

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

Señor(a)
RAPTOR PHARMACEUTICALS INC.
mail@rubiolawyers.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION – PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional	X				
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2014/042607				
Fecha de Presentación Internacional	17 de junio de 2014				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Documento	Radicación	Fecha
Descripción:	16000553	4 de enero de 2016
Reivindicaciones:	16000553	4 de enero de 2016
	16000553	22 de junio de 2016
	16000553	24 de enero de 2018
Prioridad:	Pais: US Número: 61/835,965 Fecha: 17 de junio de 2013	

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

3. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 24 del Radicado 16000553 del 24 de enero de 2018.

Título de la solicitud: "FORMULACIÓN EN PERLAS DE CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA"

El problema técnico se refiere a la necesidad de formulaciones para el tratamiento de cistinosis y otras enfermedades metabólicas y neurodegenerativas (enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, síndrome de Rett, etc.), que sean radioprotectoras y hepatoprotectoras y requieran dosificación menos frecuente que la administración de cisteamina no recubierta entéricamente.

Para solucionar este problema la solicitud proporciona una composición que contiene perlas de cisteamina que tienen un recubrimiento entérico.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con las Clasificaciones Internacionales de Patentes (CIP): A61K 9/32; A01N 33/08.

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

El objeto de la reivindicación 47, que se refiere a un método de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 5, 13 a 16 y 24 no son claras porque se refieren a resultados a alcanzar (contenido de cistamina e impurezas) y no definen a la formulación que es objeto de la solicitud. Además, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar los resultados por las características esenciales que contribuyen a la obtención de esos efectos.

La reivindicación 14 tiene todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, por lo cual es dependiente de ella, pero se presenta como una reivindicación independiente. Además, ni esta reivindicación ni las reivindicaciones 15 a 24 mencionan características adicionales, por lo cual se sugiere sean retiradas.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, es decir el 17 de junio de 2013.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de la solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0248110	"Composition for regulating animal growth, methos of manufacture and use of thereof"	20 de junio de 2002
D2	WO2007089670	"Enterically coated cysteamine, cystamine and derivatives thereof"	9 de agosto de 2007

D1¹ enseña un método para preparar una composición para regular el crecimiento animal que comprende las etapas de preparar cisteamina o su sal, y mezclar la cisteamina o su sal con ciclodextrina o su derivado en un reactor (resumen).

D2² da a conocer formulaciones orales de cisteamina y cistamina útiles para tratar la cistinosis y enfermedades y trastornos neurodegenerativos. Las formulaciones

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20020620&CC=WO&NR=0248110A2&KC=A2

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070809&



**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

proporcionan composiciones de liberación controlada que mejoran la calidad de vida y reducen los efectos secundarios (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una forma de dosificación farmacéutica que comprende perlas de cisteamina de liberación retardada, las perlas comprenden: (i) una partícula central que comprende una mezcla de cisteamina, o una de sus sal farmacéuticamente aceptables, y un aglutinante, y (ii) una membrana entérica que rodea la partícula central; en donde las perlas tienen una distribución mixta de (a) tamaños de partícula en un rango de 0,7 nm a 2,8 nm; (b) formas de perlas; y (c) espesores de membrana entérica; en el que la cisteamina (como base libre) está presente en la partícula del núcleo del talón en una cantidad de 10% en peso, y en el que la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina en función de la cantidad de cisteamina.”* (Radicado 16000553 del 24 de enero de 2018).

Comparación con el Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Forma de dosificación farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág 5, líneas 12 y 13)	Formulación farmacéutica (Pág 8, línea 12 y Pág 23, líneas 1 a 4)
Perlas de liberación entérica tamaño de partícula de 0,7 a 2,8 mm de diversas formas	Gránulos de liberación entérica tamaño de partícula de 0,28 a 0,90 mm (Pág 5, líneas 13 y 14)	Formulación de liberación entérica (Párr [0045])
Núcleo: cisteamina y aglutinante	Núcleo: cisteamina y excipientes (Pág 7)	cisteamina y excipientes (Párr [0037])
Recubrimiento entérico de diverso espesor	Recubrimiento entérico (Pág 7, líneas 1 a 13)	Recubrimiento entérico (Párr [0045])

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga una formulación farmacéutica (Pág 8, línea 12

CC=WO&NR=2007089670A2&KC=A2
3h

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

y Pág 23, líneas 1 a 4) que es una formulación de liberación entérica (Párr [0045]) que contiene cisteamina y excipientes (Párr [0037]) y tiene un recubrimiento entérico (Párr [0045]), formulación que está destinada al tratamiento de cistinosis y otras enfermedades metabólicas y neurodegenerativas (enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc.); además es radioprotectora y heptoprotectora y requiere dosificación menos frecuente que la administración de cisteamina no recubierta entéricamente (Párr [0033]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la formulación que se enseña en el documento D2 consiste en que tiene perlas de liberación entérica cuyo tamaño de partícula es de 0,7 a 2,8 mm.

No hay evidencia de que el incluir perlas de liberación entérica (tamaño de partícula de 0,7 a 2,8 mm) proporcione una formulación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la del documento D2, puesto que la formulación del documento D2 ya tiene actividad en el tratamiento de cistinosis y otras enfermedades metabólicas y neurodegenerativas (enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc.); además es radioprotectora y heptoprotectora y requiere dosificación menos frecuente que la administración de cisteamina no recubierta entéricamente (Párr (0033)).

En este sentido, los resultados de la descripción presentan que tanto las composiciones que tienen recubrimiento entérico como las que no lo tienen, logran la misma $C_{máx}$ (concentración máxima en sangre); y que las composiciones que tienen recubrimiento entérico alcanzan un $T_{máx}$ superior que las que no lo tienen. Resultados que no constituyen un efecto técnico que sea sorprendente para la persona versada en la materia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede enunciar así: cómo modificar la formulación conocida en el documento D2 para proporcionar otra formulación alternativa.

El documento D1 enseña una composición farmacéutica (Pág 5, líneas 12 y 13) que tiene gránulos de liberación entérica con tamaño de partícula de 0,28 a 0,90 mm (Pág 5, líneas 13 y 14); donde el núcleo de los gránulos está formado por cisteamina y excipientes (Pág 7) y un recubrimiento entérico (Pág 7, líneas 1 a 13).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia diseñaría una formulación farmacéutica con perlas de cisteamina formadas por un núcleo que contiene cisteamina y excipientes y con un recubrimiento entérico, con el tamaño de partícula

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

mencionado, según se enseña en D2, logrando de esta manera una formulación como la que se reivindica.

Además, debido a que las reivindicaciones dependientes 2 a 24 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0248110	1 – 24	Nivel Inventivo
D2	WO2007089670	1 – 24	Nivel Inventivo

El solicitante argumenta que *“las reivindicaciones como se han enmendado también enseñan una composición con una mezcla de formas de perlas y una mezcla de perlas con recubrimiento entérico. Lo que se entiende con esto, es que el objeto reivindicado enseña una composición con una mezcla de propiedades físicas que abarca un rango (por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica con una mezcla de perlas que tiene una distribución en tamaño de 0,7 mm a 2,8 mm y no simplemente perlas de un solo tamaño dentro de dicho rango). Como se explica en la memoria descriptiva, cada una de estas nuevas propiedades (tamaño, forma y recubrimiento) otorgó una farmacocinética ventajosa sobre la materia reivindicada. Capítulo descriptivo, [0014] - [0019]; [0060] - [0067]. A saber, las reivindicaciones recientemente enmendadas enseñan parámetros físicos importantes para el suministro de los resultados inesperados observados en una farmacocinética mejorada de la dosificación farmacéutica. Ni D1 ni D2 enseñan estas características de las reivindicaciones recientemente modificadas. Más bien, como se explicó anteriormente, D1 simplemente revela que los gránulos pueden tener un tamaño entre un rango particular.”*

Esta Oficina aclara que asiste razón al solicitante en su argumento según el cual las reivindicaciones modificadas se refieren a una composición que contiene perlas de diversas formas y con recubrimiento entérico de diferente grosor. Ahora bien, esta composición no presenta un efecto técnico que sea sorprendente para la persona versada, pues como se menciona en el examen de nivel inventivo, los datos de los ensayos muestran que: (1) tanto las composiciones que tienen recubrimiento entérico como las que no lo tienen, logran la misma Cmáx (concentración máxima en sangre);

Página 6 de 9

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

y que (2) las composiciones que tienen recubrimiento entérico alcanzan un Tmáx superior que las que no lo tienen; y la persona versada en la materia esperaría resultados como estos, dado el estado de la técnica, representado por D1 y D2.

De otro lado, en los párrafos [0014] - [0019] y [0060] - [0067] de la descripción, se argumenta sobre que el tamaño, la forma y grosor del recubrimiento proporciona ventajas farmacocinéticas, pero los datos no confirman tal apreciación.

El solicitante sostiene que *“D1 simplemente revela que los gránulos pueden tener un tamaño entre un rango particular. Sin embargo, nada en D1 enseña o sugiere el uso de una mezcla de tamaños de perlas, y mucho menos una mezcla de formas de perlas o espesores de recubrimiento entérico para lograr una farmacocinética ventajosa. De forma similar, D2 no menciona el tamaño, la forma o el grosor de la membrana entérica de la formulación.”*

Esta Oficina considera que debido a que D1 enseña una composición farmacéutica (Pág 5, líneas 12 y 13) que tiene gránulos de liberación entérica con tamaño de partícula de 0,28 a 0,90 mm (Pág 5, líneas 13 y 14); donde el núcleo de los gránulos está formado por cisteamina y excipientes (Pág 7) y un recubrimiento entérico (Pág 7, líneas 1 a 13), esta anterioridad, que es el documento complementario del examen de nivel inventivo, claramente sugiere a la persona versada el tamaño de partícula que no se mencionaba en D2, que es el estado de la técnica más cercano al objeto de la solicitud y enseña una formulación farmacéutica (Pág 8, línea 12 y Pág 23, líneas 1 a 4) que es una formulación de liberación entérica (Párr [0045]) que contiene cisteamina y excipientes (Párr [0037]) y tiene un recubrimiento entérico (Párr [0045]), formulación que requiere dosificación menos frecuente que la administración de cisteamina no recubierta entéricamente (Párr [0033]). Por tanto, y ante la ausencia de algún efecto técnico sorprendente para la persona versada proporcionado por los tamaños o formas de las perlas y los grosores del recubrimiento entérico, el objeto de la solicitud es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

El solicitante sostiene, respecto al concepto del examinador según el cual *“los resultados de la divulgación muestran que tanto las composiciones recubiertas entéricas como las composiciones no revestidas logran la misma Cmax (concentración máxima en sangre); y las composiciones que tienen recubrimiento entérico alcanzan un Tmax superior que aquellas que no lo tienen. “Estos resultados no constituyen un efecto técnico que sorprenda a la persona experta en la técnica.”*, que esta conclusión no es correcta porque *“la aplicación instantánea establece explícitamente que “la absorción de cisteamina después de la dosificación de CBGB no solo se retrasa más ... sino que también se extiende más debido a una absorción*

Página 7 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

*más lenta en comparación con EC-cisteamina". Capítulo descriptivo de la presente solicitud [0119]; ver también [0117] - [0118]. A este efecto, la aplicación señala que "la diferencia en la absorción de la formulación CBGB está relacionada con uno o más factores que **incluyen la distribución del tamaño de los gránulos y la disolución progresiva de múltiples perlas y/o la irregularidad de las formas de los gránulos en la formulación CBGB y/o la distribución del grosor de la membrana entérica en la formulación CBGB**" (negrilla nuestra). La combinación novedosa de estos aspectos de la formulación reivindicada en la presente solicitud simplemente no está contemplada por los documentos citados."*

Esta Oficina observa que afirmar: *"los resultados de la descripción muestran que tanto las composiciones recubiertas entéricas como las composiciones no revestidas logran la misma Cmax (concentración máxima en sangre); y las composiciones que tienen recubrimiento entérico alcanzan un Tmax superior que aquellas que no lo tienen."* Es lo mismo que afirmar: *"la absorción de cisteamina después de la administración de CBGB se retrasa y se extiende debido a una absorción más lenta en comparación con EC-cisteamina"*

Tal como se explica en el párrafo [0117] de la descripción, era de esperarse que las perlas que no estaban encerradas en una cápsula se disolvieran más rápido (85 min) que las que estaban dentro de una cápsula de gelatina (108 min); afectando de esta manera el tiempo que se requiere para alcanzar la concentración máxima en el torrente sanguíneo (T_{máx}); porque toma más tiempo adicional para que la cápsula de gelatina se disuelva.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2175

Ref. Expediente N° 16000553

como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ