

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-256647- -00012-0000

Fecha: 2015-09-10 16:25:57 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 11

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 412

Re: PI.-MEDY-TOX INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
para "PREPARACION LIOFILIZADA DE TOXINA BOTULINICA".-Clase A61K
35/74.-Expediente número 13-256.647.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **MEDY-TOX INC**, organizada y existente de conformidad con las leyes de La República de Corea y domiciliada en Chungchongbuk-do, República de Corea, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **39026**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 30 de Julio de 2015, y notificada por fijación en lista del 4 de Agosto de 2015 en relación con la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que mi mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **39026** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró el alcance e importancia de la Preparación Liofilizada de Toxina Botulínica que es objeto de la invención allí reclamada en su verdadera dimensión.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en mi memorial de Junio 10 de 2015 (en respuesta al Oficio No. **2596**), en la Resolución impugnada ese Despacho expone objeciones frente al Nivel Inventivo de la invención, afirmando categóricamente lo siguiente:

"(...) En consecuencia la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el polisorbato 20 de la formulación del documento D2 en la composición farmacéutica liofilizada de toxina botulínica divulgada en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia. (...)"

En vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, sino que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al mencionado Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

1. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, me permito manifestar que el solicitante, al amparo de lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, ha modificado la solicitud presentando un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al actualmente presentado.

En conexión con las modificaciones realizadas, me permito resaltar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que encuentran pleno sustento en la descripción de la solicitud y en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal como se expondrá a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1.** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en este sentido ahora:
 - La Preparación farmacéutica liofilizada comprende:
 - a) Toxina botulínica
 - b) Un estabilizador
 - Dicho estabilizador comprende polisorbato 20, metionina, y uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste de azúcar, azúcar de alcohol, y un compuesto iónico.
 - La metionina dentro de la preparación farmacéutica liofilizada está presente en una cantidad de 0.01 a 10 mg por 100 unidades de toxina botulínica.
 - El polisorbato 20 está presente en una cantidad de 0.01 a 2 mg por 100 unidades de toxina botulínica.
 - El azúcar está presente en una cantidad de 0.1 a 50 mg por 100 unidades de toxina botulínica.

- El azúcar de alcohol está presente en una cantidad de 0.1 a 50 mg por 100 unidades de toxina botulínica.
 - El compuesto iónico está presente en una cantidad de 0.1 a 10 mg por 100 unidades de toxina botulínica.
 - Se especifica que la preparación farmacéutica liofilizada está libre de un estabilizador de proteínas de origen animal.
- **Nuevas Reivindicaciones 2 a 6.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 2 a 6 actualmente presentadas.

Es así como, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **6 reivindicaciones** las cuales enfocan la reclamación en las realizaciones preferidas de la invención.

En vista de estos hechos, y a la luz de la facultad que la Decisión Andina 486 otorga al solicitante mediante las disposiciones que establece el Artículo 34 de la misma:

"Artículo 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material." (Énfasis añadido)

Resulta claro que la presentación del mencionado capítulo reivindicatorio modificado, está amparada bajo la legislación Andina, y por lo tanto muy comedidamente solicito a ese Despacho tenerlo en consideración en su análisis del presente Recurso.

2. **CONCESIÓN DE LA PATENTE EN OTROS PAÍSES.**

Aparte de todo lo mencionado hasta el momento, atentamente me permito señalar ante ese Despacho que la Oficina marcas y patentes de Estados Unidos ha reconocido los méritos de patentabilidad de la materia técnica en cuestión, y como consecuencia de ello ha otorgado la patente US 8,920,795 (*El anexo III del presente recurso corresponde a una copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de dicha patente*).

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión corresponde a materia que ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la Oficina de marcas y patentes de Estados Unidos, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

3. **PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA.**

Con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas asociadas a la materia revelada en la solicitud de patente negada.

La presente solicitud reclama de manera específica y exclusiva una preparación liofilizada de toxina botulínica sin la necesidad de emplear un estabilizador de proteína derivado de animales. La preparación liofilizada de la toxina botulínica de acuerdo con la presente invención puede mantener una actividad de la toxina botulínica y además está comprendida por un estabilizador que comprende polisorbato 20, metionina y uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste de azúcar, azúcar de alcohol, y un compuesto iónico, en donde la metionina está presente en una cantidad de 0.01 a 10 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el polisorbato 20 está presente en una cantidad de 0.01 a 2 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el azúcar está presente en una cantidad de 0.1 a 50 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el azúcar de alcohol está presente en una cantidad de 0.1 a 50 mg por 100 unidades de toxina botulínica, y el compuesto iónico está presente en una cantidad de 0.1 a 10 mg por 100 unidades de toxina botulínica y en donde la preparación está libre de un estabilizador de proteínas de origen animal.

Asimismo, las demás reivindicaciones dentro del capítulo reivindicatorio mencionan características técnicas esenciales de la invención, las cuales permiten definir y caracterizar claramente el objeto de la presente solicitud. En este sentido, es oportuno aclarar que las reivindicaciones dependientes permiten diferenciar la invención del estado del arte además de proporcionar claridad para que la persona normalmente versada en la materia pueda desarrollar y reproducir la invención.

Por consiguiente, la presente invención se enfoca en proporcionar preparaciones liofilizadas de toxina botulínica. Particularmente, dichas preparaciones se caracterizan **por comprender una toxina botulínica y un estabilizador específicamente, en donde la preparación liofilizada está libre de un estabilizador de proteínas de origen animal.**

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito mencionar que el propósito de utilizar este tipo de estabilizadores es debido a que recientemente, se han utilizado la albúmina y la gelatina como un estabilizador para la toxina botulínica, en donde la pérdida de componentes activos de proteína puede ser disminuida mediante la reducción de la desnaturalización de la proteína ocasionada debido a la adhesión o dilución de la proteína cuando se inyecta la albúmina dentro de un recipiente. Por otro lado, la gelatina se obtiene mediante la hidrólisis del colágeno y algunas veces puede ser utilizada en lugar de la albúmina. Sin embargo, dado que la albúmina y la gelatina son proteínas derivadas de animales, existe un peligro de patógenos derivados de la sangre o de infección latente.

Por lo tanto, me permito resaltar que la presente invención demuestra, de manera sorprendente, que, la preparación farmacéutica liofilizada de toxina botulínica no necesita de un un estabilizador derivado de los animales, ya que el implementado en la presente aplicación no es de origen animal y además no causa pérdida de actividad de la toxina botulínica.

Además de lo anterior, me permito manifestar que la preparación liofilizada de la toxina botulínica de acuerdo con la presente invención exhibe excelente estabilidad de almacenamiento de larga duración incluso bajo condiciones de temperatura elevada.

A la luz de las anteriores consideraciones, me permito concluir ante ese Despacho que la preparación liofilizada de toxina botulínica, constituye una novedosa invención. Asimismo, los elementos que hacen parte de esta preparación liofilizada de toxina botulínica junto con las características técnicas esenciales de la misma se evidencian a lo largo de la descripción de la solicitud.

4. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE AL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION DENEGADA.

Ahora, teniendo en cuenta las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio de la presente invención, me permito manifestar ante ese Despacho que la preparación Liofilizada de toxina botulínica de la solicitud de patente denegada presenta un inequívoco nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **US20100279953 (D1)** y **US2010291136 (D2)**.

En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador considera que una persona versada en la materia, incluiría el polisorbato 20 de la formulación del documento D2 en la composición farmacéutica liofilizada de toxina botulínica divulgada en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Frente a tal consideración, **me permito sostener que las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solas o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia la misma preparación liofilizada de toxina botulínica con cada una de sus características esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.**

Con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que la anterior afirmación es completamente correcta, a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

4.1. La Preparación farmacéutica Liofilizada de la presente invención se caracteriza por ser totalmente novedosa e inventiva en comparación con las enseñanzas del estado del arte.

De conformidad con lo señalado por el señor Examinador en la Resolución Número **39026**, el documento D1 divulga una composición farmacéutica que comprende una toxina clostridial tal como una toxina botulínica, donde la toxina clostridial presente en la composición farmacéutica es estabilizada por un excipiente no proteico tal como polivinilpirrolidona, disacáridos, trisacáridos, polisacáridos, un alcohol, un metal, un aminoácido, un surfactante y/o un polietilenglicol (Pág. 1, Resumen, documento D1).

Por otra parte, el documento D2 divulga una composición farmacéutica líquida de una toxina botulínica la cual tiene estabilidad mejorada, la composición comprende toxina botulínica polisorbato 20, metionina y opcionalmente isoleucina. El empleo de la combinación de polisorbato 20 y metionina con opcionalmente isoleucina en lugar de proteína albumina de origen animal o gelatina como estabilizantes, elimina el riesgo de contaminación con patógenos derivados del suero o microorganismos y permite una administración segura. (Pág. 1, Resumen, documento D2).

Así entonces, me permito resaltar que con base en el capítulo reivindicatorio modificado, **la materia que se pretende proteger en la nueva reivindicación 1 presenta características específicas y se refiere únicamente a una preparación farmacéutica liofilizada que comprende toxina botulínica y un estabilizador, donde el estabilizador comprende polisorbato 20, metionina y uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste de azúcar, azúcar de alcohol, y un compuesto iónico.**

Similarmente, las reivindicaciones 2 a 6, al ser dependientes de la reivindicación 1, caracterizan de manera completa y concisa dicha preparación farmacéutica liofilizada, **con la característica esencial de que dicha preparación farmacéutica liofilizada está compuesta de elementos específicos y en donde la preparación está libre de un estabilizador de proteínas de origen animal.**

Ahora bien, tal y como describe el señor Examinador en su Resolución No. **39026**, la diferencia entre la presente invención definida en la reivindicación 1 y la materia divulgada en el documento D1 consiste en que el polisorbato empleado es polisorbato 20.

Así entonces, me permito llamar la atención a ese Despacho, en el hecho que existe más de una diferencia entre la reivindicación 1 de la presente invención y las enseñanzas del documento D1. Teniendo en cuenta esto, amablemente me permito manifestar que el documento D1 enseña el uso de estabilizadores primarios que no son aminoácidos como el polivinilpirrolidona, disacáridos como la lactosa o polietilenglicol, y solamente menciona aminoácidos como potenciales **estabilizadores secundarios**.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que el documento D1 hace mención que si un aminoácido es usado como estabilizador, únicamente sería utilizado como un estabilizador secundario para ser combinado con un estabilizador primario. Además de esto, me permito mencionar que la glicina es el único aminoácido utilizado en los ejemplos establecidos por el documento D1, donde la glicina se caracteriza por ser un estabilizador poco efectivo a menos que se encuentre combinado con uno de los "estabilizadores primarios" de la lista que proporciona dicho documento D1.

Adicionalmente a lo anterior, me permito manifestar que el documento D1 solo describe la metionina como un **excipiente no proteico** más no como un estabilizador.

Por otro lado, me permito manifestar que el documento D2 de ninguna manera debe ser considerado como el estado del arte más cercano ya que dicho documento se limita únicamente a **formulaciones líquidas** y por ende si una persona normalmente versada en la materia buscara producir formulaciones liofilizadas/sólidas para incrementar la estabilidad de mantenimiento no consideraría las enseñanzas del documento D2, el cual no es aplicable a formulaciones liofilizadas/sólidas.

Además de lo anterior, me permito manifestar que la preparación liofilizada de la toxina botulínica de acuerdo con la presente invención puede mantener una actividad de la toxina botulínica, y además exhibir excelente estabilidad de almacenamiento de larga duración incluso bajo condiciones de temperatura elevada, las cuales pueden aparecer cuando la toxina botulínica es almacenada, entregada, y procesada.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que la preparación liofilizada de la presente aplicación tiene un efecto sorprendente, el cual se demuestra, por ejemplo, en los datos de la Tabla 1 de la memoria descriptiva de la presente invención, en particular, el uso de metionina (en oposición a otros aminoácidos tales como arginina o histidina), quien en combinación con polisorbato conduce a un aumento en la estabilidad de la composición de la toxina botulínica, tal como se refleja en el aumento de la mortalidad a los ratones de 0% a 100% después de almacenar durante 30 días.

Además de lo anterior, me permito resaltar que la Tabla 6 de la presente invención, evidencia claramente que cuando se utiliza la combinación de la toxina botulínica con metionina específicamente se mantiene el efecto de estabilización durante aproximadamente 6 meses, lo que hace verdaderamente estable a la preparación liofilizada de toxina botulínica, siendo este un efecto realmente importante de la presente invención.

Teniendo cuenta los anteriores argumentos que resaltan características esenciales de la presente invención, me permito manifestar que una persona versada en la materia al leer el documento D1 se sentiría motivada en utilizar estabilizadores no proteicos tales como polivinilpirrolidona (PVP), un disacárido (tal como lactosa) y/o un polietilenglicol (Experimentos y conclusiones del Ejemplo 2, documento D1), en donde específicamente se concluye en uno de los experimentos mencionados por el documento D1 que PVP y un disacárido puede proporcionar una estabilidad mejorada cuando se usan juntos, y que muchos estabilizadores no proteicos funcionan como estabilizadores más eficientes cuando se combinan con PVP o con un disacárido (Ejemplo 2, página 14, párrafos 0165 y 0167, documento D1), así entonces dicho documento no desvirtúa de ninguna manera el nivel inventivo de la presente invención.

Por otro lado, me permito resaltar que el documento citado D2 no corresponde a un documento relevante de la técnica anterior porque una persona experta, no estaría motivada a considerar una referencia dirigida a una composición líquida, ya que cualquier enseñanza de D2 no se aplicaría a la formulación de la composición liofilizada actualmente reivindicada.

Adicional a lo anterior, me permito señalar que la nueva reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes complementan adecuadamente lo mencionado en la nueva reivindicación 1 porque contienen características y condiciones específicas que resaltan las diferencias de la preparación liofilizada de toxina botulínica en la presente aplicación.

En vista de todo lo anterior, me permito reiterar que es claro que **ninguna preparación liofilizada de toxina botulínica fue sugerida o dada a entender por ninguno de los dos documentos del arte previo.**

Es así como **me permito manifestar que una persona versada en la materia no se vería motivada a utilizar** formulaciones líquidas del documento D2 con las enseñanzas del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 que se centra en una formulación liofilizada de toxina botulínica caracterizada por tener mejor estabilidad de almacenamiento, además de comprender un estabilizador, donde el estabilizador comprende polisorbato 20, metionina y uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste de azúcar, azúcar de alcohol, y un compuesto iónico.

A la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de la las enseñanzas de los documentos D1 y D2, preparaciones liofilizadas de toxina botulínica, objeto de la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que se obtendría la misma preparación farmacéutica liofilizada, es claro que los documentos de la anterioridad no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, especialmente como es ahora reclamada dentro del capítulo reivindicatorio modificado, no solamente es clara y se encuentra sustentada en la descripción, sino que además presenta nivel inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **39026** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

Es así como, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que la Preparación liofilizada de toxina botulínica en estudio, de ninguna manera es anticipada por las enseñanzas de dichos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

Como consecuencia de lo anterior, me permito resaltar que dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene el Artículo 18 de dicha Decisión.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y de los argumentos presentados y revocar la Resolución Número **39026**, para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado junto con mi memorial de respuesta al Oficio No. 21159 radicado ante ese Despacho el 17 de Diciembre de 2013.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

- (i) Recibo número **15-0098146**, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia de las páginas **18** y **19** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, discutido en el presente memorial, el cual consta de **6** reivindicaciones; y
- (iii) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente US 8,920,795 concedida por la Oficina marcas y patentes de Estados Unidos.

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

[Reivindicación 1]

Una preparación farmacéutica liofilizada que comprende:

toxina botulínica y un estabilizador, donde el estabilizador comprende

polisorbato 20, metionina y uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste de azúcar, azúcar de alcohol, y un compuesto iónico;

en donde la metionina está presente en una cantidad de 0.01 a 10 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el polisorbato 20 está presente en una cantidad de 0.01 a 2 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el azúcar está presente en una cantidad de 0.1 a 50 mg por 100 unidades de toxina botulínica, el azúcar de alcohol está presente en una cantidad de 0.1 a 50 mg por 100 unidades de toxina botulínica, y el compuesto iónico está presente en una cantidad de 0.1 a 10 mg por 100 unidades de toxina botulínica;

y en donde la preparación está libre de un estabilizador de proteínas de origen animal.

[Reivindicación 2]

La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la toxina botulínica es seleccionada del grupo que consiste de los Serotipos Botulínicos A, B, C, D, E, F, y G.

[Reivindicación 3]

La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la toxina botulínica es una forma compleja con una proteína complejante.

[Reivindicación 4]

La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el azúcar es uno o más seleccionado del grupo que consiste de trehalosa, sacarosa, maltosa, fructosa, rafinosa, lactosa, y glucosa.

[Reivindicación 5]

La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el azúcar de alcohol es uno o más seleccionado del grupo que consiste de ciclodextrina, manitol, sorbitol, glicerol, xilitol, e inositol.

[Reivindicación 6]

La preparación farmacéutica liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto iónico es uno o más seleccionado del grupo que consiste de cloruro de sodio, fosfato de sodio, fosfato de amonio, sulfato de magnesio, acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, propionato de sodio, y fosfato de potasio.



US008920795B2

(12) **United States Patent**
Jung et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,920,795 B2**
(45) **Date of Patent:** **Dec. 30, 2014**

(54) **LYOPHILIZED PREPARATION OF BOTULINUM TOXIN**

(75) Inventors: **Hyun Ho Jung**, Seoul (KR); **Gi Hyeok Yang**, Cheonan-si (KR); **Chang Hoon Rhee**, Seoul (KR); **Hack Woo Kim**, Chungchongbuk-do (KR); **Sung Bum Kim**, Gangwon-do (KR); **Seung Hwan Back**, Chungchongbuk-do (KR)

(73) Assignee: **Medy-Tox Inc.** (KR)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **14/008,326**

(22) PCT Filed: **Mar. 30, 2012**

(86) PCT No.: **PCT/KR2012/002418**

§ 371 (c)(1).

(2), (4) Date: **Dec. 10, 2013**

(87) PCT Pub. No.: **WO2012/134240**

PCT Pub. Date: **Oct. 4, 2012**

(65) **Prior Publication Data**

US 2014/0086900 A1 Mar. 27, 2014

(30) **Foreign Application Priority Data**

Mar. 31, 2011 (KR) 10-2011-0029577
Mar. 30, 2012 (KR) 10-2012-0033374

(51) **Int. Cl.**

A61K 38/46 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**

CPC . **A61K 9/19** (2013.01); **A61K 47/26** (2013.01);
A61K 47/02 (2013.01); **A61K 38/4893**
(2013.01); **A61K 47/183** (2013.01); **A61K**
47/00 (2013.01); **A61K 47/22** (2013.01)

USPC **424/94.67**; **424/94.6**

(58) **Field of Classification Search**

USPC **424/94.67**, **94.6**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,756,468 A * 5/1998 Johnson et al. 424/780
7,829,525 B2 11/2010 Frevort
8,323,622 B2 * 12/2012 Kwon et al. 424/9.6
8,323,666 B2 * 12/2012 Hunt 424/239.1
8,617,569 B2 * 12/2013 Binder 424/239.1

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

KR 1020060028475 A 3/2006
KR 1020080052510 A 6/2008
KR 1020090005963 A 1/2009
WO WO 2007/041664 4/2007
WO 2009/008595 1/2009

OTHER PUBLICATIONS

International Search Report for WO2012/134240 A3 Oct. 23, 2012.

* cited by examiner

Primary Examiner — Karen Chochrane Carlson

Assistant Examiner — Natalie Moss

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Ted A. Chan

(57) **ABSTRACT**

There are provided a lyophilized preparation of botulinum toxin without a protein stabilizer derived from animals. The lyophilized preparation of botulinum toxin according to the present invention can maintain an activity of botulinum toxin, and also exhibit excellent long-term storage stability even under conditions of high temperature, which may occur when botulinum toxin is stored, delivered, and processed.

14 Claims, No Drawings

7

As shown in Table 4, it could be confirmed that when the lyophilized preparation including only methionine and polysorbate as a stabilizer was used, the stabilization effect of botulinum toxin was not maintained, but when at least one of sugar, sugar alcohol, and an ionic compound was further added in addition to methionine and polysorbate, the stabilization effect was maintained.

Next, a proper content and a type of sugar, sugar alcohol, or an ionic compound which is further added to the combination of methionine and polysorbate were tested. At this time, 100 units of botulinum toxin, 2 mg of methionine, and 0.2 mg of polysorbate 20 were used.

TABLE 5

Composition of lyophilized preparation			Mortality after storing for
Additional stabilizer	Content		30 days (%)
Botulinum toxin + Methionine + Polysorbate 20	Sucrose	0.3 mg	100
		2.0 mg	100
		4.0 mg	100
	Trehalose	50 mg	100
		0.3 mg	100
	Sorbitol	2.0 mg	100
		40 mg	100

8

As shown in Table 5, it could be confirmed that when 0.1 to 50 mg of sucrose and 0.1 to 10 mg of sodium chloride were added to the combination of methionine and polysorbate, the stabilization effect was maintained. When the content of the additional stabilizer was the above range or less, there was no stabilization effect, while when the content of the additional stabilizer was the above range or more, the stable type as the lyophilized preparation was not obtained.

Next, the long-time stability test of the lyophilized preparation at a high temperature was performed by using titrimetry. At this time, when the combination of botulinum toxin+ methionine+polysorbate 20+sodium phosphate+sucrose was used as the lyophilized preparation, 100 units of botulinum toxin, 0.8 mg of methionine, 0.02 mg of polysorbate 20, sodium phosphate (0.05 mg of sodium hydrogen phosphate, anhydrous+0.101 mg of sodium dihydrogen phosphate dehydrate), and 4 mg of sucrose were used. When the combination of botulinum toxin+methionine+polysorbate 20+sodium chloride+sucrose was used as the lyophilized preparation, 100 units of botulinum toxin, 0.2 mg of methionine, 0.02 mg of polysorbate 20, 2 mg of sodium chloride, and 4 mg of sucrose were used. When the lyophilized preparation including human serum albumin was used as a control group, 0.5 mg of human serum albumin and 0.9 mg of sodium chloride were used.

TABLE 6

Composition of lyophilized preparation	Titer (units)					
	0 week titer	2 weeks titer	4 weeks titer	8 weeks titer	12 weeks titer	24 weeks titer
Botulinum toxin + Human serum albumin + Sodium chloride	—	0	0	—	—	—
Botulinum toxin + Methionine + Polysorbate 20 + Sodium phosphate (Sodium chloride) + Sucrose	109 (120)	100 (95)	80 (95)	100 (120)	95	103

TABLE 5-continued

Composition of lyophilized preparation			Mortality after storing for
Additional stabilizer	Content		30 days (%)
	Mannitol	40 mg	100
		0.06 mg	0
	Sodium chloride	0.1 mg	100
		0.3 mg	100
		0.6 mg	100
		0.9 mg	100
		1.2 mg	100
		10 mg	100
		0.05 mg	100
	Sodium phosphate	sodium hydrogen phosphate, anhydrous	0.101 mg
		sodium dihydrogen phosphate dihydrate	

As shown in Table 6, it could be confirmed that when the combination of botulinum toxin, methionine, polysorbate, sodium phosphate or sodium chloride, and sucrose was used as the lyophilized preparation, the stabilization effect was maintained for about 6 months.

While the invention has been shown and described with reference to certain exemplary embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the spirit and scope of the invention as defined by the appended claims.

- What is claimed is:
1. A pharmaceutical lyophilized preparation comprising: botulinum toxin, polysorbate, and methionine; and one or more components selected from the group consisting of sugar, sugar alcohol, and an ionic compound, and wherein the preparation is free of albumin.
 2. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the botulinum toxin is selected from the group consisting of Botulinum Serotypes A, B, C, D, E, F, and G.
 3. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the botulinum toxin is a form without a complexing protein or a complex form with a complexing protein.

9

- 4. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the polysorbate is any one of polysorbates 20, 40, 60, 80, and 100.
- 5. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the polysorbate is included in an amount of 0.01 to 2 mg with respect to 100 units of the botulinum toxin.
- 6. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the methionine is included in an amount of 0.01 to 10 mg with respect to 100 units of the botulinum toxin.
- 7. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the sugar is one or more selected from the group consisting of trehalose, sucrose, maltose, fructose, raffinose, lactose, and glucose.
- 8. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the sugar is included in an amount of 0.1 to 50 mg with respect to 100 units of the botulinum toxin.
- 9. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the sugar alcohol is one or more selected from the group consisting of cyclodextrin, mannitol, sorbitol, glycerol, xylitol, and inositol.
- 10. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the sugar alcohol is included in an amount of 0.1 to 50 mg with respect to 100 units of the botulinum toxin.

10

- 11. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the ionic compound is one or more selected from the group consisting of sodium chloride, sodium phosphate, ammonium phosphate, magnesium sulfate, sodium acetate, sodium lactate, sodium succinate, sodium propionate, and potassium phosphate.
- 12. The pharmaceutical lyophilized preparation of claim 1, wherein the ionic compound is included in an amount of 0.1 to 10 mg with respect to 100 units of the botulinum toxin.
- 13. A pharmaceutical lyophilized preparation comprising: botulinum toxin, polysorbate, and methionine; and one or more components selected from the group consisting of sugar, sugar alcohol, and an ionic compound, wherein the sugar alcohol is one or more selected from the group consisting of cyclodextrin, mannitol, sorbitol, glycerol, xylitol, and inositol.
- 14. A pharmaceutical lyophilized preparation comprising: botulinum toxin, polysorbate, and methionine; and one or more components selected from the group consisting of sugar, sugar alcohol, and an ionic compound, wherein the sugar alcohol is included in an amount of 0.1 to 50 mg with respect to 100 units of the botulinum toxin.

* * * * *

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0098146

Bogotá D.C., Septiembre 08 de 2015 - 10:19:36

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	715481141	08/09/2015	4.282.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-256647- -00012-0000

Fecha: 2015-09-10 16:25:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios. 11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 8 de 2015 - 10:19:40