por lo que es obvio, para un *experto medio en la materia* que se les administre una preparación farmacéutica con neurotoxina botulínica tipo F (que es una de las neurotoxinas que pueden estar contenidas en la preparación de la actual solicitud de patente) para poder apreciar la mejoría.

Nótese que la reivindicación 1 de la presente solicitud dice: "una preparación farmacéutica que contiene una de las neurotoxinas botulínicas de Clostridium botulinum de los tipos A, B, C, D, E, F o G o una mezcla...", que se entiende como que la preparación farmacéutica puede contener neurotoxina A, o B, o C, o D, o F o G, o mezclas de las mismas; los documentos encontrados como anterioridades mencionan preparaciones farmacéuticas que contienen neurotoxina G o F (D1 y artículo, respectivamente), por lo cual está evidenciada ya la respuesta al problema técnico planteado por la presente solicitud.

- Acerca del artículo que adjunta el solicitante a su respuesta, arguye lo siguiente: "... me permito afirmar que la reactividad cruzada conocida de los anticuerpos neutralizantes a serotipos diferentes de toxina, sugiere que los pacientes quienes no son sensibles a un serotipo de toxina botulínica debido a la producción de anticuerpos neutralizantes, puede también ser no sensible a otros serotipos de toxina... me permito presentar la referencia... donde se establece que cuando se examinaron los resultados... se encontró que los diferentes serotipos de toxina difieren significativamente en varias maneras que pueden tener un impacto sustancial sobre el desempeño clínico..."

Analizando este artículo que adjunta el solicitante y sobre el cual hace sus argumentaciones, se observa que dicho artículo no sugiere la no presencia de proteínas complejizantes en las preparaciones de neurotoxina botulínica, que es por lo cual se caracterizan las preparaciones de la actual solicitud y, de otro lado, el mencionado artículo revela unos resultados clínicos que no son pertinentes en el presente análisis de patentabilidad, en donde se evalúa si la invención es novedosa, tiene nivel inventivo y aplicación industrial.

Además, en la presente solicitud de patente se mencionan las preparaciones de neurotoxina botulínica tanto solas o en combinación, por lo cual se puede



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 23155

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00042309

entender que es indiferente el resultado si se van a emplear solas o en combinación, que lo importante de dichas preparaciones, según las argumentaciones de la solicitud y de las respuestas del solicitante, es que estén libres de proteínas complejizantes, lo cual, ya fue evidenciado en el artículo 1 que se presentó como prueba para desvirtuar el nivel inventivo del objeto solicitado.

Visto lo anterior, se advierte que los comentarios del solicitante de ninguna manera desvirtúan las objeciones a la patentabilidad debidamente sustentadas.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "PREPARACIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UNA DE LAS NEUROTOXINAS BOTULÍNICAS DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM DE LOS TIPOS A, B, C, D, E, F, O G, O UNA MEZCLA DE DOS O MÁS DE ESTAS NEUROTOXINAS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Jimena Escobar Uribe en su calidad de apoderada de la sociedad BioteCon, Gesellschaft für Biotechnologische Entwicklung und Consulting mbH, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

30 AGO. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIR RUBIO ESCOBAR

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Carrera 11A N° 94 - 76 Of 305
Bogotá D.C.