



Bogotá D.C.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Carrera 13 No. 27-00

Asunto: Respuesta Requerimiento Oficio 15194 de 1 de diciembre de 2020

Referencia: Expediente No. NC2017/0007374

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “METODO PARA DETERMINAR EL FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR IN VITRO”

Solicitante: Universidad Nacional de Colombia

EDWIN CICERY VEGA, mayor de edad, de nacionalidad colombiana, con domicilio en Bogotá (Colombia) identificado como aparece al pie de mi firma, apoderado conforme al poder que se adjunta a la presente comunicación, me permito dar respuesta al Requerimiento de Fondo emitido por su despacho, mediante Oficio 15194 de 1 de diciembre de 2020 respecto de la Patente de Invención, Titulada “*método para determinar el factor de protección solar in vitro*” radicada bajo el número NC2017/0007374 en los siguientes términos:

3. De la solicitud de patente

3.1 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Se allega un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizan algunas correcciones evidenciadas en el requerimiento de fondo que incluye algunos de los siguientes cambios:

El examinador señala que “*La reivindicación 1 no es clara, ya que hace referencia al uso del ácido hialurónico cuando menciona: “caracterizado por usar ácido hialurónico”, y por tanto es necesario retirar cualquier referencia al uso del mismo. Se sugiere realizar las aclaraciones adecuadas. Además, la reivindicación 1 no es clara cuando emplea términos abreviados: “AH y PMMA o C”, que no definen el compuesto empleado y por el contrario podría dar lugar a confusiones o ambigüedades. Se sugiere definir cada abreviatura en la reivindicación independiente*”

Además, el examinador expresa que *“La reivindicación 1 no es concisa ya que no presenta las condiciones o características de operación de dicho método, como sí se observan en las reivindicaciones dependientes. Se sugiere adicionar las características de las reivindicaciones 2 a 6 en la reivindicación 1, en cada uno de sus pasos.*

Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras cuando mencionan: “siguiendo lo establecido por la norma ISO 24444:2010”, ya que se remite a una norma externa a la invención y que no la caracteriza. Se sugiere remitirse exclusivamente a información del método para la determinación del factor de protección solar, con sus respectivas características y eliminar cualquier referencia externa del mismo. Lo anterior siempre y cuando se remita a información correctamente sustentada en el capítulo descriptivo.”

Por lo tanto, para dar respuesta a estas objeciones, el nuevo capítulo reivindicatorio presentado incluye cambios en donde la reivindicación 1 ahora introduce las definiciones de las siglas y no tiene referencias relacionadas con el **uso** de Ácido Hialurónico.

La referencia de la norma ISO 24444:2010 también fue eliminada para evitar confusión en las reivindicaciones 4 y 5.

En cuanto a la concisión de la reivindicación 1, se precisa el paso a relacionado con la aplicación del sustrato.

Así las cosas, se considera de forma respetuosa, que se han superado completamente las objeciones de claridad presentadas por el examinador y, por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3.2 Descripción (Art. 28 Decisión 486)

El examinador señala que *“La descripción de la invención debe ser clara y completa, de manera que una persona versada en la materia pueda ejecutarla. Al revisar las modificaciones presentadas bajo el radicado No. NC2017/0007374 del 04 de octubre de 2017, se observa que en la nueva reivindicación 1 se contemplan características técnicas que no habían sido señaladas en el capítulo descriptivo, tales como lo reclamado en los literales a – d. Se sugiere realizar las modificaciones necesarias.*

Por otra parte, en vista de la referencia tanto en la descripción, como en las reivindicaciones de la norma ISO 24444:2010, existe falta de suficiencia en la presente solicitud, dado que la norma ISO menciona tanto los procesos como los parámetros fundamentales para determinar la calidad de los filtros solares. Por lo tanto, es necesario que el solicitante adjunte dicha norma como parte integral de la presente solicitud.”

Aunque consideramos que la descripción incluye información suficiente, presentamos un nuevo capítulo descriptivo anexo para dar respuesta a estas objeciones.

Para dar respuesta a las recomendaciones del examinador, se adjunta la sección de la norma ISO 24444:2010 a la que se hace referencia en el método. Dicha norma ISO 24444:2010 solo se menciona en los ejemplos de aplicación y lo único que se cita de ésta es la cantidad de muestra a aplicar en los portamuestras utilizados en el método y mencionados en los ejemplos como sigue: *“lo correspondiente a 1mg/cm² siguiendo lo establecido por la norma ISO 24444:2010 “determinación in vivo del factor de protección solar (FPS)”*. Sin embargo, cabe aclarar que la norma es una referencia metodológica y procedimental y en el caso del ejemplo reportado se hace una corrección.

En relación con las características reclamadas en los literales a – d consideramos que en la descripción radicada y evaluada se menciona las etapas en el siguiente inserto:

El método incluye los siguientes aspectos:

- 1** caracterización de propiedades físicas tanto del soporte de PMMA como del AH (en sus dos estados) en términos de espesor, rugosidad, densidad, estabilidad frente a medios oleosos y acuosos.
- 2** definición de las características de ensayo: Longitud de onda de exposición y tiempo de exposición. Estandarización del método de aplicación de las formulaciones de referencia y prueba sobre el montaje soporte — sustrato teniendo en cuenta cantidad por unidad de área, forma de aplicación, presión de aplicación, tiempo de secado, tiempo de radiación, periodo entre el momento de la exposición a la radiación y la medida espectrofotométrica.
- 3** evaluación del efecto de la radiación sobre el AH en términos de porcentaje de degradación a las condiciones descritas con el fin de obtener una referencia del grado máximo de degradación.
- 4** utilización de los productos a evaluar y cálculo en términos de porcentaje de protección respecto a la referencia obtenida, para determinar la capacidad que tienen estos protectores solares de evitar la degradación del AH, es decir cuánto impiden la degradación a partir del máximo alcanzado.

Bajo las condiciones descritas, el máximo de degradación que alcanza el AH sin ningún tipo de protección es superior al 30%, valor utilizado como referencia para el cálculo del porcentaje de protección que ofrecen los productos de protección solar.

Y en particular en el ejemplo de aplicación práctica que dice lo siguiente:

Una vez establecido el modelo de correlación entre el porcentaje de protección del AH y su correspondencia en FPS, se llevó a cabo la determinación del FPS estimado para 7 productos del mercado etiquetados con FPS 50. Para á ensayo se utilizó la dispersión acuosa de AH al 0,7% p/v y por consiguiente la aplicación homogénea de los productos se realizó sobre la superficie de cuarzo de una celda estándar, lo correspondiente a 1mg/cm² siguiendo lo establecido por la norma ISO 24444:2010 "determinación in vivo del factor de protección solar (FPS)". Una vez secado el producto, se realizó la exposición a la radiación UV

controlando la longitud de onda y el tiempo de exposición. La evaluación se realizó por triplicado con un coeficiente de variación inferior al 3,5%. Una vez obtenidos los datos se procedió a realizar el cálculo del porcentaje de degradación del AH en cada caso y frente a la degradación máxima (sin ningún producto aplicado) se calculó el porcentaje de protección encontrando que se alcanzaron valores entre el 60 y 75% como se observa en la Figura 5. Al utilizar el modelo matemático desarrollado en la metodología se encontró que el FP5 estimado corresponde a valores superiores a 50, resultados aceptables y concordantes con lo esperado para la metodología propuesta.

Sin embargo y como se mencionó anteriormente, se realizaron unas aclaraciones específicas en el nuevo capítulo descriptivo. Con estas aclaraciones se hace más explícito lo mencionado en la Reivindicación 1:

Bajo el título “descripción de la invención” el párrafo 4 describe en que consiste el montaje 1 (Inicié el párrafo con “El primer montaje”). El párrafo 5 describe el montaje 2. A estos dos hace referencia el literal a) de la Reivindicación 1. Luego, se incluyó un párrafo 7 donde se hace un resumen de estas 2 opciones y se hace explícito lo reivindicado en este literal.

Se incluyó un párrafo adicional que complementa la descripción expuesta en el literal b) de la reivindicación 1 haciendo más explícito lo de la exposición perpendicular.

Por lo anterior, consideramos que los cambios realizados en el capítulo reivindicatorio y en el capítulo descriptivo responden a las inquietudes señaladas en el requerimiento.

Agradezco de antemano la atención prestada y la atenta colaboración en las gestiones requeridas.

Cordialmente,



EDWIN CICERY VEGA

Apoderado

C.C. No. 1.026.555.968}

T.P. No. 215.428

Universidad Nacional de Colombia

Anexos:

1. Poder
2. Capítulo reivindicatorio
3. Capítulo descriptivo

Capítulo reivindicatorio

Se reclama:

1. Un método para la determinación del factor de protección solar (FPS) in vitro caracterizado por la incorporación de ácido hialurónico (AH) como sustrato natural, líquido o sólido, en concentraciones entre 0.2% p/v y 1% p/v en un espectrofotómetro modificado, atendiendo a las siguientes etapas:

a. Aplicar la sustancia cuyo FPS se determina sobre el porta muestras (PM) y el sustrato de AH en forma sólida sobre una película de soporte para la muestra en polimetilmetacrilato (PMMA) o en forma líquida en una celda de cuarzo (C);

b. Proyectar perpendicularmente radiación UV sobre la muestra, el sustrato de AH y el soporte, la que finalmente es recogida por el detector del espectrofotómetro;

c. Evaluar el porcentaje de degradación del ácido hialurónico determinando su transmitancia en el rango UV respecto al grado máximo de degradación a las condiciones del ensayo;

d. Repetir el procedimiento anterior para otra muestra cuyo FPS se quiera determinar.

2. El método para la determinación del factor de protección solar (FPS) reivindicado en 1, caracterizado porque el ácido hialurónico (AH) se utiliza como sustrato líquido en dispersión acuosa.

3. El método para la determinación del factor de protección solar (FPS) reivindicado en 1, caracterizado porque el ácido hialurónico (AH) se utiliza como sustrato sólido formado por casting una película de espesor entre 0,1mm y 0,3mm.

4. El método para la determinación del factor de protección solar (FPS) reivindicado en 1 y 2, caracterizado porque el sustrato líquido se dispone en una celda de cuarzo (C) de 5 mL hasta un volumen de 3mL y sobre la cara del porta muestras que apunta al monocromador se aplica en cantidad de $1\text{mg}/\text{cm}^2$ el producto de protección solar a evaluar.

5. El método para la determinación del factor de protección solar (FPS) reivindicado en 1 y 3, caracterizado porque la muestra a determinar se monta sobre un porta muestras (PM), en cantidad de $1\text{mg}/\text{cm}^2$ del producto de protección solar a evaluar, seguido por el sustrato sólido (AH) respaldado por una placa de polimetilmetacrilato (PMMA).

6. El método para la determinación del factor de protección solar (FPS) reivindicado en 1, 2, 3, 4 y 5, caracterizado por que las longitudes de onda de la luz incidente dentro del sistema óptico están en el rango entre 200 – 400 nm.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En esta invención se han encontrado 4 materiales constituyentes de la piel que son susceptibles a daño por la radiación UV, a saber: colesterol, colágeno, elastina y ácido hialurónico (AH). Éste último es un glicosaminoglicano de origen natural que consiste en un polímero lineal de peso molecular de 50.000-13.000.000 daltons. Es un polisacárido hecho a partir de unidades repetidas de ácido glucurónico y N-acetil-glucosamina, unidas por enlaces β 1-3 y β 1-4 alternantes. El HA utilizado en esta invención y al que llamaremos sustrato, fue adquirido de fuente comercial y corresponde a un polvo fino, blanco y de olor característico con peso molecular dentro del rango anteriormente descrito.

Gracias a sus características fisicoquímicas y de formación de película fue posible obtener el sustrato en dos estados a la misma concentración: Líquido como dispersión acuosa traslúcida y ligeramente viscosa, y sólido como película delgada transparente. Ambos estados son susceptibles a la radiación.

Para la elaboración del sustrato en estado líquido, se prepara una dispersión acuosa con una concentración inferior al 1% p/v de AH (la cual está relacionada con la cantidad de AH presente en la piel, la respuesta frente a la radiación y el manejo del material), a una temperatura entre 17 y 21°C y agitación en un rango de 1200 a 1500 rpm durante 1 hora. Para el estado sólido, con la preparación descrita se realiza un vertimiento sobre un molde de poliestireno con dimensiones de 1.6 × 1.1 cm y mediante el método casting, dejando secar durante 3 horas a una temperatura entre 45 - 55 °C. Posteriormente, las películas se retiran de los moldes y se almacenan a una temperatura entre 17 y 21°C y una humedad relativa entre 18 y 22% hasta su posterior uso.

El primer montaje para la evaluación del sustrato en estado sólido (Figura 1) consiste en una película delgada de AH en la base del portamuestras, sobre ésta va una película delgada de soporte cuyo material, polimetilmetacrilato (PMMA), es inerte a la radiación; sobre ésta última se aplica homogéneamente el producto que va a servir de protector para el AH frente a la radiación UV.

El segundo montaje corresponde a la evaluación del sustrato en estado líquido (Figura 2), que consiste en utilizar directamente la dispersión de AH incorporado dentro de una celda de cuarzo estándar, material que es transparente a la radiación UV y por lo tanto es utilizado como soporte para aplicar homogéneamente el producto que va a servir de protector para el AH.

Ambos montajes permiten ser expuestos a condiciones de radiación UV controladas en cuanto a tiempo y tipo de radiación ya que durante la investigación se logró definir que la degradación del AH es dependiente de la longitud de onda a la cual se expone y del tiempo de exposición. Una vez terminada la exposición de los montajes a la radiación UV, se evalúa el efecto de la radiación sobre el AH mediante la verificación de su transmitancia en el rango UV del espectro electromagnético. Para esto, se puede utilizar tanto la película delgada como la dispersión acuosa, teniendo en cuenta que se

comportan de igual manera frente a la radiación y que el portamuestras del aparato permite la utilización de uno u otro indistintamente.

En resumen, dependiendo el montaje que se vaya a usar, la muestra a la cual se le va a determinar el FPS, se aplica así: para el primer montaje, el portamuestras (PM) es una película de polimetilmetacrilato (PMMA) y para el segundo montaje el PM es una de las caras de la celda de cuarzo.

Adicionalmente, cada uno de los montajes pueden ser expuestos a la radiación, la cual sigue el siguiente recorrido: llega perpendicularmente a la muestra, seguida del soporte, seguida del sustrato y finalmente llega al espectrofotómetro donde se registra el cambio generado sobre el sustrato.

Las medidas de transmitancia del AH se realizan utilizando el sistema óptico que se muestra en la figura 3. Se utiliza incidencia normal del haz de luz para el rango de longitudes de onda entre los 200 - 400 nm.

Una fuente de voltaje (1) permite encender la lámpara o fuente de radiación UV (2). La luz proveniente de la lámpara (2) llega al monocromador (4). Antes de que la luz llegue al monocromador (4) ésta se hace pasar por el chopper o estroboscopio (3), el cual pulsa la luz a una determinada frecuencia y es controlada por el amplificador Lock-in (9). En el monocromador (4), la luz se descompone en sus longitudes de onda fundamentales y esta luz monocromática pasa a través de una rendija (5), para finalmente incidir perpendicularmente sobre la superficie de la película o la celda respectivamente. El montaje es colocado en el portamuestras (6), de manera que la luz transmitida por éste es recogida en el detector (7). La señal de salida (después de detector) es amplificada en el preamplificador (8) y analizada por el amplificador Lock-in (9).

El portamuestras (6) es intercambiable y por esta razón permite medir la intensidad de la luz transmitida para ambos montajes (película delgada y dispersión).

La metodología está enmarcada en la determinación de un valor estimado de FPS a través de una correlación matemática entre el valor FPS “in vivo” de cada producto y un porcentaje de protección al AH ofrecido por dichos productos. El método incluye los siguientes aspectos:

1) caracterización de propiedades físicas tanto del soporte de PMMA como del AH (en sus dos estados) en términos de espesor, rugosidad, densidad, estabilidad frente a medios oleosos y acuosos.

2) Definición de las características de ensayo: Longitud de onda de exposición y tiempo de exposición. Estandarización del método de aplicación de las formulaciones de referencia y prueba sobre el montaje soporte – sustrato teniendo en cuenta cantidad por unidad de área, forma de aplicación, presión de aplicación, tiempo de secado, tiempo de radiación, periodo entre el momento de la exposición a la radiación y la medida espectrofotométrica.

3) Evaluación del efecto de la radiación sobre el AH en términos de porcentaje de degradación a las condiciones descritas con el fin de obtener una referencia del grado máximo de degradación.

4) Utilización de los productos a evaluar y cálculo en términos de porcentaje de protección respecto a la referencia obtenida, para determinar la capacidad que tienen éstos protectores solares de evitar la degradación del AH, es decir cuánto impiden la degradación a partir del máximo alcanzado.

Bajo las condiciones descritas, el máximo de degradación que alcanza el AH sin ningún tipo de protección es superior al 30%, valor utilizado como referencia para el cálculo del porcentaje de protección que ofrecen los productos de protección solar.

Estandarización y validación de la metodología

Para darle validez a la metodología propuesta, previamente se llevaron a cabo una serie de ensayos que permitieron evidenciar el comportamiento del AH frente a la radiación, dependiendo de la concentración de filtros solares y estandarización de las condiciones de ensayo en cuanto a tiempo de exposición y aplicación del producto. Se utilizaron dos filtros estándares reportados por la literatura por separado (uno de tipo barrera física y otro químico), vehiculizados en un sistema de emulsión tipo w/o a concentraciones progresivas para evaluar la respuesta del método a las condiciones de evaluación. Como filtro químico se utilizó el Homosalato en concentraciones de 2 – 20 % y como filtro físico se utilizó dióxido de Titanio en concentraciones de 2 – 15 %. Se estableció un modelo de correlación polinómico de orden 3 de valores de protección para el AH en función de la concentración del filtro correspondiente para ambos casos. Así mismo, se encontró reproducibilidad en las determinaciones y precisión adecuada con coeficientes de variación inferiores al 3%.

Una vez establecida la respuesta del método a las condiciones de estudio, se evaluaron diferentes productos de protección solar comercializados en el ámbito nacional y cuyo rotulado reportaba valores de FPS entre 15 y 100. Luego de las determinaciones y mediante un análisis estadístico, se estableció el modelo de correlación para el porcentaje de protección del AH en función del FPS etiquetado, encontrando que responde a una función polinómica de orden 3 con un coeficiente de determinación $R^2 = 0,9$.

Unas de las principales determinaciones para la validación de la metodología, fue la evaluación de la repetibilidad y la precisión intermedia, la cual fue establecida para productos con FPS bajo, medio y alto con mediciones intradía e interdía, obteniéndose coeficientes de variación inferiores al 4.5%.

Finalmente, se establece un modelo de correlación entre los niveles de protección alcanzados para el AH y los valores de FPS a los cuales corresponde dicha protección. Esto confirma, que la metodología propuesta es una herramienta útil para la estimación alternativa de FPS a partir de la evaluación del efecto de la radiación sobre la degradación del AH como sustrato de estudio.