

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

Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

Señores
PTC THERAPEUTICS MP, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “SALES DE SEPIAPTERINA FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/034505

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: 4/09/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/726,61222/03/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/822,336 30/05/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/678,025 28/05/2019, GC (OFICINA DE PATENTES ESTADOS ARABES DEL GOLFO), 2019/37661

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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 4 de octubre de 2021 bajo el número NC2021/0013288, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar sales farmacéuticas de sepiapterina para tratar trastornos relacionados con tetrahidrobiopterina.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona sales farmacéuticas de sepiapterina que exhiben propiedades físicas mejoradas. En particular, la invención presenta sales de sepiapterina con estabilidad mejorada, tales como nicotinato, fosfato, tartrato, fumarato o clorhidrato.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 04 de octubre de 2021, bajo el número NC2021/0013288.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

El capítulo reivindicatorio señala de manera general cocristales y formas cristalinas. Se le recuerda al solicitante que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el cristal mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. En el caso en el que no se cuente con el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, la forma cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con los datos del método DSC y, opcionalmente, uno o más de DTA, TGA o HSM.

Se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo con el soporte presente en la descripción.

Las reivindicaciones 2, 5, 8, 13 – 15 emplean las expresiones: "y/o", "mayor de", "superior a", "sustancialmente libre", "menos de"; que son imprecisas. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o un rango concreto.

Las unidades de medida "centipoise" en la reivindicación 9 no corresponden a las unidades establecidas por el Sistema Internacional de Medidas, por lo tanto, se solicita hacer las modificaciones respectivas (Pa·s).

La reivindicación 1 no menciona las proporciones de los componentes de la composición. Por lo tanto, se requiere al solicitante que defina las proporciones, de acuerdo con el soporte presente en la descripción.

La expresión "vehículo de dosificación" en la reivindicación 9 no es clara y que podría ser interpretada como un aditivo viscoso o como un aparato para proveer una dosis de la composición. Se sugiere relazar la modificación necesaria.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y con ocasión a la solicitud en estudio se encuentra que, la unidad de medida *centipoise* (Pág. 32, 53) no corresponde a las establecidas por el Sistema Internacional de Unidades (Pa·s), por lo tanto, se solicita hacer las conversiones respectivas.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de mayo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación	Fecha de presentación
D1	NC2019/0006018	“POLIMORFOS DE SEPIAPTERINA Y SUS SALES”	-----	28 de noviembre de 2017
D2	US20180078557	“MEDICINAL AGENT AND BEVERAGE/FOOD FOR PREVENTING CEREBRAL DYSFUNCTION AND IMPROVIDNG SAME”	22 de marzo de 2018	-----
D3	US20130237543	“METHODS OF ADMINISTERING TETRAHYDROBIOPTERIN, ASSOCIATED COMPOSITIONS, AND METHODS OF MEASURING”	12 de septiembre de 2013	-----

D1¹ divulga formas cristalinas de base libre de sepiapterina seleccionadas de los polimorfos A, B, C, D, E, F, y G, y combinaciones de los anteriores, así como polimorfos cristalinos de sales de sepiapterina. Se divulgan igualmente composiciones farmacéuticas, que contienen uno o más de tales polimorfos, y métodos para preparar tales polimorfos (Resumen).

D2² enseña un método para mejorar la depresión de un paciente administrando a un paciente que sufre de depresión una dosis eficaz de sepiapterina o una sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina en una cantidad de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal por día (Resumen).

D3³ da a conocer métodos de tratamiento para administrar tetrahidrobiopterina, incluso en formas de dosificación oral, en formulaciones intravenosas y con alimentos. También se describen ensayos de biopterina para medir la cantidad de biopterina y metabolitos de biopterina en una muestra (Resumen).

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2019/0006018, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga composiciones farmacéuticas de formas cristalinas de sepiapterina y su fecha de presentación, 28 de noviembre de 2017, es anterior a la fecha de presentación de la solicitud bajo análisis, 30 de mayo de 2019. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 863 del 19 de junio de 2019.

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Novedad

¹<https://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/PT/Qbe.aspx?sid=638277121381268824>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044833976/publication/US2018078557A1?q=pn%3DUS2018078557A1>

³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039620159/publication/US2013237543A1?q=pn%3DUS2013237543A1>



Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0013288 del 04 de octubre de 2021) refiere a: “Una composición farmacéutica que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
composición:	composición: (Pág. 5)	composición: (Párr. 0065, 0068, 0071)
una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina de: metanosulfonato, nicotinato, toluensulfonato, bencenosulfonato, sulfato, fosfato, malonato, tartrato, fumarato, gentisato o glicolato	sal o forma cristalina de sal de sepiapterina de: metanosulfonato, nicotinato, toluensulfonato, bencenosulfonato, sulfato, fosfato, malonato, tartrato, fumarato, gentisato o glicolato (Pág. 5)	sal de sepiapterina de: metanosulfonato, toluensulfonato, sulfato, fosfato, fumarato (Párr. 0065, 0068, 0071)
un excipiente farmacéuticamente aceptable	un excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 5, 12)	un excipiente farmacéuticamente aceptable (Párr. 0065, 0068, 0071)

De acuerdo con la tabla anterior, la composición de la reivindicación 1 no es nueva porque sus características habían sido divulgadas previamente en D1 y D2 de manera independiente.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que la composición es una solución acuosa. Alternativamente, la composición puede ser una dispersión, emulsión, gel, loción o vehículo en crema para los diferentes componentes. En una modalidad, el vehículo principal es agua o un solvente biocompatible que es sustancialmente neutro o que se ha vuelto sustancialmente neutro. El vehículo líquido puede incluir otros materiales, tales como amortiguadores, alcoholes, glicerina, y aceites minerales con varios emulsionantes o agentes dispersantes como se conoce en el estado de la tecnología para obtener el pH, la consistencia y la viscosidad deseados. Es posible que las composiciones puedan producirse como sólidos, tales como polvos o gránulos (Pág. 53). En algunas modalidades, la forma cristalina de sepiapterina se formula como partículas entre 50 µm y 250 µm de tamaño (v.g., menos de 100 µm de tamaño) (Pág. 5). Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, ayudas de compresión, desagregantes, tintes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (promotores de deslizamiento del polvo), lubricantes, preservantes, tintas de impresión (printing inks), absorbentes, agentes de suspensión o dispersión, edulcorantes, y aguas de hidratación. Excipientes ejemplares incluyen, pero no se limitan a: ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT - butylated hydroxytoluene), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa, entre otros (Pág. 12)

Asimismo, D2 enseña que un agente diluyente preferible incluye, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina y anhídrido silícico ligero. Un agente suavizante preferible incluye, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal. Un aglutinante preferible incluye, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. un agente disgregante preferible incluye, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica y carboxilmetilalmidón sódico (Párr. 0074-0076). El fármaco no se limita en particular a la forma de dosificación. El medicamento está disponible, por ejemplo, en preparaciones sólidas (como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos y tabletas de liberación sostenida) y



Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

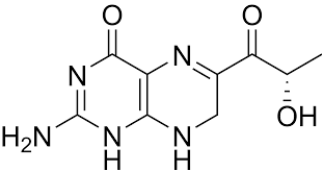
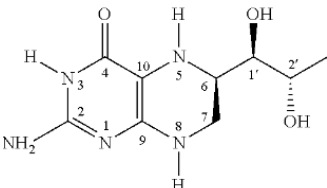
Ref. Expediente N° NC2020/0016582

preparaciones líquidas (como jarabes e inyecciones) (Párr. 0070). Además, se pueden agregar aditivos farmacéuticos tales como un antiséptico, un agente antioxidante, un agente colorante y un agente edulcorante cuando sea necesario (Párr. 0072). Un agente antioxidante preferible incluye, por ejemplo, sulfito y ácido ascórbico (Párr. 0084).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 y 16 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 13 (NC2021/0013288 del 04 de octubre de 2021) refiere a: “La composición farmacéutica de las reivindicaciones 11 o 12, en la que (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Composición:	composición:	composición:
Reivindicación 1 composición:	composición: (Párr. 0065, 0068, 0071)	composición: (Párr. 0191, 0211)
una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina de: metanosulfonato, nicotinato, toluensulfonato, bencenosulfonato, sulfato, fosfato, malonato, tartrato, fumarato, genticato o glicolato	sal de sepiapterina de: metanosulfonato, toluensulfonato, sulfato, fosfato, fumarato  (Párr. 0065, 0068, 0071)	sal de BH4, precursor o derivado de: tartrato, fumarato, fosfato  (Párr. 0191, 0238, 0208-210)
un excipiente farmacéuticamente aceptable	un excipiente farmacéuticamente aceptable (Párr. 0065, 0068, 0071)	un excipiente farmacéuticamente aceptable (Párr. 0191, 0211)
Reivindicación 13 proporción de sepiapterina, o una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, a antioxidante es mayor de 4: 1	comprende antioxidante	proporción BH4, precursor o derivado a antioxidante es 5:1 a 30:1 (Párr. 0211, 0238)

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque divulga una composición que comprende una sal de sepiapterina de: metanosulfonato, toluensulfonato, sulfato, fosfato, fumarato, entre otros; y un vehículo que incluye una variedad de sustancias orgánicas e inorgánicas que se usan comúnmente como ingredientes farmacéuticos (Párr. 0065, 0068, 0071). Además, se puede agregar un agente antioxidante cuando sea necesario (Párr. 0072).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 13 y la composición divulgada de D2 consiste en que la proporción de sepiapterina, o una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, a antioxidante es mayor de 4: 1.

No hay efecto asociado a incluir que la proporción de sepiapterina, o una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, a antioxidante es mayor de 4: 1.



Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocido en D2 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir que la proporción de sepiapterina, o una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, a antioxidante es mayor de 4: 1 para obtener una composición, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a formulaciones estables de tetrahidrobiopterina (BH4), precursor, derivado o análogo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los ejemplos de formulaciones orales estables contienen uno o más de los siguientes ingredientes adicionales que mejoran la estabilidad u otras características de la formulación: aglutinante, agente de desintegración, antioxidante ácido o lubricante o combinaciones de los mismos. Concentraciones ejemplares de antioxidante están entre aproximadamente el 1 % en peso y aproximadamente el 3 % en peso; una proporción en peso ejemplar de antioxidante a BH4 está en el rango de aproximadamente 1:5 a 1:30. En un ejemplo, el ácido ascórbico es el antioxidante y se usa en una proporción de BH4 inferior a 1:1, p. 1:2 o menos, o 1:10 o menos (Párr. 0211, 0238). Se resalta que la sepiapterina es un precursor de la tetrahidrobiopterina (BH4)⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir que la proporción de sepiapterina, o una sal y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, a antioxidante es mayor de 4: 1 del documento D3 en la composición de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 13 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2019/0006018	1 a 12, 16	Novedad
D2	US20180078557	1 a 3, 6 a 7, 9 a 12, 16	Novedad
		13 a 15	Nivel inventivo
D3	US20130237543	13 a 15	Nivel inventivo

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación

⁴Blau, N. & Thöny, Beat & Cotton, R.G.H. & Hyland, Keith. (2001). Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. Fig 78-5. https://www.researchgate.net/publication/233414667_Disorders_of_tetrahydrobiopterin_and_related_biogenic_amines

Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016582		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/034505		30 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
30/05/2018				x					
Solicitante									
PTC THERAPEUTICS MP, 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 a 16					
Palabras clave utilizadas				sepiapterin, Pharmaceutical compositions, salt, crystal, phenylketonuria, tetrahydrobiopterin deficiency, methanesulfonate, nicotinate, toluenesulfonate, benzenesulfonate, sulfate, phosphate, malonate, tartrate, fumarate, gentisate or glycolate					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		C07D 475/00, C07D 475/04, C07D 491/052			
				CPC:					
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 EPO	NC2019/0006018 WO2018102315	28/11/2017	1 a 12, 16	Pág. 5, 12, 53			X, P		
ISR EPO JPO	US20180078557	22/03/2018	1 a 3, 6 a 7, 9 a 12, 16 13 a 15	Párr. 0065, 0068, 0071-0076, 0084			X Y		
	US20130237543	12/09/2013	13 a 15	Párr. 0191, 0238, 0208-0211			Y		
ISR EPO	US9212183	15/12/2015	-				A		
	WO2018102314	07/06/2018	-				P		
	US9181254	10/11/2015	-				A		
EPO	WO2019046849	07/03/2019	-				P		
JPO	JP2012512848	07/06/2012	-				A		
Orbit	US20110144117	16/06/2011	-				A		
	WO17059191	06/04/2017	-				A		
Patbase	US2008207579	28/08/2008	-				A		
	US2012322800	20/12/2012	-				A		
STNext	WO05048926	02/06/2005	-				A		
	WO2013170147	14/11/2013	-				A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.									
O									



Oficio N° 13934 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

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: (15/08/2023)	

