

Respuesta a Requerimientos

1 Datos del Solicitante

Nombre:	RAPTOR PHARMACEUTICALS INC.	Dirección Electrónica:	rubiolawradicacion@gmail.com
Dirección:	7 Hamilton Landing, Suite 100, Novato, California 94949, Estados Unidos de America	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - NOVATO
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número: 1041645-			

2 Dato de la Creación

Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
FORMULACIÓN EN PERLAS DE CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA	000000		16000553	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II

3 Texto de la Comunicación

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO No.1691 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 23 DE FEBRERO DE 2016

4	Anexos
☒ Anexos	

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica, que comprende una pluralidad de perlas de cisteamina, donde las perlas comprenden una partícula central que comprende cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea el núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas en un rango de 0,7 mm a 2,8 mm.

2. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una pluralidad de perlas de cisteamina, en donde las perlas comprenden una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea el núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de espesores de membrana entérica y opcionalmente la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los tamaños de partículas de las perlas están en un rango de 0,7 mm a 2,5 mm o 0,7 mm a 2,8 mm o 0,8 mm a 1,7 mm.

4. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza porque el 80% en peso de las perlas tiene un tamaño de partículas en un rango de 850 μm a 1180 μm .

5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde 5% o menos de las perlas en peso se retienen en un tamiz de malla N.º 12 (1,68 mm) y 10% o menos en peso de pase por un tamiz de malla N.º 20 (0,84 mm).

6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por menos del 5% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1400 μm .

7. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por menos del 30% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1180 μm .

8. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por menos del 70% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1000 μm .

9. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por menos del 20% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 850 μm .

10. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por al menos el 15% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1180 μm .

11. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por al menos el 50% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1000 μm .

12. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por al menos el 10% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 850 μm .

13. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por un tamaño de partícula media en un rango de 850 μm a 1180 μm .

14. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de espesores de membrana entérica, expresada en términos de aumento de peso del material de membrana entérica, está en un rango de 2% a 14% en base al peso de las perlas recubiertas.

15. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el excipiente de partícula central en perla comprende un relleno y un aglutinante.

16. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cisteamina (como la base libre) está presente en la partícula central en perla en una cantidad de el 10% en peso o al menos el 15% en peso o al menos el 20% en peso, y hasta un 90% de peso.

17. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cisteamina como la sal de bitartrato está presente en la partícula central en perla en una cantidad de al menos el 50% en peso o más que el 50% en peso o al menos el 55% en peso entre 60% en peso o 65% en peso o 70% en peso o 75% en peso o 80% en peso, y hasta un 90% de peso.

18. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cisteamina o su sal farmacéuticamente aceptable es bitartrato de cisteamina.

19. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la membrana entérica está presente en una cantidad en un rango de 20% a 40% o 25% a 35% de aumento de peso o en un rango de 25% a 31% de aumento de peso, en base al peso de las partículas centrales en perla.

20. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el 5% o menos de las partículas centrales en perla en peso se retienen en un tamiz de malla N.º 12 (1,68 mm) y 10% o menos en peso de pase por un tamiz de

mall N.º 20 (0,84 mm).

21. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la perla entérica recubierta que comprende una cantidad eficaz de la membrana entérica provee resistencia al ácido de modo tal que no más del 10% de la cisteamina en las perlas se disuelva después de un período de dos horas en una solución 0,1 N de HCl.

22. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer una disolución de modo tal que el 80% de la cisteamina o su sal farmacéuticamente aceptable se libere en un lapso de 20 minutos en una solución tamponada un pH 6,8.

23. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que también comprende una cubierta de cápsula que encierra las perlas.

24. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer una T_{máx} media después de la dosificación oral de más de 75 minutos o de 110 minutos o de 2 horas o en un rango de 2,2 horas a 3,48 horas o de 2,22 horas a 3,34 horas o de 2,78 horas

25. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer una C_{máx} media después de la dosificación oral en un rango de 22,16 µmol/L a 34,63 µmol/L o de 22,16 µmol/L a 33,24 µmol/L o de 22,7 µmol/L, normalizada en una dosis de 450 mg.

26. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer una AUC media (0-6 horas) después de la dosificación oral en un rango de 60,74 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a 94,91 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o 60,74 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a 91,12 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o 75,93 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, normalizado a una dosis de 450 mg.

27. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer una AUC media (0-12 horas) después de la dosificación oral en un rango de 79,41 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a 124,08 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o 79,41 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a 119,11 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o 99,26 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, normalizado a una dosis de 450 mg.

28. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer una forma de dosificación cuando se administra por vía oral en una cubierta de cápsula dura que es bioequivalente a las perlas administradas por vía oral sin una cubierta de cápsula.

29. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer la forma de dosificación cuando se administra por vía oral en una cubierta de cápsula dura que exhibe una $C_{\text{máx}}$ en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de $C_{\text{máx}}$ exhibida por las perlas administradas por vía oral sin una cubierta de cápsula.

30. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una

cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer la forma de dosificación cuando se administra por vía oral en una cubierta de cápsula dura que exhibe una AUC (0-12h) o AUC (0-inf) en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de aquella exhibida por las perlas administradas por vía oral sin una cubierta de cápsula.

31. Una forma de dosificación farmacéutica, que comprende una pluralidad de perlas de cisteamina, las perlas que comprenden una partícula central que comprende bitartrato de cisteamina y una membrana entérica que rodea el núcleo, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y una partícula de central para proveer parámetros farmacocinéticos medios después de la dosis oral, en ayunas de: $T_{m\acute{a}x}$ 194 ± 38 minutos, $C_{m\acute{a}x}$ $2,3 \pm 0,6$ mg/L, y/o AUC (0-inf_D) $0,84 \pm 0,19$ min*mg/L/mg o una $T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$ o AUC bioequivalentes en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal parámetro de referencia.

32. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dichas $T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$ y AUC se evalúan en seres humanos.

33. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después del almacenamiento a 25 °C y 40% de humedad relativa durante 12 meses o 18 meses o 24 meses o 30 meses, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

34. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después del

almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa durante 6 meses o 12 meses o 18 meses o 24 meses, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

35. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después del almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa durante 3 meses o 6 meses, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

36. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una cantidad efectiva y tipo de membrana entérica y el excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer menos del 8% en peso total de sustancias relacionadas (impurezas) en base a la cantidad de cisteamina, en las condiciones y tiempos de almacenamiento descritos, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

37. Una forma de dosificación farmacéutica, que comprende una pluralidad de perlas de cisteamina, las perlas que comprenden una partícula central que comprende bitartrato de cisteamina, un relleno (opcionalmente celulosa microcristalina), un aglutinante (opcionalmente hipromelosa) y una membrana entérica (opcionalmente Eudragit L30 D-55) que rodea al núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas en un rango de 0,7 mm a 2,5 mm; en donde la membrana entérica está presente en una cantidad en un rango de 20% a 40% en base al peso de las partículas centrales en perla; y en donde las perlas se disponen en una cubierta de cápsula.

38. Un método para la preparación de la forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que

comprende el recubrimiento de una partícula central que comprende cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente con un polímero entérico para formar la membrana entérica.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, que comprende la formación de la partícula central que comprende cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por granulación de una mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente y trituración y/o por extrusión y esferonización de una mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el excipiente comprende celulosa microcristalina.

41. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde la formación comprende extrusión y esferonización de una mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente.

42. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, en donde el contenido de humedad de la mezcla de granulación, antes de secar, está en un rango de 25% en peso a 35% en peso o de 28% en peso a 32% en peso o de al menos 28% en peso o de al menos 28,5% en peso.

43. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42, que también comprende la clasificación de las partículas centrales antes del recubrimiento entérico para retener partículas en un rango de tamaño predeterminado o tamaños en un rango de 0,7 mm a 2,8 mm o de 0,7 mm a 2,5 mm o de 0,8 mm a 1,7 mm.

44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, que también comprende la clasificación de las partículas centrales recubiertas entéricas para retener partículas en un rango de tamaño predeterminado o tamaños en un rango de 0,7 mm a 2,8 mm o de 0,7 mm a 2,5 mm o de 0,8 mm a 1,7 mm.

45. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 44, que también comprende encapsular las perlas recubiertas entéricas en una cubierta de cápsula.

46. Un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende perlas de cisteamina, que comprende la formación de una masa húmeda que comprende bitartrato de cisteamina y un excipiente, opcionalmente celulosa microcristalina, con un contenido de humedad en un rango de 20% en peso a 40% en peso, extrusión y esferonización de la masa húmeda que comprende bitartrato de cisteamina y excipiente para preparar partículas centrales, clasificación de las partículas centrales hasta un rango de tamaño de partícula objeto de opcionalmente 0,7 mm a 2,5 mm, recubrimiento de las partículas centrales clasificadas con un polímero entérico para formar perlas de cisteamina que comprende una partícula central y una membrana entérica y clasificación de las partículas en perla hasta un rango de tamaño de partícula objeto de opcionalmente 0,7 mm a 2,5 mm.

47. Una forma de dosificación y/o método de tratamiento tal como se describe sustancialmente en la presente.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Bogotá, D.C. Código 110221 Postal - Colombia
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com

Doctor

José Luis SALAZAR LOPEZ

Director Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF: Expediente No. **16-000553**
Patente de Invención: **“FORMULACION EN PERLAS DE
CISTEAMINA DE LIBERACION
RETARDADA”**
PCT: **PCT/US2014/042607**
Titular: **RAPTOR PHARMACEUTICALS INC.**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO No.1691 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 23 DE FEBRERO DE 2016.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **RAPTOR PHARMACEUTICALS INC.**, domiciliado en 7 Hamilton Landing, Suite 100, Novato, California 94949, Estados Unidos de America; debidamente reconocido por su Despacho, encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio 1691, notificado por fijación en lista de 23 de febrero de 2016, y cuya prorroga de termino fue radicado, dentro del término legal, ante esa entidad el 21 de abril de 2016, me permito:

Manifiestar:

I.- En el informe oficial relativo a la presente solicitud, se han emitido las objeciones que a continuación, me permito responder:

1. Excepción de Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

Teniendo en cuenta que de acuerdo al artículo 20 de D486 la reivindicación 38 se refiere a un método de tratamiento; se ha eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio que se anexa a esta respetuosa respuesta la reivindicación 38.

2. Reivindicaciones (Art 30 D486)

Teniendo en cuenta lo expuesto en la acción oficial y para dar cumplimiento al artículo 30 de la D486 y con el objeto de superar las objeciones contenidas en el examen de forma, y siguiendo el análisis realizado a *las reivindicaciones* presentadas junto con la solicitud inicial, se adjunta un nuevo pliego de reivindicaciones (1 ~ 47) debidamente modificado como se ha sugerido, todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud originalmente presentada base de la prioridad, su capítulo descriptivo y reivindicatorio, advirtiendo que el capítulo reivindicatorio

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 16-000553

Respuesta Acción Oficial No.1691 Art 38

Junio 22 de 2016

Pagina 2 de 2

modificado no incluye materia nueva que no haya sido incluida con la solicitud inicial.

Se han realizado las siguientes modificaciones a las nuevas reivindicaciones:

- Con respecto a las reivindicaciones 21 a 36, en el nuevo pliego de reivindicaciones se han realizado las modificaciones pertinentes señalando la cantidad y tipo de membrana entérica y el excipiente eficaz para proporcionar las características citadas en las reivindicaciones (por ejemplo, tiempo de liberación, AUC), en lugar de reivindicar cualquier producto que tenga las características citadas. Adicionalmente el solicitante considera que, sólo se necesitaría una experimentación rutinaria para establecerse en cantidades apropiadas y tipos de membrana entérica y excipientes para alcanzar las características citadas, por tanto, consideramos que las reivindicaciones tal y como han sido modificadas son claras y concisas conforme lo establecen las disposiciones vigentes.
- Los términos “aproximadamente” y “al menos” han sido eliminados o reemplazados por términos concretos.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente y el nuevo pliego reivindicatorio, consideramos que las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger, son claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción original y no son anticipadas ni obviamente derivadas del estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 20, 16 y 30 de la Decisión 486.

II. SE ANEXA:

- (i) Nuevo capítulo reivindicatorio (1-47).

III. PETICIÓN:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo de reivindicaciones que aquí se presenta, así como los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con al ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite, teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con las exigencias establecidas en la D486.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura

COD. 4134