

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

Resolución N° 1772

Ref. Expediente N° NC2018/0003224

*Por la cual se otorga 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 23 de marzo de 2018, con el N° NC2018/0003224, por APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIONES DE AMINOACIDOS DE LIBERACION MODIFICADA ADMINISTRADAS ORALMENTE”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2016/055773 del 27 de septiembre de 2016.

**SEGUNDO:** Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 832 el 10 de julio de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6839 notificado el 26 de julio de 2019, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara 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° NC2018/0003224 el 21 de octubre de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 21 que reemplazan las originalmente presentadas para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. 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 21 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0003224 el 21 de octubre de 2019, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a composiciones de aminoácidos de liberación controlada para administración oral, para el tratamiento de enfermedades metabólicas como fenilcetonuria. Dichas formulaciones presentan de cinco a veinte aminoácidos en forma de gránulos recubiertos con hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa o una combinación etilcelulosa/dibehenato de glicerilo mezclados integralmente con los aminoácidos y tienen un recubrimiento con etilcelulosa formando gránulos de un tamaño de 0,1 a 1,5 mm, lo que difiere del estado de la técnica más cercano, Giovannini et al. “Randomized Controlled Trial of a Protein Substitute with Prolonged Release on the



Resolución N° 1772

Ref. Expediente N° NC2018/0003224

Protein Status of Children with Phenylketonuria”<sup>1</sup>, en que corresponde a micro tabletas donde se encuentran los aminoácidos en su totalidad recubiertos con hidroxipropilmetilcelulosa pero este excipiente no se encuentra mezclados integralmente con los aminoácidos, sino que corresponde a un recubrimiento general y dichas micro tabletas liberan más del 70% de sus aminoácidos después de 30 minutos y el 100% después de 2 horas. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugerida en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia un control de la liberación de los aminoácidos puesto que no se libera más de un 70% de los aminoácidos en 30 minutos y se mantiene *in vivo* la concentración máxima en plasma en proporciones adecuadas para dar al paciente fenilketonúrico con protección/tolerancia prolongada” a la fenilalanina. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 21 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“FORMULACIONES DE AMINOACIDOS DE LIBERACION MODIFICADA  
ADMINISTRADAS ORALMENTE”**

**Clasificación IPC:** A61K 9/00, A61K 45/06, A61K 9/16, A61K 9/50, A61K 31/198, A61K 31/401, A61K 31/405, A61K 31/4172.

**Reivindicaciones:** 1 a 21 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0003224 del 21 de octubre de 2019, de acuerdo con el anexo 1.

**Titular:** APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A.

**DOMICILIO:** VIA CORTI 5 6828 BALERNA 6828, SUIZA

**Inventores:** Alberto REINER y Giorgio REINER.

**Prioridad N°:** 28/09/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/233,695.

**Solicitud internacional N°:** PCT/IB2016/055773 **Fecha:** 27 de septiembre de 2016.

**Vigente desde:** 27 de septiembre de 2016 **Hasta:** 27 de septiembre de 2036.

<sup>1</sup> Giovannini. M., et al (2014) Randomized Controlled Trial of a Protein Substitute with Prolonged Release on the Protein Status of Children with Phenylketonuria. *Journal of the American College of Nutrition*, 33 :2, 103-110. Recuperado desde: <https://www.tandfonline-com.ezproxy.unal.edu.co/doi/pdf/10.1080/07315724.2013.857281?needAccess=true>



Resolución N° 1772

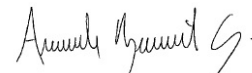
Ref. Expediente N° NC2018/0003224

**ARTÍCULO SEGUNDO:** El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

**ARTÍCULO TERCERO:** Notificar el contenido de la presente resolución a APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A. advirtiéndole 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 27 de enero de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente  
por: ANDRÉS  
BERNARDO  
BARRETO GONZALEZ  
Fecha: 2020.01.28  
17:07:20 COT  
Razón: Validez jurídica.  
Ubicación: Bogotá,  
Colombia.



Resolución N° 1772

Ref. Expediente N° NC2018/0003224

**ANEXO 1**

**REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

1. Una formulación de aminoácidos administrada por vía oral, caracterizada porque comprende:
  - a. uno o más aminoácidos de liberación modificada,
  - b. hidroximetilpropilcelulosa o etilcelulosa o una combinación de las mismas mezclada integralmente con dichos aminoácidos; o c. un recubrimiento sobre dichos aminoácidos de liberación modificada que comprende etilcelulosa o una combinación de etilcelulosa y dibehenato de glicerilo;en donde la formulación que comprende 2 g de los aminoácidos de liberación modificada no libera más de un 70% de los aminoácidos de liberación modificada en 30 minutos en una prueba de disolución efectuada en un aparato de paletas <711> USP 39 NF 34, a 37 C, en 450 o 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,2), velocidad de paleta 50 rpm.
2. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende de cinco a veinte de los siguientes aminoácidos como aminoácidos de liberación modificada en las partes en peso mencionadas:

| Aminoácido                    | Partes en peso |
|-------------------------------|----------------|
| L-Alanina                     | 2,0-12,0       |
| L-Arginina                    | 3,0-10,5       |
| L-Ácido Aspártico             | 5,0-10,5       |
| L-Cistina                     | 1,5-4,0        |
| L-Ácido Glutámico + Glutamina | 7,0-25,0       |
| Glicina                       | 3,5-15,0       |
| L-Histidina                   | 2,0-6,5        |
| L-Isoleucina                  | 2,0-8,5        |
| L-Leucina                     | 8,0-15,0       |
| L-Lisina                      | 4,5-10,5       |
| L-Metionina                   | 1,0-3,0        |
| L-Fenilalanina                | 4,0-7,5        |
| L-Prolina                     | 3,5-15,0       |
| L-Serina                      | 2,0-8,5        |
| L-Treonina                    | 4,0-7,5        |
| L-Triptófano                  | 1,0-4,0        |
| L-Tirosina                    | 2,5-14,0       |
| L-Valina                      | 2,5-10,0       |
| L-Carnitina                   | 0,0-0,2        |
| Taurina                       | 0,05-1,0       |

3. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 2, caracterizada porque comprende de diez a veinte de los aminoácidos mencionados como aminoácidos de liberación modificada en las partes en peso abajo mencionadas:

| Aminoácido        | Partes en peso |
|-------------------|----------------|
| L-Alanina         | 2,0-7,0        |
| L-Arginina        | 3,0-8,2        |
| L-Ácido Aspártico | 5,0-10,5       |
| L-Cistina         | 1,5-4,0        |

Resolución N° 1772

Ref. Expediente N° NC2018/0003224

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| L-Ácido Glutámico + Glutamina | 10,0-22,0 |
| Glicina                       | 4,0-8,0   |
| L-Histidina                   | 2,5-5,0   |
| L-Isoleucina                  | 4,0-7,0   |
| L-Leucina                     | 8,0-14,0  |
| L-Lisina                      | 4,9-9,0   |
| L-Metionina                   | 1,0-3,0   |
| L-Fenilalanina                | 4,5-7,0   |
| L-Prolina                     | 4,0-10,0  |
| L-Serina                      | 3,0-7,0   |
| L-Treonina                    | 4,0-6,5   |
| L-Triptófano                  | 1,5-3,0   |
| L-Tirosina                    | 6,5-12,0  |
| L-Valina                      | 4,0-8,0   |
| L-Carnitina                   | 0,05-0,2  |
| Taurina                       | 0,1-0,7   |

- La formulación de acuerdo con la Reivindicación 2 o 3, caracterizada porque comprende de quince a veinte de los aminoácidos mencionados como aminoácidos de liberación modificada en las partes en peso mencionadas.
- La formulación de acuerdo con la Reivindicación 2, caracterizada porque comprende los aminoácidos esenciales, aminoácidos de cadena ramificada y aminoácidos neutros grandes mencionados como aminoácidos de liberación modificada en las partes en peso mencionadas.
- La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende de cinco a veinte de los siguientes aminoácidos como aminoácidos de liberación modificada en las partes en peso mencionadas:

| Aminoácido                    | Partes en peso |
|-------------------------------|----------------|
| L-Alanina                     | 2,0-7,0        |
| L-Arginina                    | 3,0-8,0        |
| L-Ácido Aspártico             | 5,0-10,5       |
| L-Cistina                     | 1,0-3,0        |
| L-Ácido Glutámico + Glutamina | 11,0-22,0      |
| Glicina                       | 4,0-6,0        |
| L-Histidina                   | 2,0-3,5        |
| L-Isoleucina                  | 4,5-6,5        |
| L-Leucina                     | 8,0-13,0       |
| L-Lisina                      | 4,9-8,0        |
| L-Metionina                   | 1,0-3,0        |
| L-Fenilalanina                | 0,0            |
| L-Prolina                     | 5,0-8,2        |
| L-Serina                      | 3,0-7,0        |
| L-Treonina                    | 4,0-6,0        |
| L-Triptófano                  | 1,5-3,0        |
| L-Tirosina                    | 6,5-12,0       |
| L-Valina                      | 4,0-8,0        |
| L-Carnitina                   | 0,05-0,2       |
| Taurina                       | 0,2-0,5        |

Resolución N° 1772

Ref. Expediente N° NC2018/0003224

7. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 6, caracterizada porque comprende 0,0 partes en peso de L- Fenilalanina.
8. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque comprende de cinco a veinte de los siguientes aminoácidos como aminoácidos de liberación modificada en las partes en peso mencionadas:

| Aminoácido                    | Partes en peso |
|-------------------------------|----------------|
| L-Alanina                     | 3,5-5,0        |
| L-Arginina                    | 7,0-8,0        |
| L-Ácido Aspártico             | 6,0-8,0        |
| L-Cistina                     | 2,5-3,5        |
| L-Ácido Glutámico + Glutamina | 8,0-12,0       |
| Glicina                       | 6,0-8,0        |
| L-Histidina                   | 4,0-5,0        |
| L-Isoleucina                  | 6,0-8,0        |
| L-Leucina                     | 10,0-12,5      |
| L-Lisina                      | 7,5-9,5        |
| L-Metionina                   | 1,5-2,5        |
| L-Fenilalanina                | 0,0            |
| L-Prolina                     | 7,5-9,0        |
| L-Serina                      | 4,5-6,0        |
| L-Treonina                    | 5,0-6,5        |
| L-Triptófano                  | 1,5-3,0        |
| L-Tirosina                    | 0,0            |
| L-Valina                      | 6,5-8,0        |
| L-Carnitina                   | 0,0-0,2        |
| Taurina                       | 0,05-0,5       |

9. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque comprende 0,0 partes en peso de L-Tirosina y 0,0% de L-Fenilalanina.
10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque la formulación es una bolsita de polvo o granulado
11. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque está en forma de un comprimido, una píldora, una cápsula de gelatina dura o blanda, un polvo, un granulado, una microesfera, una pastilla, una bolsita de polvos envasados o granulados o microesferas, un elíxir, una suspensión, una emulsión, un comprimido masticable, o un jarabe.
12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la formulación comprende además uno o más ingredientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: a. vitaminas, minerales y carbohidratos; o b. colina, inositol, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, folato, vitamina B12, biotina, ácido pantoténico, potasio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, selenio, cromo, molibdeno, yodo, sodio, azufre, fósforo, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido araquidónico, y luteína, y las sales, quelatos, ésteres y otros derivados de los mismos.

Resolución N° 1772

Ref. Expediente N° NC2018/0003224

13. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedente caracterizada porque la formulación que comprende 2 g de los aminoácidos de liberación modificada no libera más de un 60% de los aminoácidos de liberación modificada en 30 minutos en una prueba de disolución efectuada en un aparato de paletas <711> USP 39 NF 34, a 37 °C, en 450 o 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,2), velocidad de paleta 50 rpm.
14. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque los aminoácidos de liberación modificada son granulados recubiertos por entre 5 % en peso y 25 % en peso de uno o más excipientes modificadores de la liberación en función del peso de los aminoácidos, caracterizada porque cada uno de los granulados comprenden una pluralidad de aminoácidos de liberación modificada.
15. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque comprenden además uno o más excipientes modificadores de la liberación seleccionados de etilcelulosa, y una combinación de etilcelulosa y dibehenato de glicerilo.
16. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque comprende, además:
  - a. un agente voluminizador seleccionado entre lactosa, sacarosa, dextrosa, sorbitol, fructosa, y celulosa en polvo;
  - b. un agente desintegrante seleccionado entre celulosa microcristalina, almidones, crospovidona, glicolato sódico de almidón, y croscarmelosa sódica;
  - c. un agente deslizante o lubricante seleccionado entre talco, almidón de maíz, dióxido de silicio, laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, aceite de semilla de algodón hidrogenado, talco, ceras, alcohol cetílico, estearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, y alcohol estearílico;
  - d. un agente enmascarador del sabor seleccionado entre hidroxipropil éteres celulósicos (HPC); hidroxipropil éteres con bajo grado de sustitución (L-HPC); hidroxipropilmetil éteres celulósicos (HPMC); polímeros de metilcelulosa; Etilcelulosas (EC) y las mezclas de los mismos; Alcohol polivinílico (PVA); hidroxietilcelulosas; carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC); alcohol polivinílico y copolímeros de polietilenglicol; monoglicéridos, triglicéridos, polietilenglicoles, almidón apto para alimentos modificado, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa; acetato ftalato de celulosa; películas de recubrimiento sepifilms tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas, y las mezclas de los mismos;
  - e. un agente saborizante seleccionado entre jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, banana, crema bávara, baya, grosella, caramelo de azúcar moreno con mantequilla, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, goma de mascar, citrus, ponche cítrico, crema cítrica, dulce de algodón, cacao, cola, cereza mentol, cítrico mentol, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirrhinato, jarabe de glycyrrhiza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, lirrhzinato de monoamonio, maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, bayas combinadas, neohesperidina DC, neotame, naranja,



Resolución N° 1772

Ref. Expediente N° NC2018/0003224

- pera, durazno, menta, crema de menta, frambuesa, refresco con gas sin alcohol “root beer”, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, frutilla, crema de frutilla, stevia, sucralosa, sacarosa, sacarina sódica, sacarina, aspartamo, neotame, acesulfamo potásico, manitol, talin, xilitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, o una combinación de los mismos.
- f. uno o más excipientes modificadores de la liberación seleccionados del grupo que consiste de etilcelulosa, dibehenato de glicerilo, acetato de celulosa, copolímeros de acetato de vinilo/cloruro de vinilo, copolímeros de acrilato/metacrilato, poli(óxido de etileno), hidroxipropilmetilcelulosa, carragenano, ácido algínico y sales de los mismos, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma de karaya, goma de acacia, goma tragacanto, goma de algarroba, goma guar, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, cera de abejas, cera carnaúba, alcohol cetílico, aceites vegetales hidrogenados, alcohol estearílico, copolímeros ácido acrílico, alginato sódico, carragenano, ácido algínico, pectina, una carboximetilcelulosa sódica, o una combinación de los mismos.
  - g. un aglutinante seleccionado entre polivinilpirrolidona, almidón, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, solución de sacarosa, solución de dextrosa, goma guar, goma de xantano, acacia, tragacanto, goma de algarroba y alginato sódico, o una sal del ácido algínico.
17. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque comprende adicionalmente un aglutinante seleccionado entre alginato sódico, o una sal del ácido algínico.
18. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque tirosina en la formulación no es recubierta por un revestimiento de liberación modificada.
19. Un método para preparar una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque comprende:
- a. proporcionar una primera mezcla que comprende una pluralidad de aminoácidos;
  - b. poner en contacto la mezcla con un agente humectante y un aglutinante para formar una mezcla húmeda;
  - c. secar el granulado húmedo uniforme para formar un granulado seco; y
  - d. recubrir el granulado seco uniforme con una composición de liberación modificada.
20. El método de la Reivindicación 19 en donde adicionalmente después de la etapa b) y la etapa c) se hace pasar la mezcla húmeda a través de un tamiz para formar un granulado húmedo uniforme.
21. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende granulados que tienen un rango de tamaño de 0,1 a 1,5 mm.