

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0005729

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DEXAMETASONA Y GAMMA CICLODEXTRINA.

Solicitante: OCULIS SA

Fecha de solicitud: 31 de mayo de 2019

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **10592**, notificado el 09 de julio de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, aporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **19** Reivindicaciones que tiene como base el anteriormente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se modificó la Reivindicación 1 para especificar que el complejo sólido es un complejo agregado de una pluralidad de complejos de inclusión, y para limitar el diámetro de los mismos. Adicionalmente, se reemplazó el término “*dexametasona deshidratada*” por el compuesto específico “*dexametasona enol aldehído*”. Dichas modificaciones encuentran soporte en la Página 14, líneas 2-5 y 9-12, y Ejemplo 7 del Capítulo Descriptivo;
- se reemplazó en las Reivindicaciones 11 a 14 la palabra “*peso*” por la palabra “*volumen*”, de acuerdo con lo divulgado en la Página 20, líneas 1-2, Página 26, líneas 33-35, y Página 28, líneas 1-8 del Capítulo Descriptivo;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, COLOMBIA - Teléfono: (57) 313 7601050

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- se eliminaron las Reivindicaciones 15, 16, 18, 19 y 20;
- se eliminó de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio la expresión “sustancialmente”;
- se modificó la antigua Reivindicación 17 (ahora nueva Reivindicación 15) para eliminar la limitación relacionada con la cantidad de dexametasona enol aldehído. Además, se especificaron los rangos de temperaturas T1 y T2 allí descritos con base en las antiguas Reivindicaciones 18 y 20, y se limitó la duración del calentamiento de la etapa c) con base en lo divulgado en la Página 37, líneas 15-17 del Capítulo Descriptivo;
- se modificó la antigua Reivindicación 24 (ahora nueva Reivindicación 19) para eliminar la limitación relacionada con la cantidad de dexametasona enol aldehído;
- se ajustó la numeración de las Reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, de acuerdo con las modificaciones aquí descritas.

Estas modificaciones se ajustan a lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representado no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. MODIFICACIONES AL TÍTULO

Respondiendo a la objeción respecto a la falta de relación del título con el objeto de la solicitud, se modifica este de acuerdo con la sugerencia de la Examinadora de manera que ahora lee:

*“MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DEXAMETASONA Y
GAMMA CICLODEXTRINA”*

Por consiguiente, considero resuelta cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención.

III. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

Me permito llamar la atención de la Examinadora acerca del Capítulo Reivindicatorio modificado del cual se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 15 y 16. Por lo tanto, considero superada cualquier objeción al respecto.

En cuanto a la objeción de la Examinadora acerca de la falta de claridad de la Reivindicación 1, quisiera resaltar que dicha Reivindicación ha sido modificada para especificar que los ingredientes activos esenciales (dexametasona y γ -ciclodextrina) se encuentran presentes como agregados sólidos de una pluralidad de complejos de inclusión, y se ha limitado el diámetro D_{50} de dichos agregados de 1 a 25 μm .

De esta forma, la Reivindicación 1 define de manera positiva las características técnicas esenciales de la invención, necesarias para obtener un complejo microagregado oftálmico que presenta una mayor retención del fármaco en la superficie ocular, y una solubilidad aumentada del fármaco en el líquido lagrimal acuoso (Página 17, líneas 13-15). La presente invención supone así una solución a problemáticas ampliamente conocidas en el campo de tratamientos de afecciones oculares vía administración tópica de gotas oftálmicas (Páginas 2 y 3 del Capítulo Descriptivo).

Quisiera resaltar que la Formulación 13 del Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo pone en evidencia que los elementos esenciales de la invención corresponden a ciclodextrina y dexametasona, siendo estos los principales componentes ejemplificados. Por tanto, considero que la Reivindicación 1 ya define adecuadamente los elementos esenciales de la composición.

Adicionalmente, quisiera expresar mi desacuerdo con la opinión de la Examinadora según la cual la limitación de la cantidad de dexametasona enol aldehído presente en la composición no es permitida. La Examinadora en su objeción sugiere que dicha limitación corresponde a un resultado a alcanzar y que por tanto *“cualquier composición y/o método que cumpla con lo señalado, quedaría protegida independientemente de su composición”*.

Sin embargo, quisiera reiterar que la invención ya define los componentes esenciales de la misma, y señalar que la dexametasona enol aldehído se define en la Reivindicación como un componente de la invención, el cual se limita por un valor máximo de concentración. El mismo no puede considerarse como un resultado a alcanzar, sino como un componente que es limitado a una concentración específica, la cual no es arbitraria sino que es demostrada en los múltiples ejemplos de la solicitud, particularmente en el Ejemplo 7. Al desarrollar una composición con una cantidad limitada de dexametasona enol aldehído, la invención presenta la ventaja industrial adicional que no debe presentar datos de toxicidad (Ver argumentos de Novedad - Sección V del presente memorial).

De acuerdo con lo anterior, la Reivindicación 1 ya define las características esenciales de la composición oftálmica necesarias para obtener el efecto técnico deseado. En consecuencia, solicito amablemente la Examinadora reconsiderar y dar por superada la objeción al respecto.

Con respecto a la antigua Reivindicación 17 (ahora nueva Reivindicación 15), esta ahora define los rangos específicos en relación con la temperatura T1 , T2 y el tiempo t, tal como se detalla en el Numeral I del presente memorial. Así mismo, resalto que la expresión "*sustancialmente*" ha sido eliminada de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio. Por tanto, considero superada la objeción del Examinador sobre estos aspectos.

En cuanto a la objeción sobre la antigua Reivindicación 24 (ahora nueva Reivindicación 19), quisiera respetuosamente aclarar que su definición mediante el método reclamado debe ser admitida toda vez que las etapas y características específicas del método tienen consecuencias directas en la composición resultante, en particular, el tamaño y las fracciones de los agregados complejos en relación con la ciclodextrina soluble o los complejos de inclusión simple, y la cantidad de dexametasona enol aldehído. Por tanto, las composiciones resultantes obtenidas mediante el proceso de la nueva Reivindicación 15 tienen características específicas que las distinguen de la técnica anterior, siendo así estas nuevas e inventivas tal como se explicará en las secciones posteriores de este memorial.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los

lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ARTE PREVIO

La Examinadora considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Tabla 1. Arte previo determinado por la Examinadora respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 29 de noviembre de 2016.

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2007020336	<i>“Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery”</i>	25 de enero de 2007
D2	US2004077562	<i>“Combination drug”</i>	22 de abril de 2004
D3	2101/MUM/2012	<i>“Ophthalmic drug delivery systems of ciproflaxcin and dexamethasone”</i>	07 de septiembre de 2012

V. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

La Examinadora sostiene que la presente invención carece de novedad a la luz de D1, ya que considera que las características esenciales de la composición oftálmica reclamada no son nuevas. La Examinadora señala que D1 revela una composición con 750 mg de dexametasona, 10 mg de cloruro de benzalconio, 50 mg de EDTA, 50 mg de HPMC, 100 mg de NaCl y 9 g de γ -ciclodextrina (pág. 14, Párr. [0128]). También, señala que D1 menciona la proporción relativa de ciclodextrina y el uso de un polímero soluble en agua, así como la presencia de partículas sólidas en la composición.

Difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora con base en las siguientes aclaraciones respecto a la presente invención y lo divulgado en el arte previo citado:

Quisiera llamar la atención de la Examinadora sobre el Experimento 4 de D1 y, en particular, sobre el Párr. [0127] que describe el proceso de preparación de la composición allí reclamada. Este párrafo se reproduce a continuación:

“Estudio de solubilidad: estudio de solubilidad de fase fue desarrollado para determinar la cantidad exacta de γ -ciclodextrina necesaria para solubilizar dexametasona. Una cantidad en exceso de dexametasona fue adicionada a una solución acuosa o suspensión que contiene de 0 a 10% (p/v) de γ -ciclodextrina. La suspensión de dexametasona formada fue calentada en una autoclave (Midmark M7 SpeedClave) en contenedores sellados a 121°C por 20 min. Las suspensiones se dejaron enfriar a temperatura ambiente (22 - 23°C) y se equilibraron durante 7 días. Una vez alcanzado el equilibrio, la suspensión se filtró a través de un filtro de membrana de 0.45 μ m y el filtrado diluido se analizó por HPLC. Se determinó que el diagrama de fase de solubilidad en agua pura era de tipo BS con una solubilidad máxima de dexametasona de 5.3 mg /mL a una concentración de ciclodextrina al 5% (p/v).” (énfasis añadido)

En este párrafo de D1 se puede identificar claramente que la mezcla que comprende dexametasona y γ -ciclodextrina se calienta a 121°C durante 20 minutos. En la presente solicitud, los inventores han descubierto que calentar en autoclave una mezcla de dexametasona junto con ciclodextrina conduce a una cantidad elevada no deseada de productos de degradación de los ingredientes farmacéuticos activos. En contraste, cuando el ingrediente farmacéutico activo y la ciclodextrina se esterilizan en autoclave por separado y luego se mezclan para la formación de complejos sólidos, sorprendentemente, se reduce la cantidad de degradación y subproductos del ingrediente farmacéutico activo.

Más específicamente, en el Ejemplo 3 de la presente solicitud, los inventores muestran que, cuando el esteroide farmacéutico activo, dexametasona, se trata en una autoclave (121°C durante 20 min) en una solución acuosa de γ -ciclodextrina (es decir, como se enseña en la técnica anterior de D1), entonces la fracción (en %) de la degradación y subproducto del ingrediente farmacéutico activo (es decir, 16, 17 dexametasona insaturada y aldehídos enol de dexametasona) está muy por encima del 0.5%. Más específicamente, la cantidad de 16, 17 dexametasona insaturada y dexametasona enol aldehídos alcanza el 1.45% y el 1.34% para las formulaciones F1 y F13, respectivamente, véase el Cuadro 2 (Pág. 45, líneas 12-23 y Página 46, líneas 1-4) de la presente solicitud.

Por el contrario, la composición según se reclama comprende menos de o igual al 0.5% de un producto de degradación. Esto se logra según las enseñanzas de la presente solicitud, cuando dexametasona y γ -ciclodextrina se esterilizan en autoclave por separado en un

medio acuoso (correspondiente también al proceso según se reclama en la nueva Reivindicación 15). Ver Cuadro 2, formulación F6 y Pág. 47 líneas 4-8 de la solicitud.

Quisiera enfatizar que es un requisito reglamentario global que se presenten datos de toxicidad adicionales en relación con un producto de degradación si el % en peso del producto de degradación es superior al 0.5% basado en el peso de un principio activo en la composición (identificado como el umbral de calificación para los productos de degradación cuando la dosis diaria máxima del principio activo está entre 10 y 100 mg).

En otras palabras, las composiciones oftálmicas actualmente reivindicadas tienen beneficios notables desde la perspectiva regulatoria en que tienen producto de degradación por debajo del umbral de calificación para presentar datos de toxicidad, incluso para una dosis diaria máxima de entre 10 y 100 mg del principio activo. A continuación, se muestran los umbrales de calificación para productos de degradación según lo especifica la guía reguladora de la FDA y la EMA, cuyos textos completos se adjuntan al presente memorial para referencia del Examinador:

Umbrales para productos de degradación en nuevos medicamentos

Umbrales de reporte

<u>Dosis diaria máxima¹</u>	<u>Umbral^{2,3}</u>
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

Umbrales de identificación

<u>Dosis diaria máxima¹</u>	<u>Umbral^{2,3}</u>
< 1 mg	1.0% o 5 µg IDT, el que sea más bajo
1 mg – 100 mg	0.5% o 20 µg IDT, el que sea más bajo
> 10 mg – 2 g	0.2% o 3 mg IDT, el que sea más bajo
> 2 g	0.10%

Umbrales de calificación

<u>Dosis diaria máxima¹</u>	<u>Umbral^{2,3}</u>
< 10 mg	1.0% o 50 µg IDT, el que sea más bajo
10 mg – 100 mg	0.5% o 200 µg IDT, el que sea más bajo
> 100 mg – 2 g	0.2% o 3 mg IDT, el que sea más bajo
> 2 g	0.15%

¹ La cantidad de sustancia farmacológica administrada por día.

² Los umbrales para los productos de degradación se expresan como porcentaje de la sustancia farmacológica o como ingesta diaria total (IDT) del producto de degradación. Los umbrales más bajos pueden ser apropiados si el producto de degradación es inusualmente tóxico.

³Los umbrales más altos deben estar científicamente justificados.

Ninguna de las técnicas anteriores citadas enseña o incluso sugiere el aumento dramático de los productos de degradación cuando las ciclodextrinas y la dexametasona se calientan juntas como una sola mezcla, en particular a muy alta temperatura. En contraste, la presente solicitud describe que una proporción tan alta de impurezas se obtiene inherentemente cuando se usa el protocolo descrito en la técnica anterior para preparar composiciones oftálmicas con complejos sólidos de esteroides tales como dexametasona y ciclodextrina. Ninguna de las técnicas anteriores citadas enseña o sugiere la solución propuesta para remediar este problema y encontrar una solución para disminuir el nivel de impurezas en tales composiciones oftálmicas.

En resumen, los inventores fueron los primeros en identificar el papel de la ciclodextrina en la generación del producto de degradación del enol aldehído de dexametasona y en proporcionar un método novedoso y no obvio para fabricar tales microsuspensiones oftálmicas que comprenden agregados complejos sólidos, teniendo cada agregado complejo una pluralidad de complejos de inclusión de ciclodextrina y dexametasona, con menos del 0.5% en peso de dexametasona enol aldehído basado en el peso de la dexametasona, como se reclama ahora en la Reivindicación 1.

Por consiguiente, en vista de lo anterior, se debería reconocer la novedad y la actividad inventiva de la Reivindicación 1.

VI. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

La Examinadora objeta el nivel inventivo de las antiguas Reivindicaciones 15 y 16. Me permito señalar que estas reivindicaciones fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio, dejando así una única reivindicación de método la cual corresponde a la antigua Reivindicación 17 (ahora nueva Reivindicación 15). En línea con esta modificación, a continuación, expongo los argumentos que ponen en evidencia que una persona experta no hubiera podido llegar a dicho método reclamado a partir de los documentos citados, sin el ejercicio de un esfuerzo inventivo.

Tal como se mencionó anteriormente, los inventores fueron los primeros en proporcionar un método habilitador capaz de generar composiciones oftálmicas de complejos agregados sólidos de dexametasona / γ -ciclodextrina con una cantidad de enol aldehído de dexametasona por debajo del umbral de calificación de 0.5%.

El método inventivo recitado en la nueva Reivindicación 15 consiste en calentar por separado ciclodextrina y dexametasona para evitar la formación de enol aldehído de dexametasona como producto de degradación durante la etapa de calentamiento, y mezclar las ciclodextrinas y la dexametasona después de la etapa de calentamiento a una temperatura alta que está comprendida entre 80 y 110°C durante un período de tiempo entre 10 minutos y 1 hora.

Ninguna de las técnicas anteriores citadas enseña a calentar en autoclave **por separado** dexametasona y ciclodextrina, mezclar ambos ingredientes a una temperatura entre 80 y 110°C y luego proceder a una etapa de enfriamiento.

La Examinadora cita además D2 el cual divulga una preparación oftálmica "*en la que la solubilización de la dexametasona en una solución tamponada de hidroxipropil beta ciclodextrina se realiza a una temperatura de 90°C, considerando que la dexametasona es un esteroide sensible al calor y puede formar algunos productos de degradación en la preparación*" (Pág 11, Párr. [0011] de D2).

D2 no enseña, ni sugiere el proceso como se explica en la nueva Reivindicación 15, en donde la ciclodextrina y dexametasona se calientan por separado y luego se mezclan, y en donde la mezcla se calienta a una temperatura entre 80 y 110°C y luego se enfría a una temperatura entre 10 y 40°C para producir los agregados de complejos sólidos.

Contrariamente a la afirmación de la Examinadora, el Cuadro 2 de la Página 45 del Capítulo Descriptivo proporciona datos comparativos claros entre el proceso reclamado (correspondiente a F6 y el estado de la técnica correspondiente a F1). El Cuadro 2 que se presenta en el Ejemplo 3 de la presente solicitud se reproduce a continuación para la pronta referencia del Examinador:

Cuadro 2

	Formulación								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F12	F13	F14
Tratar en autoclave a 121°C durante 20 minutos con dexametasona	X					X	X	X	X
Calentamiento a 90°C durante 15 minutos con dexametasona		X	X	X	X	X			
Comprende γ-ciclodextrina	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No
pH	4.5	5.1	5.0	5.0	4.7	4.8			
Fracción de dexametasona en solución (%)	12.4	29.2	31.9	27.0	12.9	16.1	1.17	4.16	5.73
Fracción degradada a dexametasona a 16, 1 no saturada y enol aldehídos (%)	<u>1.45</u>	0.16	0.11	0.11	0.08	<u>0.20</u>	0.18	1.34	0.13

Se puede ver en el Cuadro 2 (resaltado en rojo), que la formulación, cuando se prepara según el proceso reclamado en la Reivindicación 15, incluye menos del 0.2% de producto de degradación de enol aldehídos dexametasona. Por el contrario, la formulación F1 que corresponde a una composición del arte previo, contienen 1.45% de producto de degradación.

Dado que ninguna de las técnicas anteriores citadas describe un método que permita al experto en la materia obtener las composiciones reclamadas, debe concluirse que las composiciones de la Reivindicación 1, el método de la Reivindicación 15 y las composiciones como se pueden obtener mediante el método de la Reivindicación 15 (Reivindicación 19) no son obvias en vista de la técnica anterior citada.

Me permito resaltar que la Oficina de Patentes de la Unión Europea ha concedido exitosamente en favor del Solicitante la patente EP3548091 para la solicitud equivalente, lo que es una muestra más de que la invención posee méritos suficientes para ser concedida. Si bien reconozco que cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por otra oficina a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma.

VII. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **19** Reivindicaciones;
2. Pago en línea por modificaciones voluntarias;
3. Anexo A – Guía Industrial de la FDA sobre impurezas en nuevos medicamentos;
4. Anexo B – Guía de la EMEA sobre impurezas en nuevos medicamentos.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25191-0841-0001-9
SMS\SMS\ID-308517\WPC25191
No. M-2021-308517\SMS