

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2725 de 16 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0012573

Señores
OCULIS EHF.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE CICLOSPORINA A/CICLODEXTRINA”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2016/000816

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de mayo de 2016.

PRIORIDAD: 29/05/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/168,492

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 22 de febrero de 2018, bajo el número NC2017/0012573, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar composiciones alternativas para formulaciones oftálmicas acuosas que contienen ciclosporina A.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición oftálmica acuosa que comprende ciclosporina A, α -Ciclodextrina, γ -ciclodextrina y agua.

3. De la solicitud de patente

1.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 2 y 7 no son claras cuando mencionan el término “*un agente estabilizante polimérico*” pero no especifica cual es el estabilizante, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los ejemplos, en el capítulo descriptivo se menciona que el agente estabilizante polimérico es alcohol polivinílico.

No hay sustento en el capítulo descriptivo para la totalidad de las composiciones que se están reclamando porque no se observa que las partículas de ciclosporina A/ciclodextrina presenten en la totalidad un rango de 100 nm hasta 100 μ m, que comprenden ambos la α -ciclodextrina y la γ -ciclodextrina mencionadas. Por ejemplo, en el capítulo descriptivo se menciona “*las mediciones DLS de las formulaciones F1, F2 y F3 dieron 2 o 3 tamaños de poblaciones y el diámetro medio fue de 200-400 nm basado en la distribución de la intensidad*”, “*en las formulaciones F4, F5 y F6, la ciclosporina A está esencialmente disuelta por completo y las distribuciones por tamaño fueron mayores que en las otras formulaciones, varios tamaños de poblaciones fueron detectados y se determinaron los tamaños principales de partículas 4.9-5.3 nm y 150-250 nm*”, “*en la formulación F7, que contiene únicamente α -ciclodextrina, poblaciones de dos tamaños ocurren cuando los*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2725 de 16 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0012573

tamaños de partículas promedio fueron de 6 nm y 155 nm”, “en la formulación F8, donde ningún excipiente fue incluido excepto las ciclodextrinas, poblaciones de dos tamaños fueron detectadas con tamaños principales determinados en 33.1 nm y 156 nm”, en F10 “poblaciones de cuatro tamaños ocurren con tamaño principal de partícula determinada en 1.53, 246, 362 y 611 nm” y “cuando la formulación contenía únicamente alcohol de polivinilo (F9), poblaciones de cinco tamaños fueron detectadas con tamaño principal de la partícula de 1.22, 5.37, 201, 434 y 850 nm”. Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de tales ejemplos.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de mayo de 2015 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:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5,051,402	“Pharmaceutical composition containing cyclosporine in admixture with α -cycodextrin”	24 de septiembre de 1991
D2	US/2007/0020336 A1	“Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery”	25 de enero de 2007

El documento D1¹ divulga composiciones que comprenden una ciclosporina con una cantidad de α -ciclodextrina o un derivado para mejorar la solubilidad de la ciclosporina en agua (columna 2, renglones 60-65).

El documento D2² divulga composiciones oftálmicas que comprende fármaco (dentro de ellos cicloporina A), ciclodextrinas (α -ciclodextrina, β - ciclodextrina y γ - ciclodextrina) y agua, donde se forman nano y macropartículas de 10 nm a 50 μ m que debido a su tamaño y/o carga superficial, poseen propiedades mucoadhesivas que dan como resultado un aumento en la absorción del fármaco en el ojo. En las composiciones se usan las ciclodextrinas en proporciones de 2 a 25% (p/v). Estas ciclodextrinas se usan ya sean solas o en una mezcla de dos o más. La cantidad relativa de fármaco disuelto en las suspensiones oculares acuosas se pueden ajustar usando mezclas de ciclodextrinas que tienen una solubilidad en agua en cierta medida limitada y ciclodextrinas mas solubles en agua. Por lo tanto, las ciclodextrinas se usan tanto como agentes solubilizantes como para obtener una administración sostenida del fármaco después de administración tópica. Las partículas de fármaco/ciclodextrinas son capaces de disolverse en el flujo lagrimal acuoso, generalmente en 24 horas; manteniendo una concentración constante elevada del fármaco disuelto en el fluido lagrimal acuoso (Pág. 1 párrafos 0002 y 0004, Pág. 2 párrafo 0008, Pág. 3 párrafos 0027 y 0030, Pág. 8 párrafo 0080, Pág. 9 párrafo 0089, Pág. 16 párrafo 0149 y Pág. 17 párrafo 0184).

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5051402A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19910924&DB=&locale=en_EP

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/e3/1a/81/821d9a6bae1dab/US20070020336A1.pdf>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2725 de 16 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0012573

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición oftálmica acuosa que comprende:*

(a) Ciclosporina A;

(b) α -Ciclodextrina;

(c) γ -ciclodextrina;

(d) partículas de ciclosporina A/ciclodextrina con diámetros de desde alrededor de 100 nm hasta de alrededor de 100 μ m, que comprenden ambos la α -ciclodextrina y la γ -ciclodextrina mencionadas; y

(e) agua;

La concentración total de dicha ciclosporina A en la composición siendo desde alrededor del 0.01% (p/v) hasta alrededor del 1.0% (p/v), la concentración total de dicha α -ciclodextrina en la composición siendo desde alrededor del 1% (p/v) hasta alrededor del 25% (p/v), la concentración total de γ -ciclodextrina en la composición siendo desde el 1% (p/v) hasta alrededor del 25% (p/v), y la fracción total de ciclosporina en partículas con diámetros superiores a alrededor de 300 nm no siendo de menos de alrededor del 10%.”
(Radicado N° NC2017/0012573 del 22 de febrero de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición oftálmica acuosa que comprende:	Una composición acuosa que comprende (columna 2, renglones 60-65)	Composiciones oftálmicas acuosas que comprende fármaco, ciclodextrinas y agua (Pág. 3, párrafo 0028)
Ciclosporina A	Ciclosporina (columna 2, renglones 60-65)	El fármaco puede ser cicloporina A (Pág. 8, párrafo 0080)
α -Ciclodextrina	α -Ciclodextrina (columna 2, renglones 60-65)	La ciclodextrina se selecciona de α -ciclodextrina, β - ciclodextrina y γ -ciclodextrina (Pág. 3, párrafo 0028)
γ -Ciclodextrina	No menciona	La ciclodextrina se selecciona de α -ciclodextrina, β - ciclodextrina y γ -ciclodextrina (Pág. 3, párrafo 0028)
Partículas de ciclosporina A/ciclodextrina con diámetros de desde alrededor de 100 nm hasta de alrededor de 100 μ m, que comprenden ambos la α -ciclodextrina y la γ -ciclodextrina mencionadas y agua;	No menciona	Partículas sólidas de complejo de fármaco/ciclodextrina, suspendidas en la fase acuosa, el tamaño de las partículas sólidas es de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1 μ m (Pág. 3, párrafo 0028)
La concentración total de dicha ciclosporina A en la composición siendo desde alrededor del 0.01% (p/v) hasta alrededor del 1.0% (p/v), la concentración total de dicha α -ciclodextrina en la composición siendo desde alrededor del 1% (p/v) hasta alrededor del 25% (p/v), la concentración total de γ -ciclodextrina en la composición siendo desde el	No menciona	La ciclodextrina como se usa es por lo general de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 25%; la cantidad relativa de fármaco disuelto en las suspensiones oculares acuosas se pueden ajustar usando mezclas de ciclodextrinas que tienen una solubilidad en agua en cierta medida limitada y ciclodextrinas mas solubles en agua. Por lo tanto, las ciclodextrinas se usan para obtener una administración sostenida del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2725 de 16 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0012573

1% (p/v) hasta alrededor del 25% (p/v), y la fracción total de ciclosporina en partículas con diámetros superiores a alrededor de 300 nm no siendo de menos de alrededor del 10%.”		fármaco después de administración tópica (Pág. 9, párrafo 0083). Una fase sólida de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 95% del fármaco como partículas sólidas de complejo de fármaco/ciclodextrina (Pág. 17, párrafo 0185).
--	--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones que comprenden una ciclosporina con una cantidad de α -ciclodextrina o un derivado para mejorar la solubilidad de la ciclosporina en agua (columna 2, renglones 60-65).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en la formación del complejo de fármaco/ciclodextrina.

El efecto que se logra al formar el complejo fármaco/ciclodextrina es aumentar el flujo y la permeabilidad de la ciclosporina A en las membranas semipermeables.

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 aumentar el flujo y la permeabilidad de la ciclosporina A en membranas semipermeables?

Sin embargo, el incluir la formación de un complejo fármaco/ciclodextrina, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a composiciones oftálmicas que comprende fármaco (dentro de ellos cicloporina A), ciclodextrinas (α -ciclodextrina, β - ciclodextrina y γ - ciclodextrina) y agua. (Pág. 1 párrafos 0002 y 0004, Pág. 2 párrafo 0008, Pág. 3 párrafos 0027 y 0030, Pág. 8 párrafo 0080, Pág. 9 párrafo 0089, Pág. 16 párrafo 0149 y Pág. 17 párrafo 0184).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la formación de complejos de fármaco/ciclodextrinas del documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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	US 5,051,402	1 - 10	Nivel inventivo
D2	US/2007/0020336 A1	1 -10	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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

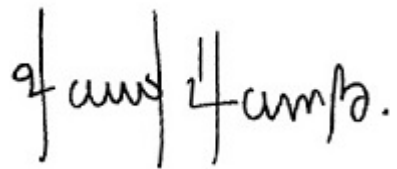
Oficio N° 2725 de 16 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0012573

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2725 de 16 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0012573

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0012573		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2016/000816		27 de mayo de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
29/05/2015				x					
Solicitante									
OCULIS EHF.									
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 – 10
Palabras clave utilizadas	Cyclodextrin nanotechnology Cyclosporin and cyclodextrin
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61K 47/48, A61K 9/50, A61K 9/51
	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)
Google patent	US/2007/0020336 A1	25/01/2007	1 – 10	-	Y
Espacenet	US 5,051,402	24/09/1001	1 – 10	-	Y

(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: (04/04/2019)
Examinador: NINI JOHANA SCARPETA ROMERO