

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 SEGUNDO 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. 20003, notificado el 16 de diciembre de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, aporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 18 Reivindicaciones que tiene como base el anteriormente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se modifica la Reivindicación 1 con el fin de caracterizar la composición mediante su proceso de producción. Esta modificación encuentra soporte de la tercera a la sexta modalidad que se describen desde la página 35, línea 26 a la página 37, línea 23 del Capítulo Descriptivo;
- se elimina la Reivindicación 19.

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

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

II. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD

II.1. Con respecto a la objeción de falta de claridad de la Reivindicación 1 debido a que esta recita la expresión *“en donde la composición comprende menos del 0.5% en peso de dexametasona enol aldehído con base en el peso de la dexametasona”*, la cual se considera un resultado a alcanzar, quisiera señalar que dicha expresión es permitida de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC), ya que el resultado a alcanzar *“puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”*¹.

En el presente caso, dado que la composición reclamada se encuentra definida mediante sus características técnicas esenciales, las cuales incluyen los componentes de la composición, la dimensión del complejo agregado de dexametasona y γ -ciclodextrina y el proceso mediante el cual se fabrica la composición, no existe una restricción válida para excluir esta expresión cuyo único objetivo es aclarar características adicionales del producto final obtenido. De esta manera, contrario a la opinión de la Examinadora, es claro que el resultado indicado por la expresión objetada se logra gracias a la composición tal como se reclama en la Reivindicación 1, más no intenta reclamar alternativas presentes o futuras que lleguen al mismo resultado. Por esta razón, el Solicitante desea mantener dicha expresión en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

II.2. Me permito llamar la atención de la Examinadora acerca del Capítulo Reivindicatorio modificado del cual se ha eliminado la antigua Reivindicación 19. Por lo tanto, considero superada la objeción respecto a dicha Reivindicación.

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 del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.8

III. ARTE PREVIO

La Examinadora considera al siguiente documento como relevante 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

IV. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

La Examinadora objeta el nivel inventivo de la composición oftálmica de la Reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas del documento D1. Difiero respetuosamente de esta opinión y a continuación expongo cómo el arte previo citado no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención definida en esta reivindicación.

En primer lugar, el documento D1, considerado por la Examinadora el más cercano a la presente invención, divulga una composición para tratar enfermedades oculares que comprende 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]), donde dicha composición tiene partículas de tamaño en el rango de 10 nm a 100 μ m (Reivindicación 1).

En el análisis de patentabilidad, la Examinadora ha determinado que la diferencia entre la invención definida en la antigua Reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en seleccionar el rango de tamaño de partícula con un D_{50} de 1 a 25 μ m; y a esta diferencia le atribuye el efecto técnico de fabricar una composición que ayuda a una óptima entrega de fármaco en el tejido ocular.

Frente a esto, quisiera llamar la atención de la Examinadora en cuanto a que el Solicitante ha modificado a la Reivindicación 1 para que la composición sea definida también por su proceso de fabricación. Esto, debido a que la composición oftálmica desarrollada por los Investigadores no se puede caracterizar de forma completa mediante sus componentes, sus

cantidades ni el tamaño de partícula de los complejos que comprenden dexametasona y γ -ciclodextrina. De esta forma, la mejor manera de definir la composición desarrollada es incluyendo las etapas el método desarrollado, ya que resultan indispensables para 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%.

Quisiera recordarle a la Examinadora que D1 enseña una composición de dexametasona y γ -ciclodextrina fabricadas mediante el calentamiento a 121°C durante 20 minutos (párr. [0127] del Experimento 4). Este método genera composiciones con cantidades elevadas no deseadas de productos de degradación de los ingredientes farmacéuticos activos. Tal como se muestra el Ejemplo 3 de la presente solicitud, las formulaciones F1 y F13 (producidas como enseña D1) se realizan disolviendo los ingredientes, incluida la dexametasona, en agua pura y tratando la mezcla en autoclave en un vial sellado a 121 °C durante 20 minutos, y muestran que la fracción (en %) de la degradación y subproducto del ingrediente farmacéutico activo (es decir, 16, 17 dexametasona insaturada y aldehídos enol de dexametasona) alcanza el 1.45% y el 1.34%. Porcentajes que están muy por encima de 0.5%.

Cuando el porcentaje en peso del producto de degradación es superior al 0.5% basado en el peso de un principio activo en la composición, es indispensable presentar datos de toxicidad adicionales ya que este constituye al umbral de calificación para los productos de degradación cuando la dosis diaria máxima del principio activo está entre 10 y 100 mg según lo especifica la guía reguladora de la FDA y la EMA².

Por el contrario, la composición según se reclama en la presente solicitud, comprende menos o igual al 0.5% de un producto de degradación. La forma en la que se logra este efecto sorprendente es mediante el método de esterilizar en autoclave por separado en un medio acuoso a la dexametasona y γ -ciclodextrina y con el control de temperatura tal como se reclama de la Reivindicación 1 modificada. Estos datos se encuentran debidamente soportados en el Cuadro 2 del Ejemplo 3. El Cuadro 2 se reproduce a continuación para la pronta referencia del Examinador:

² U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) & Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), *Guidance for Industry Q3B(R2) Impurities in New Drug Products*. (U.S., 2006). Anexo 1.

Tabla 2. Cuadro 2 del Ejemplo 3 que se encuentra en la página 45 del Capítulo Descriptivo.

	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	<u>1.34</u>	0.13

Cuando la dexametasona y la γ-ciclodextrina se esterilizan en autoclave por separado y luego se mezclan para la formación de complejos agregados sólidos, sorprendentemente, se reduce la cantidad de degradación y subproductos del ingrediente farmacéutico activo y como consecuencia, las composiciones oftálmicas actualmente reivindicadas tienen el efecto técnico de brindar beneficios notables desde la perspectiva regulatoria ya que tienen al 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.

D1 no divulga ni sugiere el problema técnico de una degradación del fármaco debido al método de fabricación, por lo cual tampoco se sugiere una solución para disminuir el % de impurezas. Debido a lo anterior, un experto en la materia no se habría visto motivado a modificar la composición de D1 con el fin de disminuir el porcentaje de enol aldehído de dexametasona, mucho menos, dicho experto se habría visto motivado a mejorar la composición mediante la modificación del método de fabricación mediante los pasos tal como se reclama en la Reivindicación 1 modificada.

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que un compuesto químico o una composición química tienen nivel inventivo cuando el

compuesto o la composición tienen una estructura inesperada o cuando estos presentan un efecto técnico inesperado³.

El hecho de identificar que la ciclodextrina cumple un papel importante en la degradación de la dexametasona para generar la impureza enol aldehído de dexametasona y que por tanto es deseable su esterilización inicial por separado, requiere de experimentación, la cual de ninguna manera es sugerida en D1, tal y como se explicó anteriormente. Por lo tanto, la composición reclamada en la Reivindicación 1 es inventiva a la luz de D1.

También, como las Reivindicaciones 2 a 14 contienen todas las características reclamadas en la Reivindicación 1, estas son inventivas con respecto a D1.

Finalmente, me permito resaltar que las Oficinas de Patentes de la Unión Europea y la de Estados Unidos han concedido exitosamente en favor del Solicitante las patentes EP3548091 y US11135311B2 respectivamente, 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 otras oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma.

V. 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.

VI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 18 Reivindicaciones;
2. Pago en línea por modificaciones voluntarias;

Señora Directora,

³ Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25191-0841-0001-9
SMS\SMS\ID-308968\WPC25191
No. M-2022-308968\SMS