

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

Oficio N° 10037

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					
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
	16000553	10 de julio 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 el 10 de julio de 2018 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° 10037

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 23 del Radicado 16000553 del 10 de julio 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. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 17, 18, 20, 22 y 23 no son claras porque se refieren a resultados a alcanzar (grado de disolución y concentración sanguínea después de la administración) 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

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

Oficio N° 10037

Ref. Expediente N° 16000553

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.

6. 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 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*

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

³h

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10037

Ref. Expediente N° 16000553

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 0,7 a 2,8 mm	Gránulos de liberación entérica tamaño de partícula 0,28 a 0,90 mm (Pág 5, líneas 13 y 14)	Formulación de liberación entérica (Párr [0045])
Núcleo: cisteamina y aglutinante	Núcleo: cisteamina aglutinante y excipientes (Pág 7 y pág 23, línea 21)	cisteamina y excipientes (Párr [0037])
Recubrimiento entérico disuelve a pH de 4,5 a 6,5 25 - 35 %	Recubrimiento entérico (característica intrínseca) 1 - 20 % (Pág 7, líneas 1 a 13)	Recubrimiento entérico disuelve a pH de 4,5 a 6,5 (Párrs [0036], [0038] [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 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 que empieza a disolver a pH de 4,5 a 6,5 (Párrs [0036], [0038] y [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 principal 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.

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

Oficio N° 10037

Ref. Expediente N° 16000553

No hay evidencia de algún efecto técnico que pueda ser atribuido al hecho de incluir perlas de liberación entérica con tamaño de partícula de 0,7 a 2,8 mm dado que la formulación enseñada en 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. Esto, debido a que las cubiertas entéricas mejoran la liberación al intestino delgado mejorando la absorción del ingrediente activo y reduciendo los efectos gástrico colaterales; lo cual resulta en la reducción de la frecuencia en la administración (D2, Párr [0033]).

De otro lado, los resultados de la descripción muestran que comparando las composiciones que tienen recubrimiento entérico con las que no lo tienen, se logra la misma $C_{\text{máx}}$ (concentración máxima en sangre); y que las composiciones que tienen recubrimiento entérico alcanzan un $T_{\text{máx}}$ superior a las que no lo tienen. Resultados que no son consecuencia de que el tamaño de partícula de la solicitud sea diferente del tamaño de partícula del estado de la técnica.

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.

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 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 23 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:

Página 5 de 8

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

Oficio N° 10037

Ref. Expediente N° 16000553

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0248110	1 – 23	Nivel Inventivo
D2	WO2007089670	1 – 23	Nivel Inventivo

El solicitante argumenta que “... D1 se refiere a una composición con un tamaño de partícula uniforme, en lugar de una distribución de tamaños de partículas como se reivindica actualmente en el nuevo capítulo reivindicatorio... Como las referencias citadas no enseñan ni sugieren todas las limitaciones enumeradas en las reivindicaciones recientemente modificadas, las reivindicaciones no pueden carecer de novedad. Finalmente, observamos que las propiedades farmacocinéticas de las perlas como se han reivindicado en el nuevo pliego reivindicatorio no son una propiedad inherente de las partículas de cisteamina recubiertas entéricamente, per se. Por ejemplo, las perlas de la aplicación instantánea comienzan a liberarse al pH en el bulbo duodenal, que varía de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5. Por el contrario, los gránulos recubiertos entéricamente en D1 se liberan a un pH diferente destinado a la administración específica del colon.”

Esta Oficina aclara que no asiste razón al solicitante en su argumento según el cual D1 enseña una composición con un tamaño de partícula uniforme y la solicitud presenta “una distribución de tamaños de partículas”, porque en una y otra se menciona no un tamaño único sino un rango de tamaños, que se conoce de manera normal en el estado de la técnica, lo cual se logra por la tamización de la mezcla en cribas de diferente tamaño. En referencia a la observación del solicitante según la cual “las reivindicaciones no pueden carecer de novedad”, esta Oficina aclara que tales reivindicaciones se han considerado nuevas, desde el primer examen de fondo. Finalmente, respecto al comentario del solicitante según el cual “las propiedades farmacocinéticas de las perlas como se han reivindicado en el nuevo pliego reivindicatorio no son una propiedad inherente de las partículas de cisteamina recubiertas entéricamente, per se. Por ejemplo, las perlas de la aplicación instantánea comienzan a liberarse al pH en el bulbo duodenal, que varía de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5. Por el contrario, los gránulos recubiertos entéricamente en D1 se liberan a un pH diferente destinado a la administración específica del colon.”, esta Oficina aclara que D2, que es el estado de la técnica más cercano, enseña que las cubiertas entéricas empiezan a disolverse al pH de 4,5 a 6,5 (Párrs [0036], [0038] y [0045]).

El solicitante sostiene que según “la declaración del Químico Farmacista Dr. Christopher Rubino ... las perlas como se han reivindicado en las reivindicaciones

Página 6 de 8

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

Oficio N° 10037

Ref. Expediente N° 16000553

modificadas tienen diferentes características estructurales de la cisteamina con recubrimiento entérico descrito en la técnica, y tienen un perfil farmacocinético inesperadamente diferente.”

Esta Oficina aclara que la cisteamina con recubrimiento entérico que es objeto de la solicitud es muy semejante a la que se enseñaba previamente en el estado de la técnica, representado en D1 y D2. Ahora bien, no hay evidencia de que presente un perfil farmacocinético diferente al del estado de la técnica porque los resultados en la descripción tan sólo muestran que, comparando las composiciones que tienen recubrimiento entérico con las que no lo tienen, se logra la misma $C_{máx}$ (concentración máxima en sangre); y que las composiciones que tienen recubrimiento entérico alcanzan un $T_{máx}$ superior a las que no lo tienen, lo cual era de esperarse, dado que esta es la función de los recunrimientos entéricos.

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.

Y este aumento del tiempo de disolución no resulta como una consecuencia de la característica diferencial con el estado de la técnica (con lo cual se demuestra que modificar el tamaño de partícula es parte de la actividad normal del formulador y que no proporciona un efecto que sea sorprendente).

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

Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10037

Ref. Expediente N° 16000553

solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si 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,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

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