

✓ 116
113

ESCOBAR – URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax: (571) 6162052

www.escobaruribe.com - ir

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-042309- -00010-0000
Fec: 2006-06-30 14:26:53 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

2346/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 00.042.309

Solicitud de patente a nombre de **BioteCon Gesellschaft für
Biotechnologische Entwicklung und Consulting mbH**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **BioteCon Gesellschaft für Biotechnologische Entwicklung und Consulting mbH** domiciliada en Postdam, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 1770 notificado por fijación en lista el 16 de febrero de 2006, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 180, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, el cual reemplaza al presentado el 20 de diciembre de 2005 y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 1 a 5 y las antiguas reivindicaciones 6 a 10 se renumeraron como las nuevas reivindicaciones 1 a 5.
- 1.2 Se ha introducido dentro de la nueva reivindicación 1 la expresión “*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 seroalbúmina, caracterizada porque la neurotoxina o bien la mezcla de neurotoxinas está libre de proteínas complejizantes que de manera natural forman los complejos de neurotoxina botulínica junto con las neurotoxinas en un ser humano o animal que ya presenta anticuerpos neutralizantes contra un complejo de neurotoxina botulínica”, esto con el fin de brindar más claridad y adicionar tanto la característica de que la preparación contiene una neurotoxina del tipo A a la G pura o una mezcla de las mismas junto con excipientes como lo son la sacarosa y la seroalbúmina. El sustento para esta inclusión se encuentra en la página 12, líneas 2 y 3 bajo el ejemplo 2 que versa de la preparación de*

2 417

114

un producto farmacéutico terminado que contiene la neurotoxina botulínica.

- 1.2 La modificación antes mencionada también se llevó a cabo dentro de la nueva reivindicación 3 (antigua reivindicación 8).

Así, queda totalmente superada la objeción de claridad expresada en el concepto técnico No. 180 en cuanto a que la preparación se encuentre definida y caracterizada por sus elementos constituyentes, es decir por una de las neurotoxinas botulínicas del tipo A a la G o una mezcla de dos o más de ellas, junto con sacarosa y seroalbúmina.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 06-48,801 de 27 de junio de 2006, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación, la cual presento junto con este memorial. Al respecto, aclaro que

2. Claridad de la solicitud

Como se mencionó anteriormente, el nuevo capítulo reivindicatorio supera cabalmente la objeción con respecto a la reivindicación 1, toda vez que la formulación se encuentra caracterizada por sus principios activos, en este caso una neurotoxina pura del tipo A a la G o una mezcla de dos o más de estas neurotoxinas puras, es decir que se encuentran libres de las proteínas complejizantes, junto con excipientes como lo son la sacarosa y la seroalbúmina.

Una persona versada en la materia que lea en conjunto la presente invención es decir la memoria descriptiva y el capítulo reivindicatorio, entenderá que la preparación farmacéutica se encuentra comprendida por una neurotoxina del tipo A a la G pura, es decir sin proteínas complejizantes o una mezcla de dos o más tipos de estas neurotoxinas con la misma característica, y por sacarosa y seroalbúmina que es liofilizada y luego se reconstituye en una solución salina, así como se enseña en el ejemplo 2 de la memoria descriptiva.

De otra parte, quedan totalmente superadas las objeciones en cuanto a la antigua reivindicación 2, toda vez que ésta se suprimió y en cuanto a las antiguas reivindicaciones 6 a 10, me permito decir que con las modificaciones anteriormente mencionadas, la preparación farmacéutica se encuentra bien caracterizada por sus componentes (ingredientes activos y excipientes).

Finalmente, también queda superada la objeción en cuanto a la antigua reivindicación 3, toda vez que también se desistió de la misma.

3. Requisitos de Patentabilidad

3.1 Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que: "La anterioridad. US 5846929 (folios: 80 a 82), se relaciona con: composiciones que contienen neurotoxina botulínica tipo F, en forma de un producto liofilizado."

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

Sobre este particular, me permito decir que la referencia de Johnson y otros (US 5,846,929) revela el uso de preparaciones de toxinas purificadas para reducir la antigenicidad. De hecho, en la columna 2, líneas 15 a 19, se establece que el objeto de dicha invención es un método novedoso de purificación del tipo G de neurotoxina a partir de una fuente natural de tal modo que se pueda preparar tales composiciones farmacéuticas y que se pueda emplear una toxina para **inmunizar pacientes contra el botulismo del tipo G.**

En este sentido, al comparar las nuevas reivindicaciones independientes de la presente solicitud con el contenido del antecedente D1, se puede concluir que el antecedente por sí solo no describe las características técnicas que se encuentran contenidas en el capítulo reivindicatorio modificado y presentado con este memorial, toda vez que dicho documento no enseña 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,** caracterizada porque **la neurotoxina o bien la mezcla de neurotoxinas** se encuentra **libre de proteínas complejizantes** que de manera natural formarían los complejos de neurotoxina botulínica junto con las neurotoxinas.

Como se puede observar, 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,** con lo cual se logra que los pacientes no formen anticuerpos neutralizadores específicos y se consigue seguir con el tratamiento de dichos pacientes, incluso cuando ya presentaban anticuerpos neutralizantes.

En consecuencia, me permito reiterar que la presente invención resulta ser novedosa sobre las enseñanzas de la referencia D1.

Finalmente, me permito decir que para establecer que el documento D1 desvirtúa la novedad de la presente invención, el examinador tiene la carga de demostrar que dicha referencia D1 revela de manera clara y nada ambigua **todas y cada una** de las características de la presente invención, hecho que no sucede, como se demostró anteriormente y en mi memorial pasado.

De hecho, dirijo de nuevo la atención del examinador al “Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención de las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina” publicado en la página Web de ésta Comunidad, bajo el punto de Análisis de la novedad en la página 65 numeral 9.4, donde se establece

que: “Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnica esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica” (el subrayado es mío).

Como se pudo demostrar anteriormente, el documento D1 no revela que la preparación farmacéutica contenga 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, caracterizada porque la neurotoxina o bien la mezcla de neurotoxinas se encuentra libre de proteínas complejizantes, es decir que sean puras a fin de que no formen complejos de neurotoxina botulínica junto con las neurotoxinas, los cuales estimulan la generación de anticuerpos en los pacientes ya tratados.

Adicionalmente más adelante en el mismo Manual se establece que: “Se deberá comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud con el contenido de cada antecedente del estado de la técnica, uno a uno, a fin de determinar si un antecedente por sí solo describe las características técnicas contenidas en dichas reivindicaciones” (el subrayado es mío).

Resulta claro que para desvirtuar la novedad de la presente invención, se debe demostrar que todas y cada una de las características reveladas en la presente solicitud se encuentran totalmente incluidas en la referencia D1, hecho que no es así, toda vez que este documento no enseña que se puedan obtener preparaciones de una neurotoxina botulínica pura o una combinación de dos o más de dichos tipos A a la G que se encuentren puras y que se pueda administrar a una persona que ya presentaba anticuerpos neutralizantes contra cualquiera de estos tipos de neurotoxina. En consecuencia, respetuosamente manifiesto que la presente solicitud sí posee novedad frente a las enseñanzas de la patente estadounidense US 5,846,929 (D1).

3.2 Nivel inventivo

3.2.1 Documento D1:

El examinador establece que: “Los documentos **US 5846929** (folios 80 a 82) y **Artículo 1** (folios: 83 a 87) se relacionan con preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica libre de complejos que puedan afectar la actividad de tal sustancia, aun cuando el Artículo no lo revela, en todo caso la información del mismo junto con la del documento US 5846929 le sugiere a una persona medianamente versada en la materia las preparaciones de neurotoxina botulínica de la actual solicitud”.

Sobre este particular, me permito reiterar que el documento D1 US 5,846,929 sugiere un serotipo de neurotoxina botulínica alternativa dirigido a pacientes que ya muestran anticuerpos neutralizantes a la neurotoxina del Tipo A y en individuos quienes poseen anticuerpos del tipo A-E como así se establece en la columna 1, línea 60, es decir una composición del serotipo **G** para pacientes que poseen anticuerpos contra el serotipo A de la neurotoxina botulínica.

Es así que con base en las enseñanzas de esta técnica anterior D1 citada por el examinador, una persona versada en la materia no encontraría motivación alguna para realizar una preparación farmacéutica de neurotoxina botulínica o una mezcla de dos o más tipos de dichas neurotoxinas, exenta de proteínas complejizantes, es decir que se encuentren puras, dirigidas a pacientes que ya mostraban anticuerpos neutralizantes y que ya no respondían más a las preparaciones farmacéuticas convencionales.

De hecho, 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 se libera del complejo y provoca la acción farmacológica deseada. Pero a pesar de que el complejo es aplicado solo en dosis sumamente reducidas, es decir del orden de 1 a 25 nanogramos según la indicación y el tamaño del músculo, luego de inyecciones reiteradas se llega en un número considerable de pacientes, a la formación de anticuerpos específicos neutralizadores que también se encuentran dirigidos contra la neurotoxina.

La consecuencia inmediata del hecho anterior es que los pacientes con anticuerpos positivos ya no reaccionan al complejo. Estos pacientes podrían ser tratados con otros tipos de toxina, pero como se menciona en la descripción, ninguno de estos se encuentra autorizado para ser empleado de manera terapéutica y cuando el paciente ha probado ya todos los tipos toxina y subsiguientemente formado anticuerpos contra los mismos, entonces la aplicación posterior de un complejo de toxina botulínica, sea cual fuere el tipo, ya no ofrecerá ninguna ayuda, esto debido a que cada aplicación del complejo lleva a una elevación del índice de anticuerpos hasta llegar a un punto, en que otra aplicación del complejo ya no tendrá ningún sentido, porque ya no se obtiene ningún efecto.

Si bien, el documento D1 revela que la toxina de *Clostridium botulinum* del tipo G puede ser una alternativa en pacientes quienes han desarrollado anticuerpos neutralizantes a la neurotoxina del tipo A y en individuos quienes poseen anticuerpos para los tipos de la A a la E, como así se puede constatar en la columna 1, línea 60, también es cierto que no revela o sugiere la participación de neurotoxinas botulínicas libres de las proteínas complejizantes o la mezcla de dos o más de estos tipos en preparaciones farmacéuticas para tratar personas que ya mostraban anticuerpos neutralizantes a complejos de neurotoxina.

Aún más, la referencia de Johnson y otros (D1) sugiere utilizar una preparación de neurotoxina purificada para reducir el riesgo de la formación de anticuerpo y tratar sujetos con anticuerpos neutralizantes contra los tipos de toxinas menos el del tipo G. De hecho, dirijo la atención del examinador a la columna 2, líneas 64 a 66 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, ni mucho menos una mezcla de dos o más

neurotoxinas del tipo A a la G para emplearse en pacientes que ya muestren anticuerpos neutralizantes contra cualquiera de los serotipos conocidos de neurotoxina. De hecho, al emplear la preparación con el tipo G de la referencia D1, se estaría acabando la posibilidad de tratamientos adicionales, toda vez que luego de la primera inyección, la persona presentaría títulos altos de anticuerpo neutralizante contra la neurotoxina del tipo G y tampoco sería conveniente este tratamiento. Mientras que mediante la preparación de la presente solicitud, que contiene la neurotoxina de la A a la G pura o una mezcla de dos o más de éstas, se logra que la persona no produzca anticuerpos y que el sistema inmunológico no rechace las neurotoxinas puras, toda vez que existen en su organismo anticuerpos neutralizantes contra los complejos y no contra las toxinas puras.

Aún más, el documento de Jonson y otros (D1), no sugiere la participación de las neurotoxinas botulínicas libres de proteínas complejizantes, o la mezcla de dos o más tipos de neurotoxinas, para el tratamiento de sujetos que ya muestran anticuerpos neutralizantes para complejos de neurotoxina sin tener en consideración el serotipo contra el cual los anticuerpos han sido formados. Este es el rasgo que le brinda la distinción a la presente invención, el cual no es anticipado ni hecho evidente por parte de la referencia D1.

Artículo 1: *“Use of Botulinum Toxin Type F injections to Treat torticollis in Patients with Immunity to botulinum Toxin Type A”*

Como se expuso en mi memorial pasado, el artículo de Green E. y Fahn (D2), se encuentra dirigido a estudios de un serotipo de neurotoxina botulínica alterna para tratar pacientes que ya mostraban anticuerpos neutralizantes a un complejo particular de neurotoxina.

Este artículo enseña que la respuesta de anticuerpos a la mezcla del botox A y B puede disminuir entre dos meses y un año pero que generalmente se presentan títulos altos luego de la inyección de refuerzo en un año y que estos niveles persisten por más de dos años. Nótese como este documento enseña que se puede tratar 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.

La presencia de anticuerpos neutralizantes es entendida por aquellos versados en la materia como la causa de la falla en la terapia con neurotoxina botulínica, como así se evidencia en las dos referencias es decir en la de Jonson y otros (D1) y en la de Green y otros (D2). A fin de responder a las objeciones planteadas por el examinador en cuanto a las referencias anteriormente mencionadas, me permito afirmar que simplemente la sustitución de un tipo de complejo de toxina por otro para llegar a la presente preparación para el tratamiento de los sujetos que exhiben anticuerpos neutralizantes es una simplificación exagerada de lo que es una mejora marcada en el estado de la técnica.

Más aún, como se establece en la memoria descriptiva de esta solicitud, el solicitante ilustra acerca del cómo la utilización repetida de anticuerpos neutralizantes puede eventualmente también desarrollarse para serotipos de toxina alternativos, lo cual resulta en una falla en la terapia.

En este sentido, la presente invención no debe ser considerada y no debe ser caracterizada como una simple sustitución de un serotipo de toxina alternativa en un sujeto quien ha desarrollado anticuerpos neutralizantes a un serotipo.

Respecto a la utilización de los serotipos de neurotoxina botulínica alternativa, 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.

En este sentido, me permito presentar la referencia Aoki, KR (European Journal of Neurology, 1999, 6 (suplemento 4): S3-S10), en donde se establece que cuando se examinaron los resultados para todos los experimentos, se encontró que los diferentes serotipos de toxina difieren significativamente en varias maneras que pueden tener un impacto sustancial sobre el desempeño clínico. Más aún, preparaciones distintas del mismo serotipo pueden mostrar diferencias marcadas en estas propiedades críticas y **no deben ser consideradas de manera intercambiable**. Esto sugiere que cada preparación desarrollada para el empleo clínico debería ser investigada de manera separada y **sin realizarse conjeturas** acerca de las similitudes en el desempeño clínico, aún con similitudes en el serotipo o preparación de toxina botulínica.

Adicionalmente este documento revela en la columna de la derecha tercer párrafo de la página S8, que un área en la cual se espera que haya diferencias entre los serotipos de toxina botulínica es en la reactividad inmunológica, toda vez que se ha supuesto que los anticuerpos generados contra un serotipo de toxina botulínica no reaccionarían de manera cruzada con los otros serotipos, pero que sin embargo, en varios reportes recientes se sugiere que se debe re-valorar la noción de la estricta separación inmunológica de los tipos de toxina botulínica. Estos estudios encontraron que algunos ratones tratados con fragmentos de la toxina botulínica del tipo A y humanos tratados con toxina tipo A para trastornos espásticos produjeron títulos conmensurables in vitro de anticuerpos contra varios de los otros serotipos, que incluían el tipo B. Al respecto, el presente artículo mediante sus resultados preliminares sugiere que al menos entre los tipos A y B existe **reactividad cruzada** de manera inmunológica. La implicación clínica de este hallazgo es la posibilidad de que los pacientes quienes sean insensibles a un serotipo de toxina botulínica debido a la producción de anticuerpos neutralizantes, puedan también ser insensibles a otros serotipos.

En este sentido, se puede resaltar el aporte de la presente invención en el sentido de que mediante las nuevas preparaciones de neurotoxina botulínica pura o una mezcla de dos o más neurotoxinas del tipo A a la G de la presente solicitud se logra un tratamiento eficaz en personas que ya presentaban anticuerpos

8 123
120

neutralizantes para complejos de cualquiera de los serotipos antes mencionados, sin presenciar la respuesta cruzada, lo cual no es evidente a partir de los dos documentos citados por el examinador bien sea tomados uno a uno o en combinación, toda vez que estas referencias no sugieren las preparaciones de la presente solicitud y mucho menos los problemas asociados con las terapias con toxinas botulínicas como lo es la reactividad cruzada.

De otra parte, respetuosamente presento la referencia de Spanoyannis y otros publicado en el resumen de la American Academy for Cerebral Palsy Developmental Medicine, No. SP:8, páginas 33 a 34 del año 1998, el cual además demuestra la reactividad cruzada de los anticuerpos neutralizantes a diferentes serotipos de toxinas.

Aquellos versados en la materia con conocimiento de estas dos referencias, entenderían en el momento de la presente invención que la presencia de anticuerpos neutralizantes en pacientes se correlaciona con la falla en la terapia con neurotoxina botulínica y que los anticuerpos neutralizantes a serotipos de toxina botulínica puede reaccionar de manera cruzada con las toxinas de diferentes serotipos. De este modo, se incrementa la incidencia de la no respuesta terapéutica la cual no puede ser mejorada por la sustitución de serotipos de toxinas.

La administración de la neurotoxina botulínica según la presente solicitud, en sujetos que ya mostraban anticuerpos neutralizantes a los complejos de neurotoxina proporciona una terapia alternativa que hace posible el continuar con el tratamiento de estos pacientes que no son susceptibles de tratamiento con la terapia entendida y revelada en la técnica anterior.

De hecho, la descripción de la presente invención es clara con relación a los atributos de la presente composición que posee una biodisponibilidad rápida y una eficacia en sujetos que ya mostraban anticuerpos neutralizantes hacia los complejos de neurotoxina botulínica, es más se dirige la atención del examinador a los ejemplos experimentales 7 y 8 revelados en la memoria descriptiva, los cuales apoyan esta conclusión.

En consecuencia, las referencias citadas tomadas solas o en combinación, no anticipan ni hacen evidente la realización de la presente invención a fin de proporcionar un beneficio para condiciones cosméticas, distonía o trastornos del sistema nervioso en sujetos que ya mostraban anticuerpos neutralizantes hacia complejos de neurotoxina botulínica, ni tampoco estas referencias sugieren que tal eficacia sea posible.

Como queda demostrado, los documentos citados por el examinador no desvirtúan el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que en ninguno de ellos se enseña o sugiere que se pueda superar los inconvenientes de las terapias convencionales que emplean complejos de toxina botulínica en pacientes que ya mostraban anticuerpos neutralizantes y además porque estos documentos tampoco enseñan o sugieren el problema relevante de la reacción cruzada que podría tener lugar entre los diferentes serotipos de neurotoxina

124

121

botulínica, hecho que queda completamente solucionado mediante las preparaciones de la neurotoxina botulínica pura o mezcla de dos o más neurotoxinas botulínicas puras de la presente solicitud.

En conclusión, mediante las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y la argumentación presentada que demuestra tanto la novedad como el nivel inventivo de la presente solicitud, respetuosamente solicito a ese Despacho conceder el beneficio de patente a la esta invención.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228
Cod. 5376
EUA/ra.

16
2346
~~125~~

122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 48,801
FECHA : JUNIO 27 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51077036	27/06/2006	3,900,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

type A neurotoxin and in individuals who have antibodies to types A-E (column 1, line 60). Consequently, Johnson, et al. suggest using a purified neurotoxin preparation to reduce the risk of antibody formation and to treat subjects with neutralizing antibodies against toxin types other than type G. Johnson, et al. do not suggest the use of botulinum neurotoxins free from complexing proteins, or a mixture of 2 or more types, for the treatment of subjects already exhibiting neutralizing antibodies to neurotoxin complexes, irrespective of the serotype against which neutralizing antibodies have been formed. It is this distinguishing feature which is not anticipated, nor made obvious by the reference disclosure.

The Office rejects various claims based on lack of novelty and inventive step, citing Greene, et al. as teaching the use of an alternate botulinum neurotoxin serotype to treat patients already exhibiting neutralizing antibodies to a particular neurotoxin complex, i.e., administration of serotype F in patients having antibodies against serotype A.

The presence of neutralizing antibodies is understood by those skilled in the art as the cause of botulinum neurotoxin therapy failure, as evidenced by the Johnson, et al. and Greene, et al. disclosures. For response to the objections based on the aforementioned references, the Applicants assert that merely substituting one type of toxin complex for another to arrive at the instant preparation for the treatment of subjects exhibiting neutralizing antibodies is an oversimplification of what is a distinct improvement in the art. Moreover, the Applicants discuss in the instant Specification that upon repeated use, neutralizing antibodies may eventually develop for alternate toxin serotypes as well, which results in failure of therapy.

The Applicants submit that the instant invention is not meant to be considered and may not be characterized as simply substituting an alternate toxin serotype in a subject who has developed neutralizing antibodies to one serotype. With respect to the use of alternative botulinum neurotoxin serotypes, the Applicants submit that the known cross-reactivity of neutralizing antibodies to different toxin serotypes suggests that patients who are unresponsive to one botulinum toxin serotype due to the production of neutralizing antibodies, may also be unresponsive to other toxin serotypes. The Applicants provide a reference to Aoki, KR (European Journal of Neurology, 1999, 6 (suppl 4):S3-S10) who discloses immunological cross-reactivity between toxin serotypes (page S7, at right column; page S8, third paragraph). The Applicants submit a reference to Spanoyannis, et al. (American Academy for Cerebral Palsy Developmental Medicine, Abstract No. SP:8, p. 33-34, 1998) which further demonstrates cross-reactivity of neutralizing antibodies to different toxin serotypes. The references establish that those skilled in the art at the time of the invention understood that the presence of neutralizing antibodies in patients correlates with failure of botulinum neurotoxin therapy and that neutralizing antibodies to botulinum toxin serotypes may cross-react with toxins of different serotypes, thereby increasing the incidence of therapeutic non-response which may not be ameliorated by substituting toxin serotypes.

The administration of the instant botulinum neurotoxin in subjects already exhibiting neutralizing antibodies to neurotoxin complexes provides an alternative therapy

Ms. HERNANDEZ CARO
May 25, 2006

3

CONFIDENTIAL
ATTORNEY-CLIENT PRIVILEGE

which makes it possible to continue to treat those patients untreatable with the therapy understood and disclosed in the art.

The Specification is clear with respect to the attributes of the instant composition having rapid bioavailability and efficacy in subjects already exhibiting neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin complexes. Experimental Examples 7 and 8, disclosed in the instant application support this conclusion.

The cited prior art references do not anticipate, nor make obvious, the performance of the instant invention to provide benefit for cosmetic conditions, dystonia or disorders of the nervous system in subjects already exhibiting neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin complexes, nor does it suggest that such efficacy is possible.

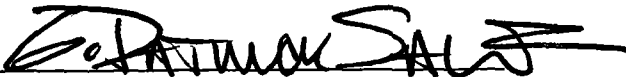
In light of these remarks, the Applicants respectfully request that you strongly encourage Office reconsideration and withdrawal of the prior art rejections.

Please keep us fully advised as to the further progress of this application and, as usual, we thank you for your excellent cooperation and assistance.

Very truly yours,

THE FIRM OF HUESCHEN AND SAGE

By:


G. PATRICK SAGE

Enclosure: Listing of Claims; References- Aoki and Spanoyannis, et al.

125 13
120

LISTING OF CLAIMS

1. – 5. Canceled

6. A pharmaceutical preparation ~~according to claim 1,~~ containing one of the *Clostridium botulinum* neurotoxins type A, B, C, D, E, F, or G, or a mixture of two or more of these neurotoxins, characterized in that either neurotoxin or mixture of neurotoxins is free of the complexing proteins that naturally form a complex of botulinic neurotoxin together with neurotoxins, useful for preparing a medicament for the treatment of nervous system diseases or distonies in a human being or animal that already presents neutralizing antibodies against a botulinic neurotoxin complex.
7. A pharmaceutical preparation according to claim 4 6, useful for treating either nervous systems diseases or distonies such as rotatory spasm (Torticollis spasmodicus) and blepharospasm (eyelid spasm), and the spasticities such as equine foot, hemifacial spasms, migraine, lumbalgia, cervical syndrome or hypersalivation.
8. A pharmaceutical preparation ~~according to claim 1,~~ containing one of the *Clostridium botulinum* neurotoxins type A, B, C, D, E, F, or G, or a mixture of two or more of these neurotoxins, characterized in that either neurotoxin or mixture of neurotoxins is free of the complexing proteins that naturally form a complex of botulinic neurotoxin together with neurotoxins, useful for cosmetic treatment in a human being or animal that already presents neutralizing antibodies against a botulinic neurotoxin complex.
9. A pharmaceutical preparation according to claim 8, characterized in that cosmetic treatment is addressed to treatment hyperhidrosis and wrinkle formation particularly in the face area.
10. A pharmaceutical preparation according to claim 4 6 or claim 8, useful for the treatment a human being or an animal, that already presents neutralizing antibodies against a botulinic neurotoxin complex, particularly against a *Clostridium botulinum* type A or B complex, or against several complexes, in particular against a *Clostridium botulinum* type A and B.

Measurements and results: Parents who answered yes to any questions on the presurvey were given the Measure of Satisfaction of Care (MPOC, King et al. 1996) to complete. One hundred and twenty-seven presurveys were completed. Of these, 143 parents identified their child as having a chronic condition (27% prevalence); and 143 completed MPOCs were returned (approximate 64% return rate). In general, parents who receive care in the pediatric office highly value the provision of information about the diagnosis and resources. Items on the MPOC are rated on a 7-point scale with 7 = 'almost always'. The results for the five factors of the MPOC were as follows:

Quality of care and partnership	5.92
Quality of general information	4.11
Quality of specific information about the child	5.33
Perceived and comprehensive care for the child	5.73
Quality of family and supportive care	6.02

Conclusions: Parents of CSHCN rate care in the pediatric office highly value for the provision of information. Primary care providers need to provide families with specific information about the diagnosis and treatment options, communication, and how to access further information.

Acknowledgements: This study was supported in part by grant MCJ-10000 from the Maternal and Child Health Bureau, US Department of Health and Human Services.

Measurement of bone mineral density in preschool children with spastic diplegia: a reliability study

LARIN PHD PT, NORMA MACINTYRE MSC PT, JEBBER PHD

University of Alberta, School of Rehabilitation Science, 1280 Main Street, Edmonton, Alberta T6G 2G4, Canada

Objective: To determine if dual energy x-ray absorptiometry measurements using the Hologic QDR 4500A densitometer are reliable for preschool children with spastic diplegia. Bone mineral density (BMD) of children with spastic diplegia has been reported mostly for school-aged children and adolescents. Reliability of the measurements in this population may be compromised by any of the following: excessive movement, joint contractures, deformities, and/or the presence of metal implants. In previous studies, however, quality control of the instrument was reported over coefficient of variation.

A cross-sectional, descriptive study.

Institutional setting - Department of Nuclear

Medicine assisted in keeping their child motionless during the scans. The Hologic QDR 4500A densitometer is a rapid and safe method of assessing area BMD and whole body lean mass *in vivo*. Three sites (lumbar spine, left hip, and whole body) were scanned by the same operator during a single session with repositioning between each scan. On average four scans were attempted for each site because of the child's movement. Five duplicate scans of each site were completed. The results of the duplicate scans were compared using a two-way analysis of variance. The reliability of the measurements was computed using the coefficient of variation.

Measurements and main results: No significant difference was seen on duplicate measures of lumbar spine BMD ($P=0.84$), left hip BMD ($P=0.42$), and whole body BMD ($P=0.94$). The duplicate measures of the whole body lean mass were not significantly different ($P=0.80$). The coefficients of variation for the duplicate scans are as follows: lumbar spine BMD, 3.2%; left hip BMD, 3.9%; whole body BMD, 3.0%; and whole body lean mass, 0.5%.

Conclusions: The DEXA measurements of the BMD and lean body mass in preschool children with spastic diplegia were reliable. Factors that may optimize the feasibility of this instrument have been identified. These data will be used in designing studies to evaluate the effectiveness of various therapy interventions on the body composition of children with spastic diplegia.

SP:8

Clostridium botulinum type B neurotoxin demonstrates cross-reactivity with antibodies from patients with cervical dystonia who no longer respond to type A neurotoxin treatment

ATHENA SPANOYANNIS BS, STEVEN A FOSTER BS, KATIE PENG BA, GARRETT MERLINO BS, JOHN ADDEO, ROGER AOKI PHD
Allergan, 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612, USA

Objective: Children with cerebral palsy have been reported to benefit from treatment with botulinum toxin type A neurotoxin (BoNT/A) in conjunction with existing standards of care. As these subjects may be treated with BoNT/A for long periods, our objective is to study the antigenic properties of BoNT/A. To identify these antigenic regions and cross reactivity to other BoNT serotypes, sera from antibody-positive subjects with cervical dystonia (CD) were evaluated by immunoblot methods.

Design: In a single-visit, multicenter study, sera samples were obtained from subjects with CD receiving treatment with botulinum toxin type A purified neurotoxin complex (Botox®). These samples were used to identify common binding regions on BoNT/A and other serotypes using standard immunoblot methods.

Subjects: Ninety-five subjects diagnosed with CD, 30 to 75 years of age. Each site matched clinical responders with secondary

non-responders by diagnosis, years of treatment, injections, and age. Responders are subjects who have shown a clinical response to BOTOX treatment at a minimum of three injection visits. Secondary non-responders are subjects who have shown a clinical response to BOTOX injections initially, then subsequently show no clinical response following two consecutive injection visits.

Results: Two antigenic regions were identified on BoNT/A. Region #1 spans amino acids #551-732; region #2 spans positions #801-937. These regions were aligned with serotypes A-F and demonstrated the highest percent identity with serotype B, 53.3% identity for region #1 and 43.8% identity for region #2. Immunoblots indicate 36% of non-responders recognize pure BoNT/B; 51% recognize BoNT/B complex. Responder sera cross-reacted at 23% and 19% with BoNT/B and BoNT/B complex, respectively. The 78 naive controls were 100% positive for tetanus toxin and cross-reacted at 15% and 10% with BoNT/B and BoNT/B complex, respectively, while only 1% reacted with BoNT/A and 4% with BoNT/A complex. The reported percent identity between the light chains of tetanus and BoNT/B is 51.9% while only 31.8% between tetanus and BoNT/A. Cross-reactivity to other serotypes C-F was rarely observed.

Conclusion: Two antigenic regions on the heavy chain of BoNT/A were consistently identified by antibody-positive subject sera. The observed antibody cross-reactivity between serotypes A and B may be due to the high percentage amino acid identity in these regions. Likewise, the cross-reactivity observed between tetanus and BoNT/B may also be due to the high percent identity at the light chain.

SP:9

Quality of life in osteogenesis imperfecta: a preliminary report

ROGER WIDMANN MD, FABIEN BITAN MD, F JAVIER LAPLAZA MD,
CATHI BROOKS OTR/L, L. ROOT MD

Hospital for Special Surgery, New York, NY 10021, USA

Objective: To evaluate the physical, mental, and social impact of the disease in the population with osteogenesis imperfecta (OI).

Subjects: Thirty subjects with OI were evaluated. There were 21 females and nine males aged between 20 and 50 years (mean 33 years).

Design: Prospective survey.

Method: Three different questionnaires were used. These are: (1) a generic epidemiological part specifically addressed to people with OI (family history, type of OI, number of fractures, number and type of surgeries etc); (2) the SF-36 Health Survey, which is a validated physical and mental health outcomes instrument with normative data available. It explores eight domains: physical function (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social function (SF), role emotion (RE), and mental health

domains but reached significant difference ($P < 0.00001$), BP ($P = 0.0046$), and RP (stratified for type of OI, those with congenitally lower than the US population in BP ($P = 0.006$), VT ($P = 0.012$), and RP ($P = 0.00001$)). With regard to education, 53% had attended college (graduate degree and 53% had attended college completed). Socially, 57% have never been married, 57% did not plan on having children. Functionally, some deficit with ADL. Hearing loss over an important factor of distress.

Conclusions: This is the first study to assess OI using a validated self-assessment questionnaire. These preliminary data show that despite physical limitations imposed by this condition, children with osteogenesis imperfecta have normal social roles. They devise functional strategies to maintain high levels of function in spite of significant physical limitations.

SP:10

Psychological effects of medical intervention in children with cerebral palsy

ERICA DYER, SETH WARSCHAUSKY PHD, EDWARD
Dept. of Pediatrics, Box 0050, University Hospital, Ann Arbor, MI

Objectives: Previous studies of the psychological effects of hospitalization early in life generally increased risk for externalizing behavior. This study examined the relations between hospitalization, psychological adjustment in children with cerebral palsy. A preliminary study investigated relations between frequency of hospitalizations and surgeries and current functional/behavioral status in a sample with CP.

Design: Descriptive within-group.

Setting: Tertiary care; university medical center.

Subjects: Twenty-three children with CP (mean = 9.5 years), 69.6% male, 43.5% with spastic diplegia, average 9.3 weeks preterm with birth weight (863) g.

Measurements and main results: The parents completed a Personal Inventory for Children (PIC-R). Medical records were used to determine length, and reasons for hospitalization. Sixty percent of the subjects had three or more hospitalizations, eight percent had two or more surgeries. The PIC-R indicated significant concerns in the areas of social competence, social competence, and internalizing. Externalizing features correlated significantly with hospitalizations ($P < 0.05$). Children with externalizing concerns greater than 2 SD above the mean had at least three hospitalizations and all had surgery.

REIVINDICACIONES

1. 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 seroalbúmina, 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. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, útil para tratar las enfermedades del sistema nervioso o bien en las distonías como el espasmo rotatorio (*Torticollis spasmodicus*) y el blefarospasmo (espasmo de los párpados), las espasticidades tales como el pie equino, los espasmos hemifaciales, la migraña, la lumbalgia, el síndrome cervical o la hipersalivación.
3. La 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 seroalbúmina, 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 el tratamiento cosmético en un ser humano o animal que ya presenta anticuerpos neutralizantes contra un complejo de neurotoxina botulínica.
4. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el tratamiento cosmético está destinado al tratamiento de la hiperhidrosis y la formación de arrugas, en particular en el ámbito de la cara.

17
~~122~~
129

5. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, útil para el tratamiento de un ser humano o un animal, que ya presenta anticuerpos neutralizantes contra un complejo de neurotoxina botulínica, en particular contra un complejo de *Clostridium botulinum* tipo A ó B, o contra varios complejos, en particular contra un *Clostridium botulinum* tipo A y B.

18
133
130

REIVINDICACIONES

1. 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 seroalbúmina, 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. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, útil para tratar las enfermedades del sistema nervioso o bien en las distonías como el espasmo rotatorio (*Torticollis spasmodicus*) y el blefarospasmo (espasmo de los párpados), las espasticidades tales como el pie equino, los espasmos hemifaciales, la migraña, la lumbalgia, el síndrome cervical o la hipersalivación.
3. La 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 seroalbúmina, 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 el tratamiento cosmético en un ser humano o animal que ya presenta anticuerpos neutralizantes contra un complejo de neurotoxina botulínica.
4. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el tratamiento cosmético está destinado al tratamiento de la hiperhidrosis y la formación de arrugas, en particular en el ámbito de la cara.

5. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, útil para el tratamiento de un ser humano o un animal, que ya presenta anticuerpos neutralizantes contra un complejo de neurotoxina botulínica, en particular contra un complejo de *Clostridium botulinum* tipo A ó B, o contra varios complejos, en particular contra un *Clostridium botulinum* tipo A y B.

Preclinical update on BOTOX® (botulinum toxin type A)-purified neurotoxin complex relative to other botulinum neurotoxin preparations

K. Roger Aoki

Allergan Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92623, USA

Correspondence to K. Roger Aoki at above address
Tel: +1 714 246 5413; fax: +1 714 246 4374

Ongoing investigations evaluated clinically relevant properties of BOTOX® (botulinum toxin type A) relative to other botulinum neurotoxin preparations based on the same (type A) or different (types B, C, E and F) serotypes. The mouse Digit Abduction Scoring (DAS) assay was used to compare muscle weakening efficacy, the antigenic potential of two BOTOX® preparations was measured in rabbits, and the presence of antibodies to serotypes A and B was analysed in humans. BOTOX® and new BOTOX® produced similar degrees of dose-related muscle weakness in mice. Both preparations of BOTOX® were approximately four times more potent than Dysport®. Preparations of serotypes B, C, and F also demonstrated lower potency than BOTOX®, with serotype F also having a shorter duration of action. Neutralising antibodies were found in rabbits 3 months post-treatment with BOTOX®, but were undetected 8 months post-treatment with new BOTOX®. A high incidence of antibodies to type B was observed in individuals with no known exposure to type B toxin: highest in groups with the highest incidence of type A antibodies. The safety margin for BOTOX®, calculated using DAS median effective dose (ED₅₀) and the minimum dose producing a 10% reduction in body weight, was more than twice that of Dysport®. In conclusion, each botulinum toxin serotype tested exhibited a different muscle weakening efficacy; BOTOX® consistently exhibited the greatest efficacy. Importantly, BOTOX® and Dysport® exhibited markedly different efficacy and safety profiles, and should not be considered interchangeable. Antibody distribution in humans suggests that there may be immunological cross-reactivity between serotypes A and B. Eur J Neurol 6 (suppl 4):S3-S10 © Lippincott Williams & Wilkins

Keywords: botulinum toxin serotypes, BOTOX®, antibody, muscle weakening efficacy

INTRODUCTION

The potential of botulinum toxin to effectively treat a wide range of indications is becoming increasingly apparent. This has stimulated clinical research into the efficacy and safety of different treatment regimens and different botulinum toxin preparations. Currently, most physicians who use botulinum toxin clinically have paid little attention to the fact that there are actually seven serologically distinct types of botulinum toxin (designated as types A, B, C, D, E, F, and G). This is understandable because, until recently, an awareness of these different serotypes and their properties was not relevant to most practising clinicians, as the only type commercially available for clinical use was botulinum toxin type A (BTX-A). However, preliminary studies have suggested that serotypes B, C, E, and F may also be clinically useful (Mezaki *et al.*, 1995; Eleopra *et al.*, 1997; Lew *et al.*, 1997;

Eleopra *et al.*, 1998), and a commercial preparation containing type B is in clinical development.

In addition, it is important to keep in mind that BTX-A is currently available in two commercial preparations (BOTOX®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA and Dysport®, Speywood, UK) with distinct characteristics whose relative effects on clinical performance are incompletely understood. Moreover, in 1997, the United States Food and Drug Administration approved a new bulk toxin source for use in the production of BOTOX® that has been shown to have a higher specific potency than the original, i.e. less toxin by weight per biologically active unit. This new bulk toxin source (new BOTOX®) is currently at varying stages of registration in all countries marketing BOTOX®. Consequently, an improved understanding of the properties of different botulinum toxin serotypes and prepara-

tions is becoming increasingly important for informed decision-making regarding the most appropriate botulinum toxin treatments for different clinical situations.

Although a definitive comparative analysis of these different botulinum toxin serotypes and preparations can only come from clinical studies, preclinical characterisations can be very useful in guiding evolving treatment algorithms and clinical study protocols. The present report describes a preliminary investigation into the relative muscle weakening efficacy and antigenicity of some of these preparations, and a comparison of the safety margins of new BOTOX® and Dysport®. The description of the experimental findings will be preceded by a brief overview of the basic properties of the known botulinum toxin serotypes.

BASIC PROPERTIES OF BOTULINUM TOXIN SEROTYPES

At the molecular level, the various botulinum toxin serotypes differ most importantly in degree of activation, mechanism of action, and protein complex size.

All serotypes are initially synthesised as inactive single-chain proteins, which must be cleaved or 'nicked' by proteases before becoming neuroactive (Duff *et al.*, 1956; Bon Ventre and Kempe, 1960; Simpson, 1981). The bacterial strains that make serotypes A and G possess endogenous proteases (Bon Ventre and Kempe, 1960; Gimenez and Ciccarelli, 1970) and these serotypes are therefore recovered from bacterial cultures predominantly in their active form. In contrast, types C, D, and E are synthesised by non-proteolytic strains and are therefore unactivated when recovered from culture, while serotypes B and F are produced by both proteolytic and non-proteolytic strains, and may be recovered in either the active or inactive form. However, even the proteolytic strains that produce the type B serotype only cleave a portion of the toxin produced; the exact proportion of nicked and unnicked molecules depends upon the length of incubation and temperature of the culture (Das Gupta and Sugiyama, 1972). Therefore, a certain percentage of any preparation of type B toxin is likely to be inactive. The presence of inactive botulinum toxin molecules in a clinical preparation will contribute to the overall protein load of the preparation, which has been linked to increased antigenicity, without contributing to its clinical efficacy.

Although all botulinum neurotoxin serotypes inhibit acetylcholine release at the neuromuscular junction, they do so by affecting different neurosecretory proteins and/or cleaving these proteins at different sites (Simpson, 1981). For example, botulinum toxin types A and E both cleave the 25 kD synaptosomal-associated

protein (SNAP-25), but they target different amino acid sequences within this protein (Schiavo *et al.*, 1993a; Binz *et al.*, 1994). Botulinum neurotoxin types B, D, F, and G act on vesicle-associated membrane protein (also known as synaptobrevin), with each serotype cleaving the protein at a different site (Schiavo *et al.*, 1992; Schiavo *et al.*, 1993b; Yamasaki *et al.*, 1994). Finally, botulinum toxin type C₁ has been shown to cleave both syntaxin (Blasi *et al.*, 1993) and SNAP-25 (Foran *et al.*, 1996). These differences in mechanism of action may affect the relative potency and/or duration of action of the various botulinum toxin serotypes.

The size of an active botulinum toxin protein is determined by both the size of the neurotoxin molecule (150 kD for all serotypes) and its associated non-toxin proteins (which vary widely between serotypes). Type A is produced in 900 kD, 500 kD and 300kD forms, types B and C₁ as a 500 kD complex only, type D as both a 300 kD and a 500 kD form, and types E and F as approximately 300 kD complexes only (Gonnering, 1993). The clinical relevance of neurotoxin protein complex size is incompletely understood, but it is known that the larger complexes contain haemagglutinin and a non-toxic non-haemagglutinin protein that improve the stability of the toxin molecule for oral absorption (Ohishi *et al.*, 1977; Chen *et al.*, 1998a). It is possible that the larger complexes may have a slower rate of diffusion away from the site of injection.

PRECLINICAL UPDATE

Muscle weakening efficacy

The mouse Digit Abduction Scoring (DAS) assay was used to compare the dose-response efficacy of three preparations of BTX-A complex (original BOTOX®, new BOTOX® and Dysport®), two preparations each of botulinum toxin type B complex and free neurotoxin (nicked and unnicked), and one preparation each of serotype C₁ and F complexes. Female Swiss Webster mice were given unilateral gastrocnemius injections of 0–30 U/kg test substance. Muscle weakness was scored daily for several days following injections by suspending the mice briefly by the tail in order to elicit a characteristic startle response, in which the animal extends its hind limbs and abducts its hind digits (DAS response). The varying degrees of digit abduction were scored on a five-point scale, with 0 indicating normal (no muscle weakening) and 4 indicating maximal reduction in digit abduction and leg extension (maximal muscle weakness). The group mean peak DAS response at each dose was entered into a best-fit regression equation that was used to calcu-

22
134
437

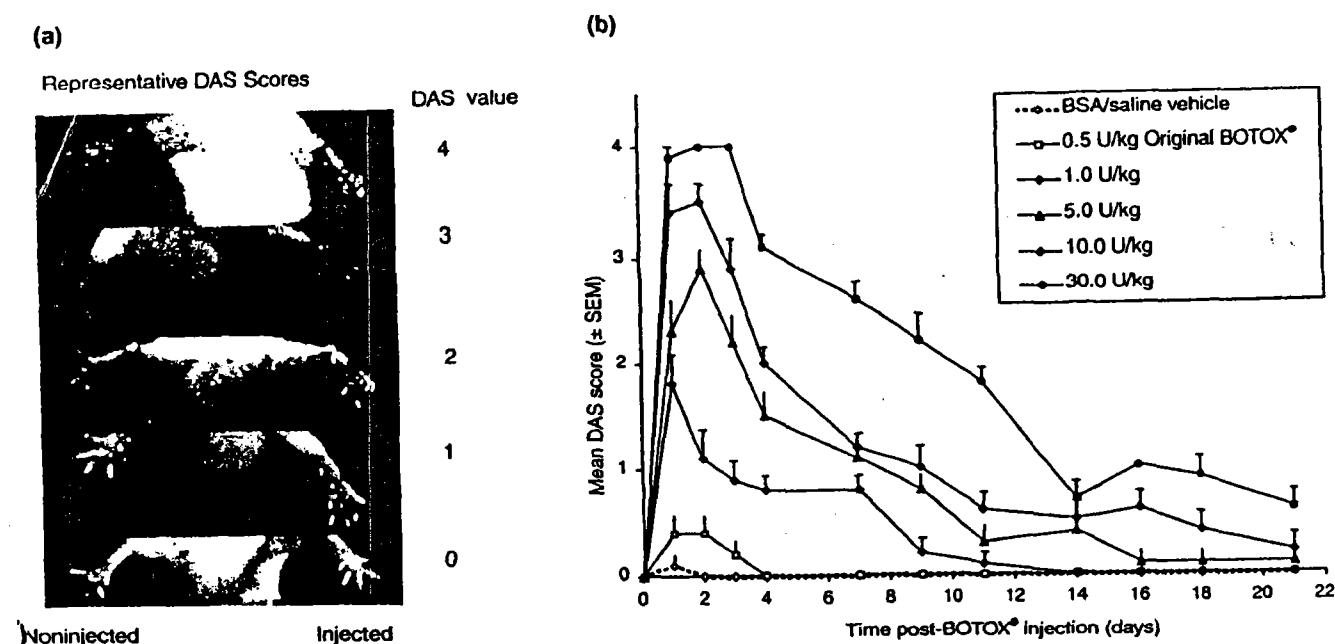


FIGURE 1. Representative digit abduction scoring (DAS) assay dose-response curve for BOTOX® reconstituted in bovine serum albumin (BSA) saline. (a) Representative DAS responses and their corresponding scores. (b) Plot of the DAS scores versus time for different concentrations of BOTOX®

late median effective dose (ED_{50}) values (the dose which produced a DAS score of 2). The peak DAS responses were taken from post-injection day 2, which is the day that most doses produced maximal effects. These experiments were repeated three times at each dose, and ED_{50} values were averaged from these three experiments.

Figure 1 illustrates representative DAS responses in mice, with their corresponding scores (Figure 1a), and a representative DAS dose-response curve for BOTOX® (Figure 1b). Figures 2 and 3 illustrate the relative muscle weakening efficacy for comparable doses of BOTOX® (type A complex), type B free neurotoxin (nicked), and type F complex. Note that, at comparable doses, the degree and duration of muscle weakening is greater for BOTOX® than type B and that the duration is much greater for BOTOX® than type F.

The comparative muscle weakening efficacy (DAS ED_{50}) of all of the botulinum toxin preparations tested is shown in Figure 4. The lower the ED_{50} , the higher the muscle weakening potency. Note that the mouse ED_{50} values varied from a low of 3.4 U/kg for BOTOX® type A complex (highest muscle weakening efficacy) to a high of 29.7 U/kg for unnicked type B complex (lowest muscle weakening efficacy), and that, in general, muscle weakening efficacy was higher

for botulinum toxin types A, C₁, and F than for type B. Marked differences in ED_{50} values were also observed when different preparations of the same serotypes were compared. Among the different preparations of type A, the highest muscle weakening efficacy was observed for BOTOX®, which contains the type A complex in the 900 kD form, while the lowest muscle weakening efficacy was seen for an experimental grade of the type A 500 kD complex. This might suggest that complex size helps determine muscle weakening efficacy, perhaps by conferring extra stability to the neurotoxin molecule. However, the fact that free neurotoxin type A (a 150 kD molecule with no non-toxin molecules) had a ED_{50} value almost as low as BOTOX® suggests that the explanation must be more complicated. This is supported by the findings for the type B toxin. Among the type B toxins tested, the ED_{50} values for the nicked and unnicked free neurotoxin and the nicked type B complex were virtually identical, while the unnicked type B complex (a 500 kD complex) demonstrated far lower muscle weakening efficacy. Taken together, these results demonstrate that the muscle weakening efficacy of a given botulinum toxin preparation is dependent on the complex interplay of many factors related to toxin serotype, molecular properties, and preparation characteristics.

135
AOKI

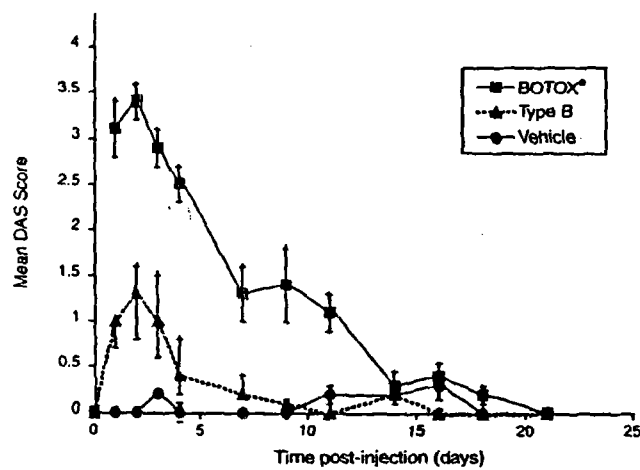


FIGURE 2. Representative Digit Abduction Scoring (DAS) assay curves for 10 U/kg of original BOTOX® type A and type B free neurotoxin (unnicked)

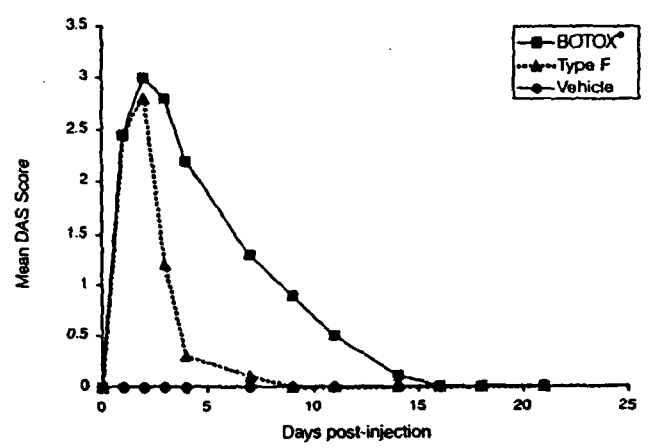


FIGURE 3. Representative Digit Abduction Scoring (DAS) assay curves for 10 U/kg of original BOTOX® type A complex and type F complex

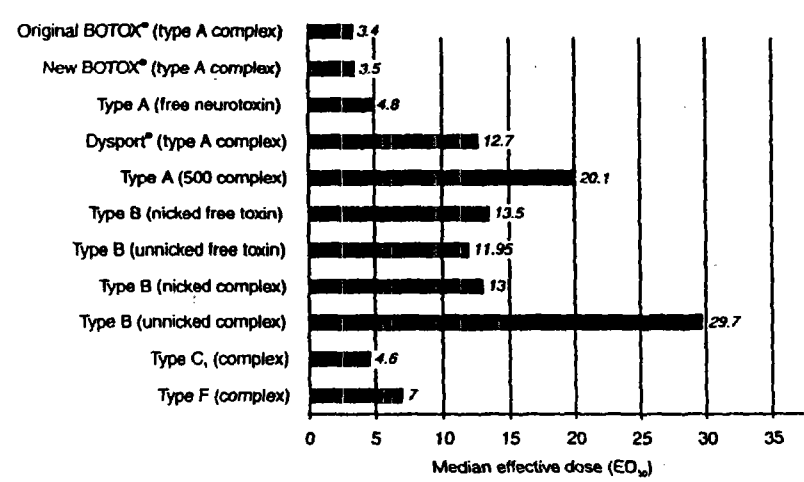


FIGURE 4. Comparative muscle weakening efficacy digit abduction score (DAS) (mean effective dose) of botulinum toxin preparations

Antigenicity

Antigenic potential in rabbits

New Zealand albino male rabbits received monthly intramuscular injections of original or new BOTOX® (3.0 U/kg) for 8 months. The dose chosen was a high, but tolerated, dose for rabbits and was selected in order to maximise the potential for antibody production. Serum was collected after each treatment and evaluated for anti-type A neurotoxin antibody binding to pure botulinum neurotoxin type A and botulinum neurotoxin type A 900 kD protein complex using standard immunoblot methods (dot blot assay). Sera collected at Months 3 and 8 were also evaluated for neutralising antibodies using the mouse protection assay (MPA). In the MPA test, a serum sample is incubated with an equal volume of 50 U/ml BOTOX® for 1 h, and then 0.2 ml of this solution (equal to 5 U BOTOX®) is

injected intraperitoneally into mice. A 50% survival rate is considered indicative of the presence of protective antibodies.

These investigations are still ongoing. However, at this point, none of the eight samples taken from rabbits treated with new BOTOX® for 3 months were positive for botulinum toxin type A antibodies in the dot blot assay, and only one out of nine samples obtained from rabbits treated with new BOTOX® for 8 months contained neutralising antibodies as measured by the MPA. In contrast, all five samples taken from rabbits treated with original BOTOX® for 3 months were positive for botulinum toxin type A antibodies in the dot blot assay, and eight of nine serum samples from rabbits treated with original BOTOX® for 8 months were MPA-positive. This suggests that new BOTOX® has a markedly lower antigenic potential than original BOTOX®.

should be investigated separately and that no assumptions about similarities in clinical performance or safety should be made, despite similarities in botulinum toxin serotype or preparation.

Overall, botulinum toxin type A demonstrated higher muscle weakening efficacy in mice than any of the other serotypes tested and, between the two commercially available type A toxins, BOTOX® demonstrated greater muscle weakening efficacy than Dysport®. Moreover, the duration of action of the type A toxin was demonstrated to be markedly greater than that of the type F toxin. The relative muscle-weakening efficacy of different botulinum toxin preparations tested in animals appears to be related to the relative doses required for a therapeutic response in human patients. Clinical studies have demonstrated that much higher doses of type B than A are required to achieve a therapeutic response (Lew *et al.*, 1997; Sloop *et al.*, 1997) and that the duration of the clinical response to the type F toxin is much shorter than that for type A (Mezaki *et al.*, 1995; Chen *et al.*, 1998b).

The major determinants of the muscle weakening efficacy of a particular botulinum toxin preparation are likely to be the mechanism of action of the specific serotype included, and the proportion of active and inactive single-chain neurotoxin molecules in the preparation. It is also possible that neurotoxin complex size may play a role if the presence or absence of the associated non-toxin proteins (such as the haemagglutinins) affect toxin stability following injection and/or the tendency to diffuse away from the target muscle.

One area in which differences between botulinum toxin serotypes are expected and desirable is that of immunological reactivity. It has been long assumed that antibodies generated against one botulinum toxin serotype would not cross-react with other serotypes (Burke, 1919; Shone *et al.*, 1985; Ferreira *et al.*, 1987). However, several recent reports suggest that the notion of strict immunological separation of the botulinum toxin types may need qualification. These studies found that some mice treated with botulinum toxin type A fragments (Dertzbaugh and West, 1996) and humans treated with botulinum toxin type A for spastic disorders (Doellgast *et al.*, 1997) produced measurable *in vitro* titres of antibodies against several other serotypes, including type B. The preliminary results reported here also suggest that, at least between types A and B, there can be *in vitro* immunological cross-reactivity between serotypes. The clinical relevance of this *in vitro* cross-reactivity remains to be determined. The most important clinical implication of this finding is the possibility that patients who become unresponsive to one botulinum toxin serotype due to the

production of neutralising antibodies, may also become unresponsive to other serotypes. This suggests that it would be prudent to work toward the design of botulinum toxin preparations and treatment protocols that minimise the risk of antibody production.

To date, the incidence of patients becoming non-responsive to botulinum toxin treatment due to the production of antibodies is quite low (~5%) (Jankovic and Schwartz, 1991; Greene *et al.*, 1994). Because of reports linking antibody development to higher toxin doses (Jankovic and Schwartz, 1991; Greene *et al.*, 1994), physicians recommended that treatment paradigms be altered to minimise patient exposure to neurotoxin protein (Greene *et al.*, 1994; Borodic *et al.*, 1996). It is generally agreed that this strategy has reduced the incidence of antibody formation even further. As one of the major determinants of antigenicity is cumulative neurotoxin exposure, this link between dosing practices and antigenicity is to be expected (Borodic *et al.*, 1996). However, it is also important to note that the neurotoxin protein load of each dose will also affect the antigenic potential of a given botulinum toxin preparation (Borodic *et al.*, 1996).

Although the specific potency, and therefore the neurotoxin protein load per dose, for clinically useful preparations of botulinum toxin types B and F are unknown, their muscle weakening efficacy relative to type A suggests that the cumulative neurotoxin protein load exposure with types B and F will be higher than with A in clinical use. The lower muscle weakening potency and shorter duration of type B means that much larger doses will need to be used per treatment, and the shorter duration of action of type F means that much more frequent treatments will be required than with type A. This means that clinical use of either of these other types of botulinum toxin could result in a greater cumulative neurotoxin protein exposure than is associated with type A, and may increase the risk of developing an immunological response that could potentially lead to a loss of clinical benefit. Moreover, if antibodies to one of these serotypes do form, the present studies suggest that there is a possibility that these antibodies could bind to botulinum toxin type A, which may then prevent the patient from responding to treatment with a botulinum toxin type A-containing therapy.

The importance of neurotoxin protein load in determining antigenicity is supported by the results presented here, in which the antigenic potential of new BOTOX® was shown to be far lower than that of original BOTOX® (in rabbits). New BOTOX® has been demonstrated to be comparable with the original in every way except specific potency; new BOTOX® has only

4.8 ng protein/100 U, while the original has 25 ng protein/100 U. This finding that new BOTOX® possesses the same muscle weakening efficacy as the original, but with a lower antigenic potential, suggests that greater freedom in dosing may be possible as concern over the production of antibodies decreases.

The observation that BOTOX® has a much larger safety margin than Dysport® is due to the fact that the dose ratio for the two products is much lower for toxic than effective doses. The DAS ED₅₀ for Dysport® is approximately four times higher than the ED₅₀ for BOTOX®, while the weight loss dose for Dysport® is only 1.7 times greater than that for BOTOX®. This suggests that these two products should not be used interchangeably in the clinic and that dosing should be based on an individual analysis of both the safety and efficacy of each product for each separate indication. In fact, extrapolating dose ratios from BOTOX® to Dysport® without this kind of analysis could be unsafe.

Indeed, several clinical studies have suggested that the adverse event profile may be slightly greater with Dysport® than BOTOX®. For instance, Nussgens and Roggenkamper (1997) reported that BOTOX® produced a significantly lower incidence of ptosis than Dysport® when used for the treatment of essential blepharospasm. Van den Bergh and Lison (1998) summarised the incidence of botulinum toxin type A-related dysphagia in studies of cervical dystonia patients conducted over the years 1987–1996: the average incidence of dysphagia in BOTOX®-treated patients from eight studies was 10%, and that in Dysport®-treated patients from nine studies was 39%. However, it should be noted that several other studies that compared BOTOX® and Dysport® have not found differences in the incidence of adverse effects (Durif, 1995; Odegren *et al.*, 1998).

Although no definitive conclusions about the clinical appropriateness of one botulinum toxin serotype or preparation over another can be drawn from laboratory experiments, the preclinical findings reported here do provide important information relevant to future comparative clinical studies. They demonstrate that different botulinum toxin serotypes exhibit marked differences in several clinically relevant properties, while exhibiting a greater degree of immunological similarity than previously suspected. Moreover, it is clear that different preparations of the most commonly used serotype, type A, also exhibit clinically significant differences. Future clinical studies designed to expand on these preclinical findings will help to better define the most appropriate role of different botulinum toxin-based therapeutics in the clinical setting.

Acknowledgements

The author would like to thank the following for their contributions to the research presented in this paper: John Addeo, Minglie Cui, Lan Do, Steve Foster, Mike Garst, Wei-Jen Lin, Garrett Merlino, Katie Peng, Hasanthi Reynolds, Alan Satorius, Athena Spanoyannis, Sarah Sun, Larry Wheeler, and Li Zhang.

REFERENCES

- Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, Sudhof TC, *et al.* (1994). Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins. *J Biochem* 269:1617–1620.
- Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S, Binz T, Niemann H, Jahn R (1993). Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin. *EMBO J* 12:4821–4828.
- Bon Ventre PF, Kempe LL (1960). Physiology of toxin production by *Clostridium botulinum* types A and B. IV. Action of the toxin. *J Bacteriol* 79:24–32.
- Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E (1996). Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology* 46:26–29.
- Burke GS (1919). Notes on *Bacillus botulinus*. *J Bacteriol* 4:555–565.
- Chen F, Kuziemko GM, Stevens RC (1998a). Biophysical characterization of the stability of the 150-kilodalton botulinum toxin, the nontoxic component, and the 900-kilodalton botulinum toxin complex species. *Infection Immunity* 66:2420–2425.
- Chen R, Karp BI, Hallett M (1998b). Botulinum toxin type F for treatment of dystonia: long-term experience. *Neurology* 51:1494–1496.
- Das Gupta BR, Sugiyama H (1972). A common subunit structure in *Clostridium botulinum* type A, B and E toxins. *Biochem Biophys Res Commun* 48:108–112.
- Dertzbaugh MT, West MW (1996). Mapping of protective and cross reactive domains of the type A neurotoxin of *Clostridium botulinum*. *Vaccine* 14:1538–1544.
- Doellgast GJ, Brown JE, Koufman JA, Hatheway CL (1997). Sensitive assay for measurement of antibodies to *Clostridium botulinum* neurotoxins A, B, and E: use of hapten-labeled-antibody elution to isolate specific complexes. *J Clin Microbiol* 35:578–583.
- Duff JT, Wright GG, Yarinsky A (1956). Activation of *Clostridium botulinum* type E toxin by trypsin. *J Bacteriol* 72:455–460.
- Durif D (1995). Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of Botulinum toxin. *Eur J Neurol* 2:17–18.
- Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, Montecucco C, DeGrandis D (1997). Botulinum neurotoxin serotype C: a novel effective botulinum toxin therapy in human. *Neurosci Lett* 224:91–94.
- Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, DeGrandis D, Montecucco C (1998). Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neurosci Lett* 256:135–138.

139
AOKI
27
142

- Ferreira JL, Hamdy MK, Herd ZL, McCay SG, Zaparka FA (1987). Monoclonal antibody for the detection of *Clostridium botulinum* type A toxin. *Mol Cell Probes* 1:337-345.
- Foran P, Lawrence GW, Shone CC, Foster KA, Dolly JO (1996). Botulinum neurotoxin C1 cleaves both syntaxin and SNAP-25 in intact and permeabilized chromaffin cells: correlation with its blockade of catecholamine release. *Biochemistry* 35:2630-2636.
- Gimenez DF, Ciccarelli AF (1970). Another type of *Clostridium botulinum*. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg Abt Orig* 215:221-224.
- Gonnering RS (1993). Pharmacology of botulinum toxin. *Int Ophthalmol Clin* 33:203-226.
- Greene P, Fahn S, Diamond B (1994). Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Movement Disorder* 9:213-217.
- Jankovic J, Schwartz KS (1991). Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol* 48:1253-1256.
- Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor SA, Massey JM, et al. (1997). Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 49:701-707.
- Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Fujii H, Katayama M, Shimizu T, et al. (1995). Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: a double-blind, controlled study. *Neurology* 45:506-508.
- Nussgens Z, Roggenkamper P (1997). Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 235:197-199.
- Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. (1998). A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:6-12.
- Ohishi II, Sugii S, Skaguchi G (1977). Oral toxicities of *Clostridium botulinum* in response to molecular size. *Infection Immunity* 16:107-109.
- Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino de Laureto P, DasGupta BR, Montecucco C (1992). Tetanus and botulinum-B neurotoxins block transmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 359:832-835.
- Schiavo G, Santucci A, DasGupta BR, Mehta PP, Jontes J, Benfenati F, et al. (1993a). Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett* 335:99-103.
- Schiavo G, Shone CC, Rossetto O, Alexander FCG, Montecucco C (1993b). Botulinum neurotoxin serotype F is a zinc endopeptidase specific for VAMP/synaptobrevin. *J Biochem* 268:11516-11519.
- Shone C, Wilton-Smith P, Appleton N, Hambleton P, Modi N, Gatley S, Melling J (1985). Monoclonal antibody-based immunoassay for type A *Clostridium botulinum* toxin is comparable to the mouse bioassay. *Appl Environ Microbiol* 50:63-67.
- Simpson LL (1981). The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 33:155-188.
- Sloop RR, Cole BA, Escutin RO (1997). Human response to botulinum toxin injection: type A compared with type B. *Neurology* 49:189-194.
- Van den Bergh PYK, Lison DF (1998). Dose standardization of botulinum toxin. In: *Advances in Dystonia*. Fhan S (editor). Philadelphia: Lippincott-Raven 78:231-235.
- Yamasaki S, Binz T, Hayashi T, Szabo E, Yamasaki N, Eklund M, et al. (1994). Botulinum type G proteolyses the Ala81-Ala82 bond of rat synaptobrevin 2. *Biochem Biophys Res Commun* 200:829-835.

140
~~143~~
2006-07
375

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**Radicación No. 00042309
Clasificación Internacional (IPC) A61K 35/74
Concepto Técnico No. 1099**

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 3 a 21) y las reivindicaciones modificadas 1 a 5 (Folios: 131 y 132).

La presente solicitud reivindica prioridad alemana N° DE19925739.6 de 07 de junio de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "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".

El objeto de la presente solicitud se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen una neurotoxina de *Clostridium botulinum*, donde la neurotoxina está libre de las 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, hipersalivación) 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 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.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

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.

Respecto de los artículos 28 y 30:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina 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.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

En el capítulo reivindicatorio modificado, nuevamente se observa que 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).

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "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.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 7-06-99, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que afectan la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	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

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros 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".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

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.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "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 Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La presente 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.

La anterioridad: **US 5846929** (folios: 80 a 82), se relaciona con: composiciones que contienen neurotoxina botulínica tipo G, en forma de un producto liofilizado.

Esta anterioridad revela 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.

El artículo titulado: "Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A" (artículo 1) 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.

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 el Artículo no lo revela, en todo caso la información del mismo junto con la del documento US 5846929 le sugiere a una persona medianamente versada en la materia las preparaciones de neurotoxina botulínica de la actual solicitud.

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

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades. Además, en la práctica normal de investigación, son comúnmente empleados los azúcares como la sacarosa y polímeros como seroalbúmina para la estabilización de proteínas.

Como se observa, el objeto de esta solicitud es obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	US 5846929	1 a 5	Nivel Inventivo
2	Artículo 1	1 a 5	Nivel Inventivo

Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor solicitante afirma lo siguiente: "... 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,..." (Folio: 118).

Analizando el capítulo reivindicatorio modificado y nuevamente la descripción, se puede decir que el documento US 5846929 no afecta el requisito de Novedad al objeto en estudio; no obstante, el documento US 5846929 por relacionarse con preparaciones de neurotoxina tipo G, -como bien lo dice el señor solicitante-, se puede decir que es más específico dicho documento, por lo que le sugiere a una persona medianamente versada en la materia 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.

Más adelante, el señor solicitante señala: "... 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 10⁵ hasta 5x10⁷ U de actividad, con lo cual esta referencia no sugiere o enseña que deba ser la neurotoxina purificada la que participa en el tratamiento,..." (Folios: 120 y 121).

Contrario a lo que afirma el señor 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. En cuanto a los resultados de actividad, es obvio para una persona medianamente versada 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

señor solicitante. El asunto es que en dicha anterioridad ya estaba contemplada una preparación farmacéutica de neurotoxina tipo G, independientemente de la actividad encontrada para la misma.

Respecto al artículo 1, el señor solicitante indica lo siguiente: "... 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..." (Folios: 121 y 122).

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 una persona medianamente versada en la materia que se les administró 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 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.

En cuanto al artículo que adjunta el señor solicitante, 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..." (Folios: 122 y 123).

Analizando este artículo que adjunta el señor solicitante y sobre el cual hace sus argumentaciones, puede observarse 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: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial.

Además, en la actual solicitud de patente se mencionan las preparaciones de neurotoxina botulínica tanto solas o en combinación, por lo cual, se puede 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 por parte de esta Oficina para desvirtuar el Nivel Inventivo del objeto solicitado.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **NEGAR** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 5 (folios: 131 y 132).

Bogotá, D.C., 13 de julio de 2006

CONCEPTO TÉCNICO N° 1099	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO CÓDIGO N°: 202005
-----------------------------	---------------------------------------	---

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-42309

EDICTO No. 13632

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 23155 de 30-AGO-2006**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

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

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **13-SEP-2006**Este edicto se desfija hoy **26-SEP-2006** a las cinco (5:00 p.m.)

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 13632

7. PRUEBAS

7.1. DOCUMENTAL APORTADA:

Pido que se decreten y se tengan como pruebas los siguientes documentos que anexo a este escrito:

7.1.1. Copia autenticada de mi memorial de 28 de octubre de 2002, mediante el cual se dio respuesta al oficio No. 15428 notificado por estado el 10 de octubre de 2002.

7.1.2. Copia autenticada de mi memorial de 13 de octubre de 2004, mediante el cual se solicitó que se procediera a examinar si la patente que se tramitaba bajo el expediente No. 02.085.236 era patentable.

7.1.3. Copia autenticada de mi memorial de 30 de agosto de 2005, mediante el cual se solicitó que se emitiera el examen de patentabilidad, ya que hacía un año se había solicitado dicho examen.

7.1.4. Copia autenticada del memorial de 6 de mayo de 2005, mediante el cual mi mandante solicitó una prórroga de treinta días para contestar el oficio No. 11011 de 24 de noviembre de 2005, notificado por fijación en lista el 24 de noviembre de 2005.

7.1.5. Copia autenticada del memorial de 3 de abril de 2006, mediante el cual se contestaron las objeciones formuladas mediante el oficio 11011 notificado por fijación en lista el 24 de noviembre de 2005, respecto al nivel inventivo y la claridad de la solicitud.

7.1.6. Copia autenticada del escrito sellado por la oficina de radicación de la Superintendencia de Industria y Comercio el 5 julio de 2006 contentivo del recurso de reposición interpuesto por la apoderada de la sociedad solicitante contra la resolución No. 13278 de 25 de mayo de 2006, mencionada en el punto 7.1.10 de este escrito.

7.1.7. Copia auténtica de la resolución No. 24919 de 20 de septiembre de 2006 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio con la constancia de su notificación por edicto.

7.1.8. Copia original de mi memorial de 9 de febrero de 2007 sellado por la oficina de radicación de la Superintendencia de Industria y Comercio el 9 de febrero de 2007 contentivo de la solicitud de las copias auténticas y las certificaciones respectivas de los actos administrativos. Sobre el particular informo a ese Honorable Consejo que al momento de la presentación de esta demanda la Superintendencia de Industria y Comercio no expidió las copias y certificaciones respectivas del oficio de forma No. 15428, oficio de fondo No. 11011, resolución No. 13278 y resolución No. 24916.

7.1.9. Cuestionario para que sea respondido por un perito técnico experto, designado por ese despacho, para determinar la altura inventiva del invento de mi mandante. El correspondiente peritaje será solicitado a continuación en el acápite de Pruebas Rogadas.

7.2. ROGADAS:

7.2.1. Atentamente solicito que ese despacho ordene, a mi costa, un peritaje por medio del cual un técnico basado en el contenido de todo el expediente 02.085.236 y de éste escrito emita su opinión sobre el nivel inventivo de la invención titulada *"Estructura absorbente y artículos absorbentes que contienen la estructura absorbente"*.

En particular, solicito que el técnico experto en la materia, designado por ese despacho, de respuesta al cuestionario que se anexa al presente escrito.

8. ANEXOS

8.1. Copia autenticada del poder a mí otorgado por la sociedad McNeil PPC, Inc, domiciliada en Skillman, New Jersey, Estados Unidos de América, y en el cual está incluido el documento donde consta la existencia y representación legal de dicha sociedad, todo con sus respectivas traducciones, autenticaciones y legalizaciones.

8.2. Fuera de los documentos señalados en el acápite de **PRUEBAS**, acompaño dos (2) copias de esta demanda y de todos sus anexos para dar traslado a la Superintendencia de Industria y Comercio y al agente del Ministerio Público. Adjunto, igualmente, una (1) copia de la demanda para el archivo de ese despacho.

9. COMPETENCIA

El Consejo de Estado es competente para conocer del presente negocio de conformidad con lo dispuesto por el artículo 128 del Código Contencioso Administrativo.

10. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría de ese despacho o en mi oficina de abogada, localizada en la ciudad de Bogotá en la carrera 11-A No. 94-76, oficina 305, teléfonos 6 162051-6 162061-6 161859-6 161869 y fax No. 6 161889.

El Superintendente de Industria y Comercio, Dr. Jairo Rubio Escobar, o quien haga sus veces, será notificado en la Superintendencia de Industria y Comercio de esta ciudad ubicada en la carrera 13 No. 27-00 (piso 10).

Honorables Magistrados,



JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228

251
Sin fecha
375

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONSEJO DE ESTADO**

EXPEDIENTE N°: 0222309

1. Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 3 a 21), las reivindicaciones modificadas 1 a 5 (Folios: 131 y 132) y los argumentos del señor recurrente (folios: 161 a 169). Así como los argumentos expuestos por el señor solicitante a lo largo del estudio de Patentabilidad.

La presente solicitud reivindica prioridad alemana N° DE19925739.6 de 07 de junio de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "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".

El objeto de la presente solicitud se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen una neurotoxina de *Clostridium botulinum*, donde la neurotoxina está libre de las 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, hipersalivación) 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 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.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

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.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A 61K 35/74.

3. Sobre los argumentos de la demanda se responde lo siguiente:

3.1. Fundamentos con respecto a los argumentos expuestos en los conceptos técnicos:

El señor demandante señala lo siguiente: "... Veamos entonces cómo se reproducen los mismos argumentos en los exámenes de fondo expedidos con base en el artículo 45 de la Decisión 486... y en una y otra resolución... la Superintendencia de Industria y Comercio no aporta argumentos diferentes que fueran contundentes para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud...(Numeral 6.1 de la Demanda).

Allí en los argumentos del Demandante se muestran unas tablas donde compara lo explicado en los conceptos técnicos emitidos del Examen de Fondo de la solicitud de patente en cuestión; con respecto a los mismos se puede decir que en efecto se trata de los mismos argumentos ratificando que la preparación farmacéutica que se reclamó carece de nivel inventivo puesto que se encontraron documentos que así lo indicaba, además, dicha preparación farmacéutica nunca fue debidamente reivindicada, es decir, debía caracterizarse por los componentes presentes en la misma y no por componentes que no se encuentran en la preparación ni por el tratamiento médico que se pretende tras la administración de la mencionada preparación farmacéutica. El capítulo reivindicatorio muestra características que se desean y no por las características que diferencien la preparación farmacéutica de otras ya conocidas en el estado de la técnica.

Aunque el solicitante tuvo la oportunidad de modificar las reivindicaciones de tal manera que se mostrara como tal la preparación farmacéutica que estaba reclamando, no subsanó adecuadamente el capítulo reivindicatorio que mostrara el

principio activo (toxina botulínica A, B, C, D, E, F ó G) y sus excipientes que hicieran la preparación farmacéutica diferente respecto al estado de la técnica, e inventiva para una persona medianamente versada en la materia. En el presente caso se encontraron dos anterioridades que ya hacían mención de preparaciones farmacéuticas de toxina botulínica libres de proteínas complejizantes.

3.2. Fundamentos con respecto al Nivel Inventivo (documentos D1 US 5846929 y D2 Artículo 1):

El señor demandante argumenta lo siguiente: "... En el estado de la técnica... se revela la purificación del tipo G de neurotoxina botulínica y el uso inyecciones de la neurotoxina del tipo F para pacientes que habían desarrollado inmunidad para el serotipo A. No obstante, tales documentos no enseñan o sugieren que se puedan llegar a un buen tratamiento con una mezcla de dos o más neurotoxinas puras del tipo A hasta la G para pacientes que ya hayan creado anticuerpos contra dichas toxinas..." (Numeral 6.2 de la demanda).

Como se dijo en los estudios de Fondo, la anterioridad US 5846929 revela preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica tipo G, y se contempla la posibilidad de que dicha neurotoxina esté libre de proteínas complejizantes (ver folio: 81), por lo cual la característica relevante de las preparaciones farmacéuticas que reclama la presente solicitud ya había sido contemplada antes de la fecha de prioridad de la solicitud en estudio. Además, en el documento US 5846929 también se habla de la utilización de neurotoxina botulínica tipo G así como se contempla en la presente solicitud.

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) 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.

En la solicitud de patente evaluada, se reivindica 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; comparando con el estado de la técnica, los documentos encontrados mencionan preparaciones de una de las neurotoxinas botulínicas F (artículo 1) y G (US 5846929) y se encuentran libres de proteínas complejizantes puesto que no es mencionado en dichos documentos que la toxina empleada (F o G) se encuentre en forma de complejo o que tenga proteínas complejizantes.

De otro lado, se reitera que estas anterioridades revelan que dichas preparaciones pueden emplearse exitosamente para el tratamiento de distintas clases de distonías, y que pueden emplearse otros tipos de neurotoxinas diferentes al tipo A. Además, hay que tener en cuenta que la presente solicitud contempla las preparaciones de toxina botulínica tipo A (bótox), aun cuando recalca que debe estar libre de proteínas complejizantes, es obvio para una persona medianamente versada en la materia que puede haber esta clase de preparación, a partir de lo revelado en las anterioridades citadas (US 5846929 y el artículo titulado: "Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A" -artículo 1-).

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo

de las anterioridades. Además, en la práctica normal de investigación, son comúnmente empleados los azúcares como la sacarosa y polímeros como seroalbúmina para la estabilización de proteínas.

Aunque estos documentos citados como anterioridades revelan preparaciones farmacéuticas de toxina botulínica y no se indica que sea para obtener resultados benéficos en pacientes que ya tuvieran títulos altos de anticuerpos neutralizantes, sin importar cuál es la clase o serotipo de neurotoxina que se había aplicado antes, de todas maneras ya se encontraban en el estado de la técnica y como no se mencionan los complejos de dichas toxinas con proteínas o algún otro componente, es obvio para una persona medianamente versada en la materia que se emplearan preparaciones para solucionar el problema planteado por el señor solicitante de la solicitud en estudio.

Se vuelve a reiterar que el documento US 5846929, hace mención de un producto liofilizado (es una preparación farmacéutica) que contiene neurotoxina botulínica tipo G o su complejo proteínico, esto le sugiere a una persona medianamente versada en la materia que se puede emplear indistintamente una preparación de neurotoxina botulínica tipo G con o sin proteínas complejizantes. De modo que, se sugiere que la neurotoxina botulínica tipo G pura o con proteínas complejizantes se pueden emplear para hacer preparaciones farmacéuticas, por lo que claramente se observa que se había resuelto el problema técnico planteado en la presente solicitud.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **NEGAR** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 5 (folios: 131 y 132).

CONCEPTO TÉCNICO Número: 1739	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202005
---	---

presente solicitud. Además, como se indica en la descripción, dichas preparaciones pueden estar en forma de liofilizado o en forma de inyectable. Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de novedad."

Sobre este particular me permito decir a ese Honorable Consejo que se realizaron modificaciones en el capítulo reivindicatorio y además se presentaron con mi memorial del 20 de diciembre de 2005 argumentos que demostraban la novedad de esta solicitud. Así pues, se logró demostrar que existe el requisito de novedad en la presente solicitud sobre lo revelado en los dos documentos.

En este sentido, me permito decir que los documentos D1 y D2 señalados por la Superintendencia de Industria y Comercio no revelan un producto o preparación farmacéutica que contuviera neurotoxinas botulínicas libres de proteínas complejizantes o una mezcla de dos o más tipos de neurotoxinas comprendida del grupo de la A a la G para personas o pacientes que ya mostraran anticuerpos neutralizantes contra los complejos de neurotoxina conocidos comercialmente como BOTOX® y DYSPORT®.

En este orden de ideas, me permito decir que la Superintendencia de Industria y Comercio finalmente aceptó la novedad de la presente invención con lo cual reconoció que existían diferencias claras en cuanto a lo revelado en la solicitud en estudio y los documentos expuestos D1 y D2. Sin embargo, no tuvo en cuenta que dichas diferencias aportaban una altura inventiva a la invención como más adelante se demostrará.

Es así que la Superintendencia de Industria y Comercio continuó argumentando en su concepto técnico No 180 que la invención carecía de nivel inventivo debido a que los dos documentos enseñaban que las preparaciones reveladas allí podían emplearse exitosamente para el tratamiento de distintas clases de distonias y que podían emplearse otros tipos de neurotoxinas diferentes al tipo A, pero sin embargo, no tuvo en cuenta el efecto técnico que brindaban las composiciones de la presente invención sobre las personas que

presentaban anticuerpos contra los tipos de neurotoxina empleados ni tampoco consideró que dicho efecto era alcanzado gracias a la característica técnica de preparaciones de neurotoxina botulínica sin la presencia de proteínas complejizantes.

En la resolución No. 23155 que niega la patente de invención la Superintendencia de Industria y Comercio dice que: "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)." Estos argumentos son consignados de nuevo en la resolución No. 36108 donde la Superintendencia de Industria y Comercio establece que: "al respecto se tiene que al revisar la reivindicación 1 modificada, se observa claramente que su preámbulo ...menciona una preparación farmacéutica que contiene una de las neurotoxinas botulínicas (principio activo), sacarosa y seroalbúmina (excipientes) y su parte caracterizante ...se relaciona con que dicha toxina está libre de proteínas complejizantes, por lo cual se reitera que la preparación farmacéutica que se desea proteger se caracteriza por lo que no contiene dicha preparación..."

Frente a estas afirmaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio, me permito señalar a esa Honorable Corporación que como se dijo anteriormente la claridad de la reivindicación 1 es suficiente para que una persona versada en la materia entienda que las preparaciones farmacéuticas de esta solicitud comprenden neurotoxinas puras junto con excipientes y además la persona versada entenderá que la característica técnica de ser neurotoxinas puras, es decir no poseer proteínas complejizantes hace que sea útil dicha preparación en tratamientos de personas que ya presentaban anticuerpos neutralizantes contra las preparaciones conocidas en la técnica anterior. Así las cosas, la Superintendencia de Industria y Comercio debió aceptar las modificaciones que se llevaron a cabo en su momento para subsanar las objeciones de claridad, pero no lo hizo y mantuvo una posición errónea frente a la claridad de la invención.

En cuanto al nivel inventivo, la Superintendencia de Industria y Comercio se pronunció en su resolución No. 23155 diciendo que: "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."

[...]

"De esta 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 las 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."

En este sentido, me permito decir a ese Honorable Consejo que es evidente cómo la Superintendencia de Industria y Comercio no realizó un estudio concienzudo de las diferencias que existen entre lo revelado en la técnica anterior y lo expuesto en la presente solicitud, toda vez que dichas diferencias le otorgan a la presente invención la altura inventiva necesaria para acceder al privilegio de patente.

En este orden de ideas me permito manifestar que las anterioridades D1 (US 5,846,929) y D2 (Artículo "Use of botulinum toxin type F injections to treat

torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A) no enseñan neurotoxinas libres de proteínas complejizantes, mientras que la invención en estudio se caracteriza por contener neurotoxinas libres de dichas proteínas. Además, dichos documentos no enseñan ni sugieren la efectividad de todas las neurotoxinas en pacientes que ya poseían anticuerpos neutralizantes contra neurotoxinas ya empleadas y finalmente ninguno de los dos documentos enseña o sugiere la posibilidad de preparaciones que contengan la mezcla de neurotoxinas puras y que respondan con la necesidad de tratar pacientes con títulos altos de anticuerpos neutralizantes contra cualquiera de los tipos de neurotoxinas aplicadas.

Ese Honorable Consejo podrá constatar que la patente (US 5,846,929) revelaba la participación de preparaciones de toxinas del tipo G purificadas y sus complejos como así se expone en la columna 3, líneas 12 a 14 para reducir la antigenicidad de pacientes. Adicionalmente, se puede constatar en la columna 2, líneas 15 a 19 que el objeto de dicha invención es un método novedoso de purificación del tipo G de neurotoxina a partir de una fuente natural de tal modo que se pueda preparar tales composiciones farmacéuticas y que se pueda emplear una toxina para inmunizar pacientes contra el botulismo del tipo G. En este sentido, esa corporación podrá entender que la idea o el objeto de dicha invención es crear resistencia a este tipo de neurotoxina, muy contrario al objeto de la presente invención que es lograr precisamente que el paciente no produzca resistencia es decir anticuerpos que bloqueen luego la neurotoxina que se aplicará para contrarrestar distonias.

La patente US 5,846,929 (D1) enseña y sugiere únicamente preparaciones con la neurotoxina del Tipo G indistintamente que sea pura o que comprenda proteínas complejizantes 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 encuentren libres de las proteínas complejizantes, con lo cual se logra que los pacientes no formen anticuerpos neutralizadores específicos y se consigue seguir con el tratamiento de dichos pacientes, incluso cuando ya presentaban anticuerpos neutralizantes.

Sobre este particular, me permito reiterar que el documento D1 US 5,846,929 sugiere un serotipo de neurotoxina botulínica alternativa dirigido a pacientes que ya muestran anticuerpos neutralizantes a la neurotoxina del Tipo A y en individuos quienes poseen anticuerpos del tipo A-E como así se establece en la columna 1, línea 60, es decir una composición del serotipo G para pacientes que poseen anticuerpos contra el serotipo A hasta la E de la neurotoxina botulínica.

Es así que con base en las enseñanzas de D1, una persona versada en la materia no habría encontrado motivación alguna para realizar una preparación farmacéutica de neurotoxina botulínica o una mezcla de dos o más tipos de neurotoxinas A, B, C, D, E, F ó G, exenta de proteínas complejizantes, es decir que se encuentren puras, dirigidas a pacientes que ya mostraban anticuerpos neutralizantes y que ya no respondían más a las preparaciones farmacéuticas convencionales, pues lo enseñado por D1 es el hecho de que la neurotoxina del tipo G sería la única manera de tratar a las personas con anticuerpos para los tipos A hasta la E, es decir, sugiere que se deben continuar empleando serotipos que no hayan sido aplicados antes con el propósito de que responda el paciente al tratamiento, es decir, D1 sugiere que el tipo G de neurotoxina sería la última opción para lograr beneficios en tratamientos de distonía pues las personas que ya tuvieran anticuerpos contra los tipos A hasta la E tendrían una última posibilidad de tratamiento con la neurotoxina de tipo G.

En este sentido, me permito expresar a esa Honorable Corporación que la presente invención va más allá de ese prejuicio técnico, pues es sorprendente que personas que tenían ya anticuerpos neutralizantes para los tipos A hasta la G, puedan continuar con aplicaciones de neurotoxinas para trastornos de distonía a través de las novedosas preparaciones farmacéuticas de la invención en estudio, sin importar que los pacientes posean anticuerpos neutralizantes contra cualquiera de los tipos de neurotoxina.

De hecho, según el estado de la técnica el complejo se inyectaba directamente en los músculos distónicos

o espásticos, donde la neurotoxina a un pH fisiológico se libera del complejo y provoca la acción farmacológica deseada. Pero a pesar de que el complejo era aplicado solo en dosis sumamente reducidas, es decir del orden de 1 a 25 nanogramos según la indicación, luego de inyecciones reiteradas se llegaba a la formación de anticuerpos específicos neutralizadores que bloqueaban así la neurotoxina específica dejando al paciente sin la posibilidad de continuar contrarrestando la distonia con dicha toxina específica.

La consecuencia inmediata del hecho anterior es que los pacientes con anticuerpos positivos ya no reaccionan al complejo. Estos pacientes podrían ser tratados con otros tipos de toxina, pero como se menciona en la descripción de la solicitud en estudio, ninguno de estos se encuentra autorizado para ser empleado de manera terapéutica y cuando el paciente ha probado ya todos los tipos toxina y subsiguientemente formado anticuerpos contra los mismos, entonces la aplicación posterior de un complejo de toxina botulínica, sea cual fuere el tipo, ya no ofrecería ninguna ayuda, esto debido a que cada aplicación del complejo lleva a una elevación del índice de anticuerpos hasta llegar a un punto en que otra aplicación del complejo ya no tendrá ningún sentido, porque ya no se obtiene efecto alguno.

Aún más, la referencia D1 sugiere la utilización de una preparación de neurotoxina purificada para reducir el riesgo de la formación de anticuerpo y tratar sujetos con anticuerpos neutralizantes contra los tipos de toxinas menos el del tipo G, toda vez que sería eficaz para los otros tipos pero no contra los anticuerpos formados contra el mismo tipo G .

Dirijo la atención de ese Honorable Consejo a la columna 2, líneas 64 a 66 de D1 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 de 10^5 hasta 5×10^7 Unidades de actividad, con lo cual esta referencia no sugiere o enseña que deba ser la neurotoxina purificada la que participa en el tratamiento, ni mucho menos una mezcla de dos o más neurotoxinas del tipo A a la G para emplearse en pacientes que ya muestren

anticuerpos neutralizantes contra cualquiera de los serotipos conocidos de neurotoxina. Aún más, al emplear la preparación con el tipo G de la referencia D1, se estaría acabando la posibilidad de tratamientos adicionales, toda vez que luego de la primera inyección, la persona presentaría títulos altos de anticuerpo neutralizante contra la neurotoxina del tipo G y por lo tanto se agotarían las posibilidades de tratamiento adicional.

Esa Honorable Corporación podrá entender que contrario a lo sugerido en D1, mediante la preparación de la presente solicitud que contiene la neurotoxina de la A a la G pura o una mezcla de dos o más de éstas, se logra que la persona no produzca anticuerpos y que el sistema inmunológico no rechace las neurotoxinas puras, aunque presente anticuerpos contra todas los serotipos de neurotoxinas antes aplicadas.

Aún más, el documento D1, no sugiere la participación de las neurotoxinas botulínicas libres de proteínas complejizantes, o la mezcla de dos o más tipos de neurotoxinas, para el tratamiento de sujetos que ya muestran anticuerpos neutralizantes para complejos de neurotoxina sin tener en consideración el serotipo contra el cual los anticuerpos han sido formados. Este es el rasgo que le brinda la distinción a la presente invención, el cual no es anticipado ni hecho evidente por parte de la referencia D1.

De otra parte, ese Honorable Consejo puede constatar que el artículo D2 se encuentra dirigido a estudios de un serotipo de neurotoxina botulínica alternativa para tratar pacientes que ya mostraban anticuerpos neutralizantes a un complejo particular de neurotoxina.

De hecho, D2 enseña que la respuesta de los anticuerpos a la mezcla del botox A y B puede disminuir pasado un periodo de dos meses a un año pero generalmente se presentan títulos altos luego de la inyección de refuerzo al año y dichos niveles persisten por más de dos años. En este sentido, esa Honorable Corporación podrá notar que al igual que el documento D1 el artículo D2 enseña que se puede tratar una persona que ya tenía anticuerpos neutralizantes contra el serotipo A con una toxina

del tipo F, pero no enseña o sugiere que la neurotoxina sea pura ni que puedan participar como una mezcla de dos o más de ellas puras a fin de alcanzar beneficios para aquellos pacientes que ya poseen anticuerpos contra cualquiera de los serotipos de neurotoxina botulínica como sí lo revela la presente invención.

En este orden de ideas, me permito decir a esa honorable Corporación que la presencia de anticuerpos neutralizantes es entendida por aquellos versados en la materia como la causa de la falla en la terapia con neurotoxina botulínica, como así se evidencia en las dos referencias citadas por la SIC.

En este sentido, me permito señalar que en su debido momento se argumentó ante la Superintendencia de Industria y Comercio que era una simplificación bastante exagerada afirmar que simplemente se podían realizar sustituciones en el tipo de complejo de toxina por otro para llegar a la presente preparación a fin de tratar los sujetos que exhiben anticuerpos neutralizantes contra un serotipo específico de neurotoxina. En este sentido, me permito decir a ese Honorable Consejo que la Superintendencia de Industria y Comercio realizó un estudio superfluo del objeto de la presente invención pues la catalogó como una simple sustitución entre serotipos de neurotoxina sin ahondar más allá en el efecto técnico mostrado en personas que ya poseían anticuerpos neutralizantes contra otros tipos de neurotoxina ni en las ventajas que mostraban las preparaciones farmacéuticas que contenían las neurotoxinas libres de proteínas complejizantes.

La Superintendencia de Industria y Comercio también se pronunció en su resolución No. 36108 argumentando que: "Una vez más se recuerda que el documento US 5,846,929 menciona preparaciones de neurotoxina botulínica G, lo cual corresponde a una de las opciones dadas en las reivindicaciones de la presente solicitud. En cuanto al uso terapéutico o hacia que el tipo de pacientes se dirige dicha preparación farmacéutica, no es procedente dicho argumento por cuanto el uso, de acuerdo con la normativa aplicable, no es susceptible de proteger mediante patente como tampoco lo son los métodos de tratamiento o de administración. Además, se

recuerda que una preparación farmacéutica se caracteriza por sus componentes (principio activo y excipientes) y no por la función o uso que se le quiera dar o que pueda tener."

En cuanto a esta argumentación me permito decir que la reivindicación 1 se encuentra bien definida para la preparación, ya que se identifica por su ingrediente activo que es una neurotoxina botulínica pura o una mezcla de dos o más de las mismas junto con excipientes como sacarosa y seroalbúmina y el hecho de que se enuncie que son para personas que ya poseían anticuerpos neutralizantes es simplemente para limitar que las preparaciones de la invención fueron concebidas para ayudar a dichas personas y no se pretende con eso reivindicar un uso o un método.

Adicionalmente, la Superintendencia dice en su resolución No. 36108 que: "Con respecto a que dicha neurotoxina botulínica debe estar libre de proteínas complejizantes, en la citada anterioridad se aprecia claramente cómo se trata de un producto liofilizado (es una preparación farmacéutica) que contiene neurotoxina botulínica tipo G o su complejo proteínico (ver folio 81), esto le sugiere a una persona normalmente versada en la materia que se puede emplear indistintamente una preparación de neurotoxina botulínica tipo G con o sin proteínas complejizantes." (El resaltado es mío).

En cuanto a estas afirmaciones, me permito decir a ese Honorable Consejo que es palpable el hecho de que la Superintendencia de Industria y Comercio no entendió el objeto de la presente solicitud, ya que continuó argumentando que una persona versada en la materia podría utilizar de manera indistinta la neurotoxina pura o el complejo. En este sentido, me permito decir que no resultaría evidente para una persona versada en la materia la participación de una neurotoxina o una mezcla de dos o más PURAS a partir de un documento que no sugiere la importancia de dicho hecho y que además no demuestra con datos que se puedan obtener beneficios sobre pacientes que ya poseían anticuerpos neutralizantes.

En este sentido me permito decir que La Superintendencia de Industria y Comercio viola el Artículo 18, concerniente el nivel inventivo pues tanto la preparación farmacéutica que comprende una

neurotoxina pura o una mezcla de dos o más de estas neurotoxinas junto con sacarosa y seroalbúmina no habrían sido obvios antes de la presentación de la solicitud en estudio a partir de la combinación de las enseñanzas de estos dos documentos y el conocimiento promedio de una persona versada en la materia como quedó anteriormente demostrado.

En resumen, las razones por las cuales la invención en estudio no es evidente y no puede ser considerada como una derivación evidente del estado de la técnica, tal como lo establece el Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, a partir de los documentos D1 y D2 citados como anterioridades por la Superintendencia son las siguientes:

- Ninguno de los documentos se encuentran dirigidos a solucionar el mismo problema técnico resuelto por el solicitante. Es decir, lograr una preparación que comprende una neurotoxina del tipo A hasta la G o una mezcla de dos o más de las mismas, en estado puro con características adecuadas como el hecho de estar en forma pura y que además lograran no estimular la producción de anticuerpos y sean ventajosamente aplicables en personas que ya presentan anticuerpos contra cualquiera de los tipos de neurotoxina.
- Ninguno menciona o sugiere que la condición especial de que las neurotoxinas deban estar libres de las proteínas complejizantes ni que puedan estar en mezcla de dos o más con lo cual se logre el sorprendente resultado revelado por la invención, es decir, una preparación farmacéutica que contenga una neurotoxina del tipo A hasta la G pura o una mezcla de dos o más neurotoxinas botulínicas junto con excipientes como sacarosa y seroalbúmina con la cual se pueda alcanzar beneficios en pacientes que ya no podían recibir más dosis de los complejos botulínicos de marcas cocidas en la técnica.

En este sentido hay que tener presente que la persona versada en la materia, se considera como la persona con conocimientos aptos en el respectivo campo técnico, en este caso, preparaciones farmacéuticas de neurotoxinas y resulta indiscutible que por más que dicha persona combinara su

conocimiento promedio con las enseñanzas de los documentos citados, es decir, la existencia de preparaciones de neurotoxinas del tipo F y G y sus complejos y la existencia de los conceptos básicos de formulaciones de neurotoxinas, no podría llegar de manera obvia o evidente a la preparación farmacéutica revelada en la invención en estudio, como para que fuera posible afirmar la falta al requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6.3 Artículos 35 (inciso 2) y el artículo 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo

En estas dos disposiciones se establece la obligación legal que tiene la administración de resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas tanto inicialmente como durante el trámite administrativo y las que aparezcan con motivo del recurso. En las dos resoluciones impugnadas **no** se cumplió con esta obligación pues hubo aspectos fundamentales planteados por mi cliente sobre los cuales la administración no se pronunció y que de haberse tenido en cuenta hubieran alterado drásticamente el curso de este caso, violando los artículos 35 (inciso 2) y el artículo 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo **por su no aplicación.**

Me permito citar a continuación cuáles fueron los aspectos planteados por mi mandante, en la respuesta a la objeción oficial y en el recurso de reposición, que no fueron resueltos en los actos administrativos impugnados:

- La Superintendencia de Industria y Comercio no se pronunció en la resolución No. 36108 frente a la ratificación de estos argumentos en el recurso de reposición presentado el 3 de octubre de 2006 donde además se argumentó que el artículo mencionado era una evidencia clara de cómo el problema de la reactividad cruzada podía afectar la utilización de serotipos de neurotoxina botulínica alternativa.

En este sentido, se puede resaltar el aporte de la presente invención en el sentido que mediante las

nuevas preparaciones de neurotoxina botulínica pura o una mezcla de dos o más neurotoxinas del tipo A a la G se logra contrarrestar eficazmente distonias en personas que ya presentaban anticuerpos neutralizantes para complejos de cualquiera de los serotipos antes mencionados, sin presenciar la respuesta cruzada entre los anticuerpos producidos para un tipo específico de neurotoxina y otra neurotoxina aplicada, lo cual no es evidente a partir de los dos documentos citados por el examinador, toda vez que estas referencias no sugieren las preparaciones de la presente solicitud y mucho menos los problemas asociados con las terapias con toxinas botulínicas como lo es la reactividad cruzada y la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el complejo de neurotoxina específica.

La preparación farmacéutica de una o más neurotoxinas botulínicas puras según la presente solicitud, permite a los pacientes que ya mostraban anticuerpos neutralizantes a los complejos de neurotoxina, una opción alternativa que hace posible continuar con la prescripción en estos pacientes que no son ya susceptibles a la terapia entendida y revelada en la técnica anterior.

En este orden de ideas, me permito decir a ese Honorable Consejo que a partir de las enseñanzas de D1 y D2 no era obvia la aplicación de una neurotoxina o combinación de dos o más de ellas en forma pura para aliviar distonias en personas que ya habían mostrado anticuerpos neutralizantes para un mismo tipo de neurotoxina. Es así como D1 y D2 enseñaban la opción de tratar una persona que mostrara anticuerpos neutralizantes para la neurotoxina A con una nueva toxina tipo F como en el caso de D2, pero estas anterioridades fallan en sugerirle a la persona versada en la materia las preparaciones farmacéuticas de una o más neurotoxinas botulínicas puras con las cuales se puede tratar con éxito pacientes que ya presentaban anticuerpos neutralizantes para cualquiera de las neurotoxinas ya aplicadas.

6. CONCEPTO DE LA VIOLACIÓN

6.1 Artículos 29 de la Constitución Política; 35 (inciso 1) y 59 (inciso 1) del Código Contencioso Administrativo; y artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

El artículo 29 de la Constitución Política indica con toda claridad que *"el debido proceso se aplicará a toda clase de actuaciones judiciales y administrativas"*. La motivación de los actos administrativos es, sin duda alguna, una de las manifestaciones y garantías del debido proceso, pues da la oportunidad al administrado de conocer a cabalidad todas y cada una de las razones por las cuales se ha tomado una decisión que afecta sus intereses. En este sentido, dice el inciso primero de los artículos 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(.) Deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente. (El subrayado es nuestro).

Es un principio jurídico reconocido el de que las decisiones o actos de la administración pública que puedan afectar los derechos de los particulares no son secretos y, además, deben ellos ser susceptibles de impugnación. Para que este derecho a impugnar o contradecir a la administración sea realmente efectivo, es indispensable que los actos, decisiones o conceptos emitidos por ésta puedan ser objeto de estudio por los particulares, estudio que, entre otras cosas, debe comprender las razones, fundamentos o motivos circunstanciados que expliquen y den base lógica, científica y jurídica a esos actos, decisiones o conceptos. Es por ello que los artículos 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo estatuyen la ineludible obligación de motivar los actos administrativos. De esta forma, los artículos mencionados otorgan la oportunidad procesal al interesado con el fin de que los mismos otorguen sus opiniones. En el caso que nos ocupa, es claro que la Superintendencia de Industria y Comercio **viola estas normas no solamente porque no da los motivos suficientes sino también porque no**

otorga otra oportunidad al solicitante para aclarar las dudas existentes en materia de claridad. Veamos entonces, como se violan estas normas en el caso concreto.

La jurisprudencia y doctrina nacionales han sido enfáticas en señalar la importancia fundamental de la debida motivación de los actos y decisiones de la administración. Veamos algunos ejemplos:

"Cuando la ley exige que el acto debe ser motivado, la expresión de las razones justificativas se convierten en un elemento formal, cuya omisión lo hace anulable por expedición en forma irregular. La doctrina y la jurisprudencia, además de la exigencia legal, estiman que la motivación se impone en ciertos casos por el principio de la legalidad de la administración, puesto que de esta manera podrá el juez, al ejercer su control, constatar si el acto se ajusta a la ley o si corresponde a los fines señalados en la misma.

Aunque no es fácil definir cuándo un acto debe ser motivado, la doctrina ha sentado ciertas pautas a este respecto. Así ha sostenido que deberá motivarse el acto (...) que está en contradicción con actuaciones o documentos que formen parte del proceso previo a su expedición; el que se expide siguiendo ciertos factores señalados como presupuestos en la ley; en fin, todo el que cree situaciones perjudiciales para el administrado. (...) Finalmente, la motivación, ante todo, debe ser seria, adecuada o suficiente e íntimamente relacionada con la decisión que se pretende, rechazándose así la que se limita a expresar fórmulas de comodín o susceptibles de ser aplicadas a todos los casos. Estas fórmulas se estiman insuficientes y el acto que las presente como justificación, carente de motivación" (Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Segunda, sentencia de 30 de agosto de 1977) (El subrayado es nuestro).

"En lo que se refiere a los motivos ha expresado la Corporación que la administración no puede actuar caprichosamente, sino que debe hacerlo tomando en consideración las circunstancias de hecho o de derecho que en cada caso la determinen a tomar una decisión. (...) Pero también se tiene como un axioma jurídico en nuestro derecho que no basta la existencia de un motivo para justificar el acto administrativo sino que éste debe ser real y serio, adecuado o suficiente e íntimamente relacionado con la decisión, es decir, tener capacidad para justificarlo dentro de la idea de satisfacer el interés general o público, para lo cual se han dado las competencias administrativas. (...) La insuficiencia de los motivos es causal de nulidad del acto administrativo por desviación de poder, en tanto que la no expresión de los motivos cuando a ello hubiere lugar es causal también de anulación del acto pero por vicio de forma, es decir, por expedición irregular del mismo" (Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera, sentencia de 4 de julio de 1984) (El subrayado es nuestro).

En el caso que nos ocupa, es claro que se ha violado de manera flagrante el principio legal, doctrinal y jurisprudencial que ordena la motivación **seria, adecuada, suficiente e íntimamente relacionada con la decisión de la administración.** En las dos

resoluciones cuya nulidad se solicita, la Superintendencia de Industria y Comercio falló en demostrar con argumentos técnicos adecuados, suficientes y contundentes la falta de nivel inventivo de la solicitud tramitada bajo el expediente número 00.042.309.

En efecto, la Superintendencia de Industria y Comercio en su resolución 23155 de 30 de agosto de 2006, se limitó a enunciar en los autos de fondo expedidos con base en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, los mismos motivos técnicos, sobre los cuales mi mandante de forma detallada y reiterada explicó tanto en las respuestas a dichos autos como en el recurso.

Veamos entonces cómo se reproducen los mismos argumentos en los exámenes de fondo expedidos con base en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en una y otra resolución:

Tabla 1

Argumentos presentados por la Superintendencia de Industria y Comercio en los exámenes de fondo expedidos con base en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

Concepto técnico No. 1447 del oficio 8828	Concepto técnico No. 180 del oficio 1770
"de acuerdo con lo anterior, la reivindicación 1 (folio 22) que se refiere a una preparación farmacéutica que contiene neurotoxina botulínica, no está claramente definida por su contenido o sus elementos constitutivos, sino por lo que no está presente en la misma; además no se dice cuáles son sus excipientes que la hagan diferente a lo ya conocido en el estado	"Aun cuando el capítulo reivindicatorio se ha modificado, la reivindicación 1 y sus dependientes no está definiendo como tal la preparación farmacéutica a la cual se refiere. Cabe recordar que una formulación se caracteriza por sus componentes, es decir principio(s) activo(s) y excipientes, señalando en lo posible las proporciones en las que se encuentran ..."

de la técnica."	
"La anterioridad US 5846929 (folios: 80 a 82), se relaciona con. Composiciones que contienen neurotoxina botulínica tipo F, en forma de un producto liofilizado."	"La anterioridad US 5846929 (folios: 80 a 82), se relaciona con. Composiciones que contienen neurotoxina botulínica tipo F, en forma de un producto liofilizado."
"Estos dos documentos revelan preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica- en uno se menciona tipo F y en el otro documento, tipo A-, y se contempla la posibilidad de que dicha neurotoxina esté libre de proteínas complejizantes, tal como se reivindica en la presente solicitud. Además, como se indica en la descripción, dichas preparaciones pueden estar en forma de liofilizado o en forma de inyectable."	Esta anterioridad revela preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica tipo F, y se contempla la posibilidad de que dicha neurotoxina esté libre de proteínas complejizantes (ver folio: 81), tal como se reivindica en la presente solicitud. Además, como se indica en la descripción, dichas preparaciones pueden estar en forma de liofilizado."
"Los documentos US 5846929 (folios: 80 a 82) y artículo 1 (folios: 83 a 87) se relacionan con preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica libre de complejos que puedan afectar la actividad de tal sustancia."	"Los documentos US 5846929 (folios: 80 a 82) y artículo 1 (folios: 83 a 87) se relacionan con preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica libre de complejos que puedan afectar la actividad de tal sustancia, aún cuando el artículo no lo revela, en todo caso la información del mismo junto con la del documento US 586929 le sugiere a una persona medianamente versada en la materia las

	preparaciones de neurotoxina botulínica de la actual solicitud."
"Asimismo, 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."	"Asimismo, 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."
"La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades citadas."	"La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades citadas."
"Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica."	"Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica."

Tabla 2

Argumentos presentados por la Superintendencia de Industria y Comercio en sus dos resoluciones

Resolución No. 23155 por la cual se niega una patente de invención	Resolución No. 36108 por la cual se resuelve un recurso de reposición
"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	"Al respecto se tiene que al revisar la reivindicación 1 modificada, se observa claramente que su preámbulo...menciona una preparación farmacéutica que contiene una de las neurotoxinas botulínicas (principio activo), sacarosa y seroalbúmina (excipientes) y su parte

(principio activo y excipientes)".	caracterizante...se relaciona con que dicha toxina está libre de proteínas complejizantes, por lo cual se reitera que la preparación farmacéutica que se desea proteger se caracteriza por lo que no contiene..."
"Por su parte, el estado del arte previo muestra la anterioridad US 5486929, que se relaciona con composiciones que contienen neurotoxina botulínica tipo G, en forma de un producto liofilizado."	"Una vez más se recuerda que el documento US 5,846,929 menciona preparaciones de neurotoxina botulínica G, lo cual corresponde a una de las opciones dadas en las reivindicaciones de la presente solicitud."
"Por su parte, el artículo titulado [...] 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...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."	"En cuanto a que el artículo 1 no menciona mezclas de dichas neurotoxinas, nótese que la reivindicación 1 comprende las reparaciones con una o con varias neurotoxinas botulínicas y al conocerse preparaciones con un tipo de neurotoxina, a una persona medianamente versada en la materia se le puede ocurrir emplear mezclas de las neurotoxinas botulínicas..."

En este sentido, me permito decir que la Superintendencia de Industria y Comercio no aporta argumentos diferentes que fueran contundentes para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Del análisis de la tabla donde se comparan los argumentos técnicos de la Superintendencia de Industria y Comercio, se concluye que las dos resoluciones simplemente hacen una enumeración de los documentos para dar conclusiones de carácter general en relación con el nivel inventivo, sin dar argumentos técnicos contundentes que de forma suficiente motiven la negación de la patente. También se evidencia en dicha tabla comparativa que la segunda resolución acusada reproduce los mismos argumentos de la primera, sin contestar de forma suficiente los argumentos dados por el solicitante en el recurso de reposición y se limitan nuevamente a dar las mismas razones repetidas de la primera resolución y en los autos de fondo.

Es importante señalar que la motivación de un acto administrativo que niega un derecho a un particular resulta ser más exigente en sus argumentos que cualquier otro acto administrativo que resuelva una situación en cualquier otra materia. Lo anterior es así, por que la negación de una patente de invención se sujeta a la valoración de aspectos técnicos que están íntimamente relacionados con la aplicación de una serie de reglas técnicas que existen para su análisis, y que si bien no son de consagración legal sí son de amplio reconocimiento por la Comunidad Andina de Naciones en el "Manual Andino de Procedimiento en Materia de Solicitudes de Patentes", su aplicación al examen de los requisitos de novedad y nivel inventivo sí se traduce en una debida, suficiente, seria y adecuada motivación del acto administrativo que niega dicho privilegio de patente.

El **nivel inventivo** es el requisito de patentabilidad más difícil de desvirtuar, razón por la cual los motivos para negar su existencia son técnicamente más exigentes.

Así pues, las resoluciones acusadas refutan el nivel inventivo de la patente para la invención de mi mandante sin tener en cuenta los criterios que sobre el particular han señalado las normas legales (los cuales fueron informados en mi respuesta de 3 de abril de 2006) la jurisprudencia y las reglas técnicas consignadas en el Manual Andino de Patentes sobre cómo debe efectuarse el análisis de nivel

inventivo, lo que condujo a su autor a dar insuficientes razones sobre la falta de nivel inventivo de la invención en estudio.

La Superintendencia de Industria y Comercio no motivó su respuesta técnica en cuanto a los argumentos presentados en mi memorial del 30 de junio de 2006 toda vez que no controvertió de manera suficiente lo explicado en relación a lo revelado en el artículo "Preclinical update on BOTOX® (botulinium toxin type A)-purificated nerotoxin complex relative to other botulinium neurotoxin preparations" presentado por el solicitante donde se establece la importancia de tener en cuenta la reactividad cruzada entre estructuras altamente semejantes, como es el caso de los diferentes tipos de neurotoxinas del Clostridium botulinium.

De otra parte, la Superintendencia de Industria y Comercio viola los artículos aquí mencionados no solamente por no haber dado los motivos técnicos suficientes como hasta aquí quedó demostrado, sino porque no le otorgó a mi mandante la posibilidad de subsanar de forma completa la objeción de claridad de la solicitud.

En efecto, en el primer oficio de fondo No. 8828 el examinador objetó la claridad de la solicitud de mi mandante argumentando que "la reivindicación 1 que se refiere a una preparación farmacéutica que contiene neurotoxina botulínica, no está claramente definida por su contenido o sus elementos constitutivos, sino por lo que no está presente en la misma; además no se dice cuáles son sus excipientes que la hagan diferente a lo ya conocido en el estado de la técnica". Dicha objeción fue cabalmente respondida con mi memorial de 20 de diciembre de 2005, presentandose una modificación a dicha reivindicación y una amplia explicación.

No obstante, el examinador persistió en su segundo examen de fondo indicando que "Aun cuando el capítulo reivindicatorio se ha modificado, la reivindicación 1 y sus dependientes no está definiendo como tal la preparación farmacéutica a la cual se refiere. Cabe recordar que una formulación se caracteriza por sus componentes, es decir, principio (s) activo (s) y excipientes, señalando en lo posible las proporciones en las que se encuentran. Si se lee con detenimiento

la reivindicación 1, por ejemplo, se dice que se caracteriza porque la neurotoxina o la mezcla de neurotoxinas está libre de proteínas complejizantes, y más adelante se habla sobre el uso terapéutico que se le va a dar a dicha preparación farmacéutica. En ningún momento se caracteriza la composición por sus componentes, sino por lo que no tiene y por el uso terapéutico.

La reivindicación 2 (folio: 104) continúa presentando falta de claridad puesto que la preparación farmacéutica a la que se refiere se está caracterizando por un efecto terapéutico al paciente.

Las reivindicaciones 6 a 10 (folios 104 y 105) que se caracterizan por un uso terapéutico, pero no por sus características propias, es decir, por sus componentes".

Mi mandante dio respuesta a dicho requerimiento mediante el memorial de 30 de junio de 2007, presentando un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual la reivindicación 1 se encontraba caracterizada por sus principios activos, en este caso una neurotoxina pura del tipo A a la G o una mezcla de dos o más de éstas neurotoxinas puras, es decir que se encuentran libres de las proteínas complejizantes, junto con excipientes como lo son la sacarosa y la seroalbúmina.

De igual forma, quedaron completamente contestadas las objeciones en cuanto a antigua reivindicación 2, ya que la misma se canceló. En cuanto a las reivindicaciones 6 y 10 es importante decir que la preparación farmacéutica se encuentra bien caracterizada por sus componentes (ingredientes activos y excipientes). Finalmente, se desistió de la reivindicación 3.

La Superintendencia de Industria y Comercio en la resolución 23155 de 30 de agosto de 2006, señala que "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".

Al respecto, llamo la atención de esa Honorable Corte, toda vez que la Superintendencia de Industria y Comercio objetó nuevamente la solicitud por falta de claridad pero en la resolución que negaba el privilegio de patente, hecho que definitivamente es violatorio del debido proceso teniendo en cuenta que para este tipo de objeciones hay una etapa consagrada en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Dicha norma, en su segundo inciso señala que "Cuando la oficina competente estimara que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces conforme al párrafo precedente".

En este sentido, me permito decir a esa Honorable Corporación que contrario a lo manifestado por la Superintendencia de Industria y Comercio, la preparación como se definió en la reivindicación 1 es totalmente clara para una persona medianamente versada en la técnica y el hecho de caracterizarla adicionalmente porque no contiene proteínas complejizantes, no se constituía en un hecho contundente para negar la claridad de la invención, toda vez que si no hay otra manera positiva para caracterizar la presencia de dichas proteínas complejizantes tal como en este caso, resulta aceptable expresarlo de manera negativa. Es decir, en este caso la importancia de la no presencia de proteínas complejizantes era el hecho relevante y no habría una manera distinta de caracterizar su no presencia dentro de las preparaciones de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior, es absolutamente claro que la Superintendencia de Industria y Comercio ha debido sacar otro examen de fondo informándole al solicitante dicha objeción para que mi mandante pudiera contestar a la misma, pero en una resolución que da término al trámite administrativo con la cual no puede presentarse algún tipo de medicación. En consecuencia, esta norma resulta violada por la falta

de aplicación del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

6.2. Violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

Los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones establecen cuáles son los requisitos de patentabilidad y qué se entiende por nivel inventivo, tanto desde el punto de vista de su contenido como de su evaluación.

De igual forma, en el punto 6.1. quedó suficientemente demostrado cómo el análisis del requisito de nivel inventivo está sujeto a una serie de reglas técnicas, que si bien no son de consagración legal, su aplicación se traduce en una motivación adecuada, suficiente y seria.

También quedó claro que en el presente caso la motivación de las resoluciones acusadas que negaron el privilegio de patente de mi mandante no fue técnicamente suficiente, adecuada y seria al no aplicarse las reglas técnicas reconocidas internacionalmente para la valoración del nivel inventivo.

Igualmente, como consecuencia de la no aplicación de dichas reglas técnicas y de la insuficiente, inadecuada y poco seria motivación de los actos administrativos acusados, se negó el privilegio de patente para una invención que cumple a cabalidad con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicación industrial, violándose de manera flagrante las disposiciones de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486, **por la aplicación indebida de los mismos**, al considerar como obvio un invento que ciertamente tiene la suficiente altura inventiva. La Superintendencia de Industria y Comercio incurrió en un error de hecho acerca de la existencia o apreciación de las circunstancias que, según las normas violadas por la Superintendencia de Industria y Comercio, determinan la producción del acto. Veamos entonces los aspectos técnicos de esta invención.

A fin de facilitar la comprensión de los argumentos que serán expuestos, me permito presentarle a ese

Honorable Consejo una breve descripción acerca del porqué es deseable obtener preparaciones farmacéuticas que contengan una neurotoxina del tipo A, B, C, D, F y G o mezclas de por lo menos dos de ellas, en donde dichas neurotoxinas se encuentren libre de las proteínas complejizantes, así como también un resumen del objeto y las ventajas de la invención en estudio, que la hacen merecedora del privilegio de patente solicitado.

La aplicación terapéutica de las neurotoxinas botulínicas ha progresado especialmente en el campo de los trastornos del movimiento y en aplicaciones cosméticas. En la actualidad se encuentran dos preparados distintos (Botox y Dysport) que contienen complejo de toxinas de clostridium botulinum del tipo A para el tratamiento del blefarospasmo que es un espasmo de los párpados y además para tratar espasmos hemifaciales y espasmos rotatorios (torticollis spasmodicus).

Los trastornos anteriormente enunciados son distonias que se definen como trastornos del movimiento que son de tipo neurológico y que afectan la velocidad, soltura, calidad y facilidad de ejecución del movimiento.

A parte de las distonias, se conocen también movimientos anormales (discinesias) o movimientos excesivamente lentos (bradicinesia), anomalías en la ejecución de los movimientos (ataxia) e incluyen trastornos piramidales, trastornos cerebelosos, síndromes parkinsonianos, enfermedad de Huntington y otras alteraciones motoras. Para el tratamiento de las distonías se emplean neurotoxinas como las anteriormente mencionadas principalmente el complejo de toxinas de clostridium botulinum del tipo A que resultaba ser una herramienta terapéutica muy útil para una amplia variedad de estos trastornos.

Se había demostrado que los complejos de neurotoxina A como el Botox y Dysport eran eficaces y bien tolerados en diversos trastornos del movimiento.

El Botox que es un fármaco que actúa paralizando temporalmente los músculos y que comenzó a utilizarse en Estados Unidos en los años 60 como agente terapéutico para el tratamiento de

enfermedades relacionadas con desórdenes neurológicos caracterizados por una involuntaria contracción muscular. Mostró ser una sustancia segura con muy pocas contraindicaciones.

La frecuencia de los tratamientos con dicha sustancias varía de persona a persona y es de 4 a 6 meses. El paciente, una vez realizada la aplicación de **Botox**, puede continuar con su rutina habitual puesto que no se requiere ingreso en el centro médico. Cuando se usa el **Botox** en cantidades grandes, el cuerpo puede crear defensas naturales en contra de la bacteria y en este caso no produce ningún efecto. Esto ha hecho que algunos médicos piensen que con el tiempo el **Botox** se podría volver ineficaz.

Las indicaciones del Botox son amplias y sus aplicaciones son variadas. Entre ellas, se puede destacar el tratamiento de las arrugas faciales, el tratamiento de la hiperhidrosis, distonías focales (blefarospasmo, espasmo hemifacial), distonía cervical, distonía oromandibular, distonía laríngea o disfonía espasmódica y espasticidad, en especial, en la espasticidad presente en pacientes con parálisis cerebral.

La aplicación del **Botox** es en extremo delicada, hay que tener un conocimiento preciso de la anatomía humana, así como del manejo de las dosis y los instrumentos. Entre los efectos colaterales más reportados se encuentran la parálisis facial, la ptosis palpebral o caída del párpado y cefaleas luego de 12 a 24 horas de la aplicación.

Los complejos de toxina botulínica se componen de una mezcla de proteínas clostridiales, las cuales son hemaglutininas con pesos moleculares diferentes. Estas conforman un complejo el cual es estable en presencia de ácidos lo cual hace que sean tóxicas cuando se ingieren en alimentos. Contrario a lo que sucede con la neurotoxina pura, el complejo resiste el medio ambiente agresivo del tracto gastrointestinal y posibilita la resorción enteral de la neurotoxina que de esta manera alcanza las células de destino a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático y desencadena allí un bloqueo de la liberación de transmisores con lo cual se llega a la parálisis tanto de la musculatura

estriada como la lisa y por ende los pacientes intoxicados mueren por insuficiencia respiratoria provocada por la parálisis de los músculos relacionados con la respiración.

En la aplicación terapéutica según lo que se sabía en el estado de la técnica, el complejo que contiene la neurotoxina A se inyecta de forma directa en los músculos distónicos o espásticos, donde la neurotoxina se libera del complejo a un pH fisiológico y provoca la acción farmacológica deseada. Las cantidades son bajas, del orden de 1 a 25 nanogramos teniendo en cuenta la indicación y el tamaño del músculo, pero luego de inyecciones repetidas, muchos de los pacientes presentan anticuerpos específicos que neutralizan la neurotoxina. Es así que los pacientes con anticuerpos positivos no presentan más respuesta adecuada al tratamiento. Estos pacientes se les podrían aplicar entonces otros tipos de toxina, pero ninguno de ellos se encuentra en la actualidad autorizado para ser empleado de manera terapéutica.

Aún más, si el paciente prueba con todos los tipos de neurotoxina y forma anticuerpo contra cada uno de ellos, el tratamiento con neurotoxinas botulínicas ya no ofrece ningún tipo de ayuda pues los anticuerpos específicos contra cualquiera de las neurotoxinas entrarían a bloquear cualquier tipo de las mismas que se volviera a emplear en la terapia. En este sentido, lo único que enseña la técnica anterior, es esperar hasta que los títulos de anticuerpo para las neurotoxinas ya empleadas bajen en el organismo lo cual podría llevar años, esto por supuesto obstaculiza y retarda la participación efectiva y continua de las neurotoxinas para estas distonias.

Se sabía en la técnica anterior que la formación de anticuerpos específicos se veía estimulada por dos factores. En primer lugar, la neurotoxina fijada en el complejo es depositada en el tejido por un lapso de tiempo más prolongado activándose así las células inmunizantes que migran hacia el tejido formando anticuerpos. Durante el periodo de tiempo prolongado de depósito no se incrementa la absorción en las células ya que las mismas se encuentran intoxicadas y no pueden absorber la toxina. Adicionalmente, las proteínas contenidas en el complejo ayudan a

reforzar una respuesta inmune ya que como se dijo anteriormente las proteínas del complejo son hemagglutininas que poseen gran afinidad por los azúcares y por ende actúan de manera inmunoestimulante.

Estas necesidades y desventajas presentadas en las preparaciones de la técnica anterior, motivaron al solicitante de la presente invención a desarrollar preparaciones alternativas de neurotoxina botulínica del tipo A hasta la G que ayudan en las enfermedades y trastornos antes mencionados. La idea inventiva de la solicitud radica entonces en una sustancia activa apropiada para brindarle a los pacientes que ya habían desarrollado anticuerpos neutralizantes y que además sirven como alternativas a los dos preparados comerciales de complejos de toxina botulínica del tipo A (Botox® y Dysport®). El nuevo medicamento que consta de la preparación de esta invención logra estas ventajas gracias a que se encuentra libre de hemagglutininas y otras proteínas que de otra forma podrían estimular la producción de anticuerpos en el organismo.

En este sentido, el objeto de la invención en estudio es proporcionar una **nueva preparación farmacéutica de neurotoxinas botulínicas del tipo A, B, C, D, E, F y G pura o una mezcla de dos o más de ellas**, que se constituye como una novedosa e inventiva forma de preparación para aquellos pacientes en los cuales debido a la presencia de anticuerpos neutralizantes no se lograba un efecto benéfico con las preparaciones del arte anterior, estas preparaciones logradas mediante un proceso químico de separación proporciona una toxina botulínica sin proteínas complejizantes **para preparaciones con efectos técnicos inesperados y diferentes a las neurotoxinas botulínicas de la técnica anterior.**

La preparación farmacéutica de la invención en estudio resulta ser de gran interés en el campo técnico antes mencionado, toda vez que es útil para las mismas indicaciones conocidas para las preparaciones comercialmente disponibles, por ejemplo para las arrugas faciales, la hiperhidrosis, distonías focales (blefarospasmo, espasmo hemifacial), distonía cervical, distonía oromandibular, distonía laríngea o disfonía

espasmódica y espasticidad, en especial, en la espasticidad presente en pacientes con parálisis cerebral. Es así que dicha preparación constituye un agente activo de mucho interés para su participación en tratamientos de tales trastornos, gracias a que muestra propiedades mejoradas, pues reduce drásticamente la estimulación de producción de anticuerpos neutralizantes con lo cual se puede obtener un beneficio más efectivo y con posibilidades de ser repetida su aplicación sin tener que esperar lapsos de tiempo entre aplicaciones sucesivas.

En el estado de la técnica (documentos US 5846929 (D1) y Artículo 1 (D2)) se revela la purificación del tipo G de neurotoxina botulínica y el uso inyecciones de la neurotoxina del tipo F para pacientes que habían desarrollado inmunidad para el serotipo A. No obstante, tales documentos no enseñan o sugieren que se puedan llegar a un buen tratamiento con una mezcla de dos o más neurotoxinas puras del tipo A hasta la G para pacientes que ya hayan creado anticuerpos contra dichas toxinas.

De hecho, como se expone en la memoria descriptiva de esta invención, el problema de la técnica anterior era la utilización de otro tipo de neurotoxina cuando ya el organismo del paciente había creado anticuerpos neutralizantes para la neurotoxina previamente inyectada, con lo cual cada vez se veían más restringidos las posibilidades de eficacia en los resultados. Por el contrario, la presente solicitud enseña que al obtener las neurotoxinas puras es decir, sin los proteínas complejizantes y en las condiciones de las preparaciones de la invención, se puede obtener resultados benéficos en pacientes que ya tuvieran títulos altos de anticuerpos neutralizantes, sin importar cuál es la clase o serotipo de neurotoxina que se había aplicado antes, en otras palabras, las preparaciones de la solicitud en estudio, pueden ser proporcionadas indistintamente a pacientes con títulos altos para cualquiera de los serotipos de neurotoxina.

Es así que existía la necesidad de producir las neurotoxinas botulínicas del tipo A, B, C, D, E, F y G en forma pura para que participaran en mezclas de dos o más en formulaciones que se ajustaran

exactamente a los requisitos y especificaciones farmacéuticas y que además superaran el inconveniente de la resistencia a las aplicaciones continuas que presentaban las preparaciones convencionales de neurotoxina con proteínas complejizantes. Más aún, era deseable llegar a un preparación mediante la cual se pudiera presentar mezcla de dos o más neurotoxinas del tipo A, B, C, D, E, F y G puras de tal manera que fuera posible una acción rápida y eficaz en pacientes ya tratados con los complejos enseñados en la técnica anterior.

Las neurotoxinas botulínicas del tipo A, B, C, D, E, F y G disponibles hasta antes de la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual reivindica prioridad la invención en estudio, se presentaban como una mezcla de la neurotoxina y las proteínas complejizantes como las hemaglutininas, con las cuales se presentaba una estimulación del sistema inmunológico y se creaban por tanto anticuerpos que luego hacían ineficaz el tratamiento con la neurotoxina específica empleada.

Dicha presentación de las neurotoxinas botulínicas del tipo A, B, F y G no las hacían adecuadas para ciertas aplicaciones prácticas, toda vez que se sabía que en el estado del arte las neurotoxinas botulínicas poseían características inadecuadas en cuanto a su eficacia debido a la estimulación de anticuerpos que luego afectaban su aplicación en dosis sucesivas.

La invención en estudio suple todos estos requerimientos al lograr la obtención de la novedosa e inventiva preparación de mezclas de dos o más **neurotoxinas botulínicas del tipo A, B, C, D, E, F y G en forma pura**, la cual no había sido posible de obtener hasta la fecha de conocimiento de la presente invención.

En este sentido, respetuosamente me dirijo a esa Honorable Corporación con el fin de establecer que antes de la fecha de prioridad de la invención, no se había hecho ninguna sugerencia de la preparación que contuviera dos o más neurotoxinas botulínicas del tipo A, B, C, D, E, F y G en su forma pura, de hecho, ninguno de los documentos citados enseña o revela una preparación de este estilo ni sugiere que

se contemplara la posibilidad de la aplicación en personas con títulos altos de anticuerpos neutralizantes debido a la utilización previa de neurotoxinas botulínicas.

En este orden de ideas, me permito señalar que el solicitante a través de una ardua labor de investigación y de trabajo en el laboratorio, logró obtener las neurotoxinas botulínicas del tipo A, B, C, D, E, F y G en forma pura descrita y una preparación que contiene al menos dos tipos de dichas neurotoxinas la cual posee ventajas técnicas satisfactorias frente a las preparaciones conocidas antes en la técnica, dado que se pueden obtener composiciones mejoradas que contienen estas sustancias en forma pura con características mucho más favorables en especial para personas con anticuerpos desarrollados contra las preparaciones de neurotoxina con proteínas complejizantes.

De conformidad con lo antes expuesto, es totalmente claro que el objeto de la invención en estudio sí cumple con los requisitos de patentabilidad expuestos en la Decisión 486 en especial con el requisito de nivel inventivo, toda vez que la preparación farmacéutica de por lo menos dos de las neurotoxinas botulínicas del tipo A, B, C, D, E, F y G pura absolutamente novedosa, posee nivel inventivo y tiene aplicación industrial, ya que ni el producto ni las características como el hecho de estar en forma pura y poder estar en una mezcla de dos o más neurotoxinas, habían sido descritas anteriormente en el estado de la técnica y por lo tanto no existe ningún documento o referencia que pudiera permitirle a una persona versada en la materia llegar **de manera obvia o evidente** a tal preparación farmacéutica.

En el concepto técnico No. 1447 la Superintendencia de Industria y Comercio, expuso que la presente invención además de la claridad carecía de novedad y nivel inventivo sobre los dos documentos antes mencionados. En cuanto a la novedad, en dicho concepto técnico la Superintendencia de Industria y Comercio dijo que: "Estos documentos revelan preparaciones farmacéuticas de neurotoxina botulínica-en uno se menciona tipo F y en el otro documento, tipo A- y se contempla la posibilidad de que dicha neurotoxina esté libre de proteínas complejizantes, tal como se reivindica en la

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

172

RADICACIÓN: 0-42309

EDICTO No. 1058

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 36108** de **27-DIC-2006**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 23155 de 30 de agosto del 2006 por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución 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, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los **27 DIC. 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **16-ENE-2007** Este edicto se desfija hoy **29-ENE-2007** a las 4:30 p.m. _____
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. **1058**