

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

Resolución N° 17686

Ref. Expediente N° 16000553

*Por la cual se deniega una Patente de Invención*

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de enero de 2016, con el N° 16000553, por RAPTOR PHARMACEUTICALS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN EN PERLAS DE CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2014/042607 del 17 de junio de 2014.

**SEGUNDO:** Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 795 el 9 de junio de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10037, notificado el 17 de agosto de 2018, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara(n) respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

**CUARTO:** Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 16000553 el 25 de enero de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 6 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

**QUINTO:** Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

**SEXTO:** Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 6 incluidas en el radicado bajo el N° 16000553 del 25 de enero de 2018, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**6.1 Objeto de la invención**

El problema técnico consiste en 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 heptoprotectoras y requieran dosificación menos frecuente que la administración de cisteamina no recubierta entéricamente.



Ref. Expediente N° 16000553

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

## 6.2 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, method 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  |

D1<sup>1</sup> 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).

D2<sup>2</sup> 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).

## 6.3 Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

En el presente caso, la forma de dosificación farmacéutica reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“Una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque comprende perlas de cisteamina de liberación retardada, las perlas comprenden: (i) una partícula de núcleo que comprende cisteamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un aglutinante, y (ii) una membrana entérica que rodea la partícula de núcleo; en la que las perlas tienen una distribución mixta de tamaño de partículas en el rango entre 0,7 mm y 2,8 mm; y en la que la membrana entérica está presente en una cantidad en el rango entre 25% y 35% en peso, basado en el peso de las partículas de núcleo”* (Radicado N° 16000553 del 20 de diciembre de 2018).

<sup>1</sup>[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=O&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20020620&CC=WO&NR=0248110A2&KC=A2](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=O&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20020620&CC=WO&NR=0248110A2&KC=A2)

<sup>2</sup>[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=O&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20070809&CC=WO&NR=2007089670A2&KC=A2](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=O&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070809&CC=WO&NR=2007089670A2&KC=A2)

Resolución N° 17686

Ref. Expediente N° 16000553

Comparación con el Estado de la Técnica:

| Características esenciales                                                                                                         | D1                                                                                                                         | D2                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Una Forma de dosificación farmacéutica caracterizada porque comprende perlas de cisteamina de liberación retardada, que comprende: | Composición farmacéutica, en forma de gránulos de liberación entérica que comprende:<br><br>(Pág 5, líneas 12 y 13, Pág 7) | Formulación farmacéutica de liberación entérica que comprende:<br><br>(Párr. [0045]) |
| (i) partícula de núcleo que comprende: cisteamina o una de sus sales y un aglutinante                                              | Núcleo: cisteamina con aglutinante y excipientes<br>(Pág 7 y pág 23, exp. 1)                                               | Cisteamina y excipientes<br><br>(Párr. [0037])                                       |
| (ii) membrana entérica que rodea la partícula de núcleo, entre 25% y 35%.                                                          | Recubrimiento entérico entre 1 y 20 %<br>(Pág 7, líneas 1 a 13)                                                            | Recubrimiento entérico<br><br>(Párrs [0036], [0038] [0045])                          |
| Tamaño de partícula de las perlas entre 0.7 y 2.8 mm.                                                                              | Tamaño de partícula 0,28 a 0,90 mm<br>(Pág 5, líneas 13 y 14)                                                              | ---                                                                                  |

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 (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 una 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.

Pero no es posible evidenciar 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, además requiere una 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 gástricos colaterales; lo cual resulta en la reducción de la frecuencia en la dosificación (D2, Párr. [0033]).

Asimismo, es importante mencionar los resultados de la descripción donde se muestran que comparando las composiciones que tienen recubrimiento entérico con las que no lo tienen, se logra la misma Cmáx (concentración máxima en sangre); y que las composiciones que tienen recubrimiento entérico alcanzan un Tmáx 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 de liberación retardada.

Sin embargo, 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



Ref. Expediente N° 16000553

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 6 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

#### **6.4 Respuesta a los argumentos del solicitante**

Manifiesta el solicitante que con el objeto de superar las objeciones contenidas en el informe del examen de patentabilidad, se han modificado nuevamente las reivindicaciones de la solicitud.

#### **En cuanto a la falta de nivel inventivo afirma que:**

*El examen no se ha realizado de manera correcta porque D1: “se refiere a una composición de cisteamina con un tamaño de partículas uniforme entre 0,28 a 0,90 mm, en lugar de una distribución de tamaños de partículas como se reivindica actualmente en la reivindicación 1. El documento D2, por su parte, describe de manera general una formulación de cisteamina y excipientes de liberación entérica, que solo tiene en común con la formulación reivindicada su propiedad de disolución a pH de 4,5 a 6,5, sin embargo, en este documento no se anticipa en lo absoluto las características particulares de dicha formulación”.*

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, esta Oficina realizó el examen de patentabilidad correctamente porque los documentos trasladados son pertinentes señalándose que: el documento D2, como el estado de la técnica más cercano al objeto de la solicitud, enseña una formulación farmacéutica (Pág 8, línea 12 y Pág 23, líneas 1 a 4) de liberación retardada (Párr. [0045]) que contiene Cisteamina y excipientes (Párr. [0037]) con un recubrimiento entérico (Párr. [0045]), formulación que requiere dosificación menos frecuente que la de cisteamina suministrada sin recubierta entéricamente (Párr. [0033]). Asimismo, 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) con el recubrimiento entérico (Pág 7, líneas 1 a 13). Dicha anterioridad, que es el documento complementario del examen de nivel inventivo, claramente sugiere a la persona versada en la materia el tamaño de partícula que no se mencionaba en D2. Por tanto, y ante la ausencia de algún efecto técnico inesperado para la persona versada por causa de 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 afirma que según “*Propiedades farmacocinéticas de las perlas como se han reivindicado, según la declaración previamente acompañada en la respuesta anterior a la SIC y realizada por el Dr. Químico Farmacéutico Christopher Rubino, ("Declaración de*

Ref. Expediente N° 16000553

*Rubino") tienen características estructurales que las distinguen de la formulación de cisteamina con recubrimiento entérico descrita en la técnica anterior, y tienen un perfil farmacocinético inesperadamente diferente...Estos resultados no son obviamente derivados de los conocimientos previamente conocidos de la técnica anterior, pues ni se enseñan ni se sugieren en la misma, y mucho menos proporcionan motivación para modificar dicha técnica anterior para llegar a las características técnicas reivindicadas".*

Esta Oficina reitera que la cisteamina con recubrimiento entérico, que es el 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 recubrimientos 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 es 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 inesperado).

El solicitante manifiesta que: *"Se reafirma que **D1** y **D2**, ni de forma independiente ni en combinación, permiten la derivación obvia de cada uno de los elementos de la nueva reivindicación independiente modificada y, por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio debe considerarse inventivo. El no reconocimiento de la satisfacción de este requisito de patentabilidad por la solicitud enmendada solo podría concluirse con el uso indebido de la retrospectiva por parte del evaluador".*

En referencia al argumento anterior, esta Oficina reitera que los documentos D1 y D2 en combinación sí permiten concluir que la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo, acorde a lo aclarado antes, respecto a la afirmación del solicitante sobre que el examen no se ha realizado de manera correcta. Además, esta Oficina aclara que el examen de patentabilidad no se ha realizado retrospectivamente porque los documentos trasladados se conocen desde los años 2002 y 2007, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

## RESUELVE

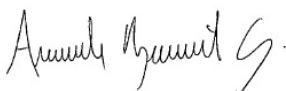
**ARTÍCULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIÓN EN PERLAS DE CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA".

Ref. Expediente N° 16000553

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Notificar el contenido de la presente resolución a RAPTOR PHARMACEUTICALS INC., advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 29 de mayo de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

