

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722

Señor(a)
TWI BIOTECHNOLOGY INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACIONES QUE CONTIENEN DIACEREÍNA PARA DISMINUIR EL NIVEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/026678

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 20 de abril de 2015.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 2 del radicado N° NC2017/0011722 del 11 de junio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener una formulación de compuesto de liberación controlada con menos efectos secundarios Adversos, para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación que consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

1.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0011722 el 17 de noviembre de 2017, tituló la invención como: “FORMULACIONES QUE CONTIENEN DIACEREÍNA Y MÉTODOS QUE LAS UTILIZAN PARA DISMINUIR EL NIVEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “FORMULACIONES QUE CONTIENEN DIACEREÍNA, REÍNA Y MONOACETILREÍNA, PARA EL TRATAMIENTO Y/O PREVENCIÓN DE HIPERURICEMIA”.

1.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Los términos: “ *un relleno, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante*”, no son concisos, ya que no indican un compuesto específico por su nombre químico o fórmula, sino por la función o actividad que desempeñan, lo que hace que se obtengan un número

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722

indefinido de formulaciones que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere definirlos por su nombre o estructura química.

2. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de abril de 2015 que corresponde a la fecha de presentación nacional o a la fecha de presentación internacional.

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

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2010/0285114	“Pharmaceutical compositions of rhein or diacerein”	11 de nov de 2010
D2	US2011/0311594	“Controlled release compositions with reduced food effect”	22 de dic de 2011

El documento D1¹ divulga un divulga un una composición de biodisponibilidad mejorada, que consiste en diacerein, reína, o su metabolito activo, con actividad terapéutica que disminuye niveles de ácido úrico en sangre. Pág. 2 párr. [14 y 15] / Pág. 3 párr. [39].

El documento D2² divulga una composición que comprende capas de liberación inmediata y liberación prolongada, aumentando la disponibilidad del principio activo y disminuyendo así efectos secundarios. (Pág. 2 párr. [44]).

3. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

3.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una formulación de liberación controlada con menos efectos secundarios adversos, CARACTERIZADA PORQUE comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada, en donde la capa de liberación inmediata comprende entre 5% y 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en diacereína, reína, monoacetilreína y una sal farmacéuticamente aceptable de éstas; entre 30% y 95% en peso de un relleno; entre 0,1% y 20% en peso de un aglutinante; entre 0,1% y 20% en peso de un desintegrante; y entre 0,01% y 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación inmediata; y la capa de liberación prolongada comprende entre 5% y 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en diacereína, reína, monoacetilreína y una sal farmacéuticamente aceptable de éstas; entre 1% y 60% en peso de un polímero de liberación controlada; entre 1% y 70% en peso de un relleno; y entre 0,01% y 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación prolongada, donde la proporción en peso entre dicho compuesto en la capa de liberación inmediata y ese compuesto en la capa de liberación prolongada es de entre 2:1 y 1:9; en donde, cuando la formulación se administra a un sujeto, la formulación provee una concentración en*

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20120913&CC=US&NR=2012232044A1&KC=A1

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20101111&CC=US&NR=2010285114A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722

plasma de reína por encima de 2,8 µg/ml por al menos 4 horas y en donde la cantidad total de dicho compuesto en la formulación de liberación controlada es de 75 mg a 100 mg". (Radicado N° NC2017/0011722 del 11 de junio de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Formula con capa de liberación inmediata y capa de liberación prolongada. Con las siguientes proporciones 2:1 y :9	Formulación granulada para aumentar biodisponibilidad. (Pág. 2 párr. [14 y 15] / Pág. 3 párr. [39])	Formulación con capas de liberación inmediata y prolongada. (Pág. 2 párr. [44])
Consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre diacereína, la reína, la monoacetilreína, para el tratamiento y/o prevención de hiperuricemia	Componente farmacéutico que contiene 1.diacerina, reína o su sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco o un metabolito activo. (Pág.2 párr. [15])	Incluye los siguientes principios activos específicos: reína, diacereína, monoacetilreína, berberina, dapagliflozina, remogliflozin, etonato, canagliflozin y aleglitazar. (Pág. 3 párr. [60])
-La capa de liberación inmediata comprende entre 5% y 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas. -Entre 30% y 95% en peso de un relleno. Entre 0,1% y 20% en peso de un aglutinante, -Entre 0,1% y 20% en peso de un desintegrante. -Entre 0,01% y 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación inmediata -La capa de liberación prolongada comprende entre 5% y 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas. -Entre 1% y 60% en peso de un polímero de liberación controlada. -Entre 1% y 70% en peso de un relleno.	Comprende relleno, aglutinante, desintegrante y lubricante. Pág. 3 párr. [45]	Comprende relleno 0-50%, aglutinante 0-20%, desintegrante 0-5% y lubricante 0-5%. (Pág. 3, párr.[0055]) Comprende una capa de liberación prolongada que incluye polímeros hidrofílicos, hidrofóbicos y ceras. (Pág. 2. párr. [45])

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722

-Entre 0,01% y 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación prolongada.		
Quando la formulación se administra a un sujeto, la formulación provee una concentración en plasma de reina por encima de 2,8 µg/ml por al menos 4 horas y en donde la cantidad total de dicho compuesto en la formulación de liberación controlada es de 75 mg a 100 mg.	Según una realización, cuando la reina o la diacereína se granulan en estado fundido con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la masa fundida obtenida mejora significativamente la solubilidad de la diacereína y el porcentaje de liberación de fármaco de la diacereína en comparación con el Art 50®. Art 50® libera aproximadamente el 14% de diacereína en 60 minutos, mientras que la composición farmacéutica de la invención libera el 100% de diacereína en 30 minutos. Esto conduce a una mayor biodisponibilidad. (pág. 3 párr. [49])	Se encontró sorprendentemente que cuando la metformina se formuló en una forma de dosificación que comprende una capa de liberación sostenida y una capa de liberación inmediata, la biodisponibilidad de metformina se mejora en un modo en ayunas en comparación con una dosis comparable de un producto disponible comercialmente como Fortamet®, Glucophage® XR y Glumetza®. (pág. 3 párr. [64])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición de biodisponibilidad mejorada, que consiste en diacerin, reina, o su metabolito activo. Pág. 2 párr. [14 y 15] / Pág. 3 párr. [39]

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en las capas de liberación prolongada y liberación inmediata.

El efecto que se logra al incluir estas capas de liberación prolongada y liberación inmediata es el de mejorar la biodisponibilidad del principio activo con el fin de disminuir los efectos secundarios.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de mejorar la biodisponibilidad del principio activo, para disminuir los efectos secundarios?

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722

Sin embargo, el incluir capas de liberación prolongada y liberación inmediata es el de mejorar la biodisponibilidad del principio activo con el fin de disminuir los efectos secundario, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a capas de liberación prolongada y liberación inmediata que mejoran la biodisponibilidad del principio activo para disminuir los efectos secundarios. (Pág. 2 párr. [44])

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir capas de liberación prolongada y liberación inmediata es el de mejorar la biodisponibilidad del principio activo del documento D2 en la composición que consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que los polímeros hidrofílicos empleados pueden ser hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa , carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálica, alginato de amonio, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, propilenglicol alginato, ácido alginico, alcohol polivinico, povidona, carbomero, pectato de potasio y pectinato de potasio. (Pág. 2 y 3. párr. [50])

Las reivindicación dependiente 2 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

4. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2010/0285114	1-2	Nivel Inventivo
D2	US2011/0311594	1 -2	Nivel inventivo

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1 y D2

El solicitante argumenta que “Ninguna de las técnicas anteriores citadas por el examinador menciona, sugiere o implica tal concentración y duración, y mucho menos una formulación que cumpla con este requisito. La formulación reivindicada también proporciona efectos secundarios adversos reducidos, efecto de alimentos reducido y mayor biodisponibilidad en comparación con el producto de diacereína comercial.”

Se realizó un análisis de nivel inventivo, donde D1 muestra una composición farmacéutica que divulgan la combinación de principios activos ya mencionados en la solicitud y menciona una forma farmacéutica de liberación sostenida consistente en una forma granulada, mientras la solicitud reclama una composición consistente en dos capas, una de liberación inmediata y otra de liberación sostenida, la cual aumenta la biodisponibilidad de los fármacos, lo cual es una tecnología que divulgada en D2. Por tanto, los documentos afectan el nivel inventivo pertenecen al mismo campo técnico de la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722

Se aclara que no es así porque se ya se han anticipado estos sistemas de dosificación que aumentan la biodisponibilidad de los fármacos y disminuyen sus efectos adversos, tanto en la composición divulgada en D1 (pág. 3 párr. [49]), y la divulgada en D2 (pág. 3 párr. [64]).

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante reitera que: *“La invención se refiere al hallazgo sorprendente de que una formulación de diacereína de liberación controlada (CR), que contiene una capa de liberación prolongada (ER) y una capa de liberación inmediata (IR) se puede usar con éxito para disminuir los niveles de ácido úrico en sangre en pacientes que lo necesitan. La clave de esta formulación reside en la combinación de una capa IR y una capa ER, en donde estas capas contienen la combinación de ingredientes y cantidades mencionadas en las reivindicaciones. Antes de esta invención, nadie había ideado una formulación de CR de diacereína. No hay nada en D1 o D2 que lleve a un experto en la técnica a creer que una formulación de diacereína, que contiene todos los ingredientes mencionados, cuando se administra a un sujeto que la necesita, proporcionará una concentración plasmática de reina por encima de 2,8 µg / ml durante al menos 4 horas”.*

Se aclara que D2 ya divulga en sistema que contiene una capa de liberación controlada y una capa de liberación inmediata, cuyo objetivo es aumentar la disponibilidad de los fármacos y disminuir sus efectos adversos D2 (pág. 3 párr. [64]), si bien, D2 ejemplifica dicha formulación con fármacos como la metformina, también sugiere la implementación de este sistema de liberación con principios activos específicos: reina, diacereína, monoacetilreína, berberina, dapagliflozina, remogliflozin, etonato, canagliflozin y aleglitazar. (Pág. 3 párr. [60]). Por tanto la persona versada en la materia se vería motivada a utilizar este sistema de entrega junto con los principios activos reclamados en la solicitud y a su vez, obtendría los resultados de biodisponibilidad implícitos para este tipo específico de composición, por tanto se considera obvia y carece de nivel inventivo.

En cuanto a los resultados inesperados mencionados por el solicitante, cabe notar que se compara su absorción contra una tecnología que evidentemente tiene una magnitud de biodisponibilidad menor y no se compara dicho efecto contra la ya existente forma farmacéutica de dos capas, una de liberación sostenida y otra de liberación inmediata, donde la obtención de una mayor biodisponibilidad es inherente a esta forma farmacéutica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

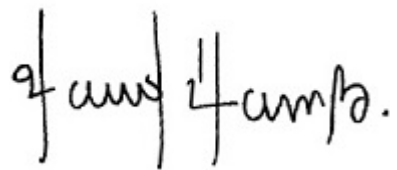
Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0011722		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2015/026678		20 de abril de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
20/04/2015							X		
Solicitante									
TWI BIOTECHNOLOGY INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 y 2
Palabras clave utilizadas	Uric acid, diacerein, rhein, monoacetylrhein, immediate-release layer, extended-release layer, bioavailability
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/192

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	-	-	-	-	-
ISA	US2010/0285114	11/11/2010	1 y 2	Pág. 2 párr. [14 y 15] / Pág. 3 párr. [39]	Y
	US2011/0311594	22/12/2011	1 y 2	(Pág. 2 párr. [44])	Y
Patbase	WO16171656	27/10/2016	-	-	AP
	US6124358	26/09/2000	-	-	A
	US2012/070492	22/03/2012	-	-	A
Orbit	EP2349289	03/08/2011	-	-	A
	EP0904061	31/03/1999	-	-	A
	WO2009/034409	14/09/2007	-	-	A
Googlepatent	US20100239667	23/09/2010	-	-	A
	US2012/0232044	13/09/2012	-	-	A
	US2013/0156857	20/06/2013	-	-	A
Google académico	Achint. J. et al	05/05/2013	-	-	A

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Achint. J. et al. "Development of Lipid Nanoparticles of Diacerein, an Antiosteoarthritic Drug for Enhancement in Bioavailability and Reduction in its Side
---	---

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8102 de 12 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011722

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Effects” Journal of Biomedical Nanotechnology, Volume 9, Number 5, May 2013, pp. 891-900(10). American Scientific Publishers. DOI: https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1580
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (02/08/2019)	
Examinador: Ingrid Paola Bonilla Rodríguez	