

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0010091** Solicitud de patente de invención a favor de **PROMIUS PHARMA LLC** Título: **COMPOSICIONES TÓPICAS QUE COMPRENDEN CLOBETASOL, DIETILENGLICOL MONOETIL ÉTER Y ALCOHOLES GRASOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 986 del 22 de enero de 2020 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 16 de diciembre de 2019.

1. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que el pliego reivindicatorio ha sido modificado, de manera que junto con este memorial se presenta un total de 34 reivindicaciones que reemplazan las anteriores. En este sentido, es importante resaltar que todas y cada una de estas reivindicaciones cumplen en su totalidad las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486, de manera que definen la invención de manera clara, precisa y concisa.

Ahora bien, respecto a la objeción por el uso del término “sustancialmente”, me permito indicar que dicho término ha sido eliminado de las reivindicaciones, de manera que ahora se define específicamente que la composición está libre de propilenglicol; así pues, es claro que esta nueva definición permite establecer de manera clara el alcance de las reivindicaciones. En consecuencia, consideramos superada la objeción relacionada con este término.

Por otra parte, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el pliego reivindicatorio, consideramos que todas y cada una de las reivindicaciones define una modalidad de la invención con diferente y adecuado alcance, de manera tal que ninguna de ellas reclama la misma materia de otras reivindicaciones o de las reivindicaciones de las cuales dependen. En este caso, de manera respetuosa diferimos de la apreciación del examinador si considera que, por ejemplo, las reivindicaciones 2 y 14 reclaman la misma materia, puesto que, contrario a dicho análisis, es evidente que si bien se refieren a que el clobetasol puede ser propionato de clobetasol, cada una de estas reivindicaciones tienen diferentes alcances, puesto que las reivindicaciones 2 y 14 dependen de la reivindicación 1 y 13, respectivamente y, como se puede notar, la reivindicación 13 define características adicionales a la reivindicación 1; de manera tal que las reivindicaciones 2 y 14 no definen la misma materia y, en consecuencia no son redundantes.

Esto mismo ocurre con otras reivindicaciones que, si bien, pareciera que definen la misma materia, leídas en el contexto de las reivindicaciones de las cuales dependen, no tienen el mismo alcance. Por este motivo, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción relacionada con la supuesta falta de concisión del pliego reivindicatorio.

Finalmente, me permito señalar que la expresión “fase acuosa que comprende agua” fue modificada a “fase acuosa”, teniendo en cuenta las aclaraciones realizadas por el examinador y con el propósito de evitar posibles redundancias. Por lo tanto, consideramos superada esta objeción.

2. Novedad

Respecto a la novedad de la invención que aquí se reclama, me permito señalar que la nueva reivindicación independiente 1 fue modificada de manera que ahora se define que la composición comprende un agente de penetración que es dietilenglicol monoetil éter, como se definía previamente en las anteriores reivindicaciones 8 y 11. En este sentido, es importante resaltar que el documento D1 no menciona a lo largo de su descripción, que la emulsión aceite en agua de uso tópico que allí se divulga comprenda o pueda comprender dietilenglicol monoetil éter como agente de penetración, tal como se menciona en la presente reivindicación independiente. Por lo tanto, es evidente que la composición que aquí se reclama es novedosa en vista del arte previo y, en específico, sobre las enseñanzas del documento D1 citado por el examinador, razón por la cual, de manera respetuosa solicitamos que se retire la objeción relacionada con la novedad de la composición de la presente invención.

3. Nivel inventivo

De manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción relacionada con el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud, puesto que, contrario a las afirmaciones del examinador, la composición tópica que aquí se reclama no habría podido ser derivada de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo y, en específico, las enseñanzas de los documentos D1 y D2 solos o en combinación, como se explica a continuación.

En primera medida, es pertinente mencionar que el documento D1 describe composiciones útiles en el tratamiento de la psoriasis, en el cual se reconoce el problema de las altas concentraciones de propionato de clobetasol. En este sentido, el problema técnico en vista de las enseñanzas del documento D1 puede plantearse como “¿Cómo obtener una composición en la que se reduzcan los problemas debido a las altas concentraciones de propionato de clobetasol?”. Así pues, dicho documento resuelve este problema de una manera diferente a como se resuelve en la presente invención. En específico, el documento D1 enseña composiciones en las que el agente activo está presente en forma de gotitas de tamaño nano. En contraste, la presente solicitud resuelve dicho problema mediante el uso de un agente potenciador de la penetración que es el dietilenglicol monoetil éter, el cual no se menciona ni se sugiere en el documento D1, por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia no tendría ninguna motivación para incluir este agente potenciador en la composición de dicho documento con la expectativa de obtener los resultados que se demuestran en la presente solicitud.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el documento D1 no revela ni sugiere la solución propuesta en la presente solicitud, se esperaría que el documento D2 supla dichas deficiencias. Sin embargo, el documento D2 solamente describe una formulación tópica de esteroides; de hecho, este documento describe una amplia gama de posibles ingredientes activos esteroidales. Por lo tanto, para llegar a la composición que se define en la reivindicación 1 de la presente solicitud, una persona normalmente versada en la materia necesitaría hacer una serie de selecciones de varias listas diferentes de posibles ingredientes divulgados en dicho documento D2. En este sentido, es relevante señalar que el propionato de clobetasol es solo un esteroide posible incluido en una larga lista de posibles esteroides; no obstante, ninguna de las reivindicaciones ni los ejemplos de dicho documento describen una composición de propionato de clobetasol. Así pues, la única mención del propionato de clobetasol en el documento D2 está en la larga lista de posibles esteroides.

En adición a lo anterior, cuando se describe la concentración del agente activo en el documento D2, la mayoría de las referencias mencionan esteroides específicos que no son propionato de clobetasol. En este sentido, es claro que no hay una descripción directa e inequívoca en dicho documento de una composición que comprenda propionato de clobetasol en un rango de concentración entre 0.015% y 0.035% (p/p), tal como se describe en la presente invención. Por lo tanto, es evidente que un experto en la materia técnica farmacéutica no habría modificado el documento D1 con base en las enseñanzas del documento D2 para obtener la composición aquí reclamada.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, es evidente que la composición que aquí se reclama es inventiva en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2 solos o en combinación, puesto que dichos documentos no dan ninguna sugerencia de que la inclusión de un agente de penetración tal como el dietilenglicol monoetil éter pueda resolver el problema técnico planteado. Por lo tanto, respetuosamente solicitamos el retiro de la correspondiente objeción.

Aun así, si persistiera cualquier duda respecto del nivel inventivo de la invención reclamada en la presente solicitud, me permito señalar que los inventores de esta proporcionan información adicional respecto a las ventajas técnicas que proporciona la composición de la presente solicitud. Esto, teniendo en cuenta que las ventajas técnicas o resultados inesperados, son un indicio evidente de la presencia de nivel inventivo en una invención, como se señala en el INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su Despacho.

Al respecto, resulta válido señalar que, tal como se conoce ampliamente en el campo técnico, el propionato de clobetasol es un corticosteroide súper potente (clase I) con actividad antiinflamatoria tópica; adicionalmente, se conoce que los corticosteroides tópicos son efectivos en el tratamiento de la psoriasis y las dermatosis sensibles a los corticosteroides, principalmente debido a sus acciones antiinflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras. Respecto a esto, los productos tópicos que contienen propionato de clobetasol se comercializan con una concentración del 0,05% p/p en países como Estados Unidos y en otros territorios. Mientras que las formas de dosificación de propionato de clobetasol actualmente disponibles en el mercado incluyen cremas, pomadas, geles, lociones y espumas.

En este sentido, cada una de las formas de dosificación aprobadas actualmente disponibles se formuló de manera tal que contenga al menos 0.05% de propionato de clobetasol. Al respecto, los inventores de la invención aquí reclamada se plantearon la posibilidad de desarrollar una formulación de crema de propionato de clobetasol con menor concentración (es decir, <0.05%) para el tratamiento de la psoriasis, esto con el propósito de abordar el problema del efecto secundario endocrino de la composición del 0.05% y también pensando en conservar una eficacia similar a las composiciones de clobetasol de mayor potencia para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis sensibles a corticosteroides.

Para esto, los inventores desarrollaron y probaron varias composiciones de crema tópica que contienen propionato de clobetasol, composiciones que se describen en la descripción de la presente solicitud. Así pues, el desarrollo de la formulación se realizó manteniendo la concentración de todos los ingredientes iguales y cambiando solo en clobetasol y dietilenglicol monoetil éter, con el propósito de evaluar el efecto de este último en dicha formulación, como se puede observar en el siguiente cuadro:

Muestra No.	Ingredientes	Ejemplo 7 (Lote: DER-020/047)	Ejemplo 6 (Lote: DER-020/030)	Ejemplo 5 (Lote: DER-020/039)
1	Clobetasol Propionato USP	0.05	0.025	0.025
2	Alcohol cetosteárilico NF	3	3	3
3	Estearato de glicerilo & PEG 100 Estearato (Arlacel 165)	6	6	6
4	Cera blanca NF	1	1	1
5	Dietilenglicol monoetil éter NF (TRANSCUTOL®)	10	10	3
6	Hidroxil tolueno butilado NF	0.05	0.05	0.05
7	Miristado de isopropilo NF	10	10	10
8	Ciclometicona NF	5	5	5
9	Metilparabeno NF	0.2	0.2	0.2
10	Propilparabeno NF	0.4	0.4	0.4
11	Agua purificada USP	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100

Partiendo de dichas composiciones mencionadas en el cuadro anterior, los inventores de la composición de la presente solicitud pensaron que la incorporación de dietilenglicol monoetil éter (TRANSCUTOL®) mejoraría la absorción cutánea del clobetasol, esperando así que se pudiera lograr una mayor eficacia terapéutica. De esta manera, las tres composiciones mencionadas anteriormente se evaluaron en un estudio de absorción percutánea *in vitro* utilizando el modelo de dosis finita de piel humana franz y este es un estudio de curso de tiempo. La conclusión del estudio fue un aumento en la concentración de TRANSCUTOL® aumento del flujo medio (ng / cm2 / h) de clobetasol.

Tabla 1: Flujo medio (ng/cm²/h) Resultados: resumen del donante

Absorción percutánea de propionato de clobetasol (CP) a través de la piel del tronco humano ex vivo durante 48 horas desde una sola aplicación (SE media, n = 3 donantes con 9, 18 o 27 cámaras/formulación/duración de la dosis).

Tiempo (en horas)	0.025% CP + 3% TRANSCUTOL® + otros ingredientes	0.025% CP + 10% TRANSCUTOL® + otros ingredientes	0.050% CP + 10% TRANSCUTOL® + otros ingredientes
2 (27 cámaras)	0.189 ± 0.128	0.097 ± 0.107	0.139 ± 0.093
6 (26 cámaras)	0.442 ± 0.314	0.451 ± 0.453	0.654 ± 0.473
10 (18 cámaras)	0.610 ± 0.311	0.757 ± 0.642	1.133 ± 1.055
18 (18 cámaras)	0.961 ± 0.494	1.258 ± 1.117	1.763 ± 1.307
36 (9 cámaras)	1.149 ± 0.951	1.852 ± 1.884	2.227 ± 1.436

Tabla 2: Absorción total de propionato de clobetasol

Absorción percutánea y penetración de propionato de clobetasol (CP) ex vivo en y a través de la piel del torso humano a las 8, 24 y 48 horas desde una única aplicación (media ± EE, con n = 3 donantes) (µg / cm²)

Artículo evaluado	8 Horas	24 Horas	48 Horas
0.025% CP + 3% TRANSCUTOL® + otros ingredientes (Lote DER- 020/039)	0.002 ± 0.002	0.019 ± 0.003	0.042 ± 0.021
0.025% CP + 10% TRANSCUTOL® + otros ingredientes (Lote DER- 020/030)	0.002 ± 0.001	0.024 ± 0.013	0.062 ± 0.035
0.050% CP + 10% TRANSCUTOL® + otros ingredientes (Lote DER- 020/047)	0.002 ± 0.001	0.033 ± 0.017	0.079 ± 0.030

Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos resumidos en las anteriores tablas 1 y 2, es claro que la presencia de TRANSCUTOL® habría aumentado el flujo y absorción de clobetasol, mientras que la presencia de otros ingredientes en la composición tuvo un papel de auxiliares de formulación en la composición, encontrando entre estos agentes espesantes, agentes emulsionantes, emolientes, etc., por lo tanto, es claro que la inclusión de ingredientes que no sean TRANSCUTOL® podría modificarse de acuerdo con el conocimiento medio de una persona normalmente versada en la materia técnica del campo de la formulación farmacéutica, esperando de manera obvia que dichas modificaciones no tendrían ningún efecto sobre la eficacia terapéutica de la composición.

Estos y los demás ejemplos incluidos en el Capítulo Descriptivo de esta solicitud demuestran que la formulación que aquí se reclama posee un efecto terapéuticamente equivalente de la composición de clobetasol al 0.05% conocida en el campo técnico y, consideramos que la eficacia terapéutica del propionato de clobetasol se incrementó debido a la penetración mejorada este por la inclusión de dietilenglicol monoetil éter.

Por lo tanto, es evidente que la invención que aquí se reclama es inventiva en vista de las enseñanzas del arte previo, puesto que, como se ha explicado a lo largo del presente memorial, una persona normalmente versada en la materia no tendría ninguna sugerencia o motivación basada en las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2 solos o en combinación, para reducir la proporción de clobetasol en una formulación farmacéutica y al mismo tiempo incluir un agente de mejora de la penetración como el dietilenglicol monoetil éter esperando así encontrar una formulación farmacéutica con propiedades mejoradas.

Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se reconsidere la evaluación respecto a la patentabilidad de la presente solicitud, teniendo en cuenta que se ha demostrado ampliamente que la formulación de la presente solicitud es novedosa y no habría podido ser derivada de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 citados por el examinador.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41