

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 TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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. **5991**, notificado el 04 de mayo de 2022.

I. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

El Examinador objeta la Reivindicación 1 por falta de claridad dado que esta caracteriza la composición por su método de obtención, y porque incluye un supuesto resultado a alcanzar correspondiente a la cantidad de dexametasona enol aldehído. Además, objeta esta misma reivindicación por falta de concisión debido a que la materia que corresponde al proceso ya se encuentra reclamada de manera independiente en el método de la Reivindicación 15.

Al respecto, quisiera respetuosamente llamar la atención del Examinador sobre el objeto de protección de la Reivindicación 1, el cual corresponde a:

Una composición oftálmica que comprende, en un medio oftálmicamente aceptable:
un complejo agregado sólido de una pluralidad de complejos de inclusión, cada complejo de inclusión comprende dexametasona y γ -ciclodextrina, en el cual el complejo agregado tiene un diámetro D50 de 1 a 25 μm ,
en donde la composición comprende menos del 0.5% en peso de dexametasona enol aldehído con base en el peso de la dexametasona,

en donde la composición oftálmica se obtiene mediante un método que comprende las etapas:

- a) suspender la dexametasona en un medio oftalmológicamente aceptable para formar una suspensión y calentar dicha suspensión hasta que la dexametasona se disuelva en el medio oftalmológicamente aceptable;
- b) suspender la γ -ciclodextrina en un medio oftalmológicamente aceptable para formar una suspensión y calentar dicha suspensión hasta que la γ -ciclodextrina se disuelva en el medio oftalmológicamente aceptable;
- c) mezclar las composiciones de los pasos a) y b) a una temperatura T1 y calentar la mezcla a una temperatura T1 comprendida entre 80 y 110°C durante 10 minutos a 1 hora; y
- d) enfriar la solución resultante a una temperatura T2 entre 10 y 40°C para obtener una composición oftálmica que comprende un complejo sólido de dexametasona y γ -ciclodextrina.

Como se observa anteriormente, la Reivindicación 1 corresponde a una reivindicación de producto, a saber, una composición oftálmica, definida por:

- las características físicas de la composición: comprende un complejo agregado sólido que tiene un diámetro D50 de 1 a 25 μ m;
- los componentes de la composición: el complejo agregado comprende una pluralidad de complejos de inclusión que comprende dexametasona, γ -ciclodextrina, y dexametasona enol aldehído; y
- la concentración de dexametasona enol aldehído: en donde la composición comprende menos del 0.5% en peso de dexametasona enol aldehído con base en el peso de la dexametasona.

De acuerdo con lo anterior, la Reivindicación 1 **NO** caracteriza un producto únicamente por su método de fabricación. El producto de la Reivindicación 1 está debidamente definido por sus características técnicas, correspondientes a sus componentes, forma física, diámetro de partícula y concentración del compuesto de interés. El hecho de que la Reivindicación 1 incluya **además** las etapas a)-d) no puede considerarse como una falta a la claridad de la Reivindicación 1 toda vez que estas etapas no van en contravía ni tampoco invalidan las características ya definidas en esta Reivindicación. Las etapas a)-d) tienen como único propósito limitar aún más el alcance de protección de la presente invención por cuanto se trata de una composición que es además obtenida mediante un proceso particular, a partir del cual se llega a las características ya descritas en la Reivindicación 1.

Quisiera respetuosamente aclarar que las etapas a)-d) se incluyeron en la Reivindicación 1 en respuesta al segundo examen de fondo (Acción Oficial No. 20003), con el fin de esclarecer que la invención no se extiende a cualquier composición existente que presente las características allí descritas, sino a una que comprende dichas características y que además se obtiene a partir del método desarrollado por los inventores.

Con respecto a las características de producto por proceso, quisiera aclarar que según la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención Y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC), una reivindicación de producto definida en términos de un proceso de fabricación es admisible siempre que:

“los productos como tales cumplen los requisitos de patentabilidad, es decir, cuando son nuevos e inventivos, y cuando no se pueden definir por sus características estructurales”¹ (énfasis añadido)

En este sentido, me permito respetuosamente llamar la atención sobre la tercera objeción de la Sección 3. de la Acción Oficial pendiente (página 2), en la cual el Examinador afirma que la cantidad de dexametasona enol aldehído es un resultado alcanzado por el procedimiento de preparación de la composición. Si bien el Solicitante no concede a la afirmación según la cual la dexametasona enol aldehído sea considerada como un resultado a alcanzar, si vale la pena resaltar que el mismo Examinador reconoce que esta es una característica ligada al proceso de fabricación.

Por lo anterior, resulta **contradictorio** que el Examinador reconozca la relación entre la cantidad de dexametasona enol aldehído y el proceso de fabricación, pero objete la limitación adicional de la Reivindicación 1 con respecto a la inclusión de las etapas a)-d). La opinión del Examinador se corrobora también en la Sección 7. sobre Respuesta a los argumentos del solicitante (cuarto párrafo de la página 5 de la Acción Oficial), en el cual el Examinador aclara que *“gracias a este método la composición presenta una reducción de la dexametasona enol aldehído”*.

Según los lineamientos de la Guía de la SIC citados anteriormente, las características de producto por proceso de fabricación deben ser admitidas cuando no hay otra forma

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.10. Página 81.

adecuada de definir una característica estructural. En el presente caso, es evidente que, aunque la dexametasona enol aldehído es un componente de la invención que debe estudiarse como tal, su concentración sí está ligada al proceso de fabricación de la composición. Por tanto, es razonable que las etapas de fabricación a)-d) sean incluidas en la Reivindicación 1 con el fin de aportar mayor claridad al alcance de la misma.

Sin embargo, el Examinador objeta en la Acción Oficial tanto la definición de la concentración de dexametasona enol aldehído, así como las etapas a)-d) del proceso de fabricación de la composición. Al rechazar simultáneamente estas dos características de la Reivindicación 1, el Examinador priva al Solicitante de reclamar una invención que refleje **todas** las características encontradas por los inventores que representan una ventaja técnica sobre las composiciones del arte previo.

Adicionalmente, bajo la premisa del Examinador según la cual la cantidad de dexametasona enol aldehído es un resultado alcanzado por el proceso de fabricación, también podrían caber otras características estructurales de la invención tales como la formación de un complejo agregado sólido que tiene el diámetro reclamado. Es evidente que en cualquier formulación existen características estructurales que son el resultado de su método de fabricación. Para poner un ejemplo sencillo, una emulsión será el resultado de la combinación de un surfactante, una fase acuosa y una fase oleosa agitadas vigorosamente; más no por ello la característica de la “emulsión” es considerada un resultado a alcanzar en una invención que reclama una formulación.

Me permito aclarar que la Guía de la SIC en la Sección 2.6.5.8 de la página 79, establece que efectivamente no se admitirá que una reivindicación sea definida por su resultado a alcanzar, y pone como ejemplo el tipo: “*Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%*”. En este ejemplo de la Guía de la SIC, es claro que el rendimiento es el resultado de las características estructurales que conforman dicho aparato. No obstante, este no es el caso para la cantidad de dexametasona enol aldehído de la presente composición, dado que el resultado o el efecto técnico del producto no consiste en brindar una cantidad reducida de dexametasona. Por el contrario, el efecto técnico de la Reivindicación 1 radica en proporcionar una composición que es potencialmente más segura para el consumidor.

La cantidad de dexametasona enol aldehído es por tanto una característica estructural que permite que dicha composición sea más segura biológicamente, tal como se detalla en los argumentos de nivel inventivo. El Examinador parece confundir los efectos técnicos de la composición y de su método de preparación. Mientras que para el método de preparación la reducción de dexametasona enol aldehído es un resultado a alcanzar, en el producto, dicha cantidad reducida es una característica estructural que le proporciona a la composición una ventaja técnica sobre las composiciones del arte previo.

Por los argumentos expuestos anteriormente, considero que la dexametasona enol aldehído en una concentración de menos del 0.5% es un componente estructural de la invención y debe estudiarse como tal independientemente de si se trata de un componente no deseado o de degradación. **No existe ninguna disposición legal o de la practica local** que justifique que un componente sea excluido de ser una característica estructural por el simple hecho de ser un componente de degradación. **Los componentes de degradación no se encuentran excluidos de patentabilidad en ninguno de los Artículos 15 o 20 de la Decisión 486.** Más aún, teniendo en cuenta que este compuesto no constituye el resultado a alcanzar por la composición tal como se argumenta en el párrafo anterior.

El solicitante ha definido la invención de la mejor manera que considera posible con el fin de que esta refleje todas las características técnicas desarrolladas. Esto implica incluir la concentración de dexametasona enol aldehído y las etapas a)-d) del método de fabricación de la composición a partir de la cual se llega a dicha concentración. La inclusión de las etapas a)-d) constituye además una limitación significativa al alcance de protección de la invención.

Adicionalmente, quisiera aclarar que la inclusión de las etapas a)-d) en la Reivindicación 1, así como la cantidad de dexametasona enol aldehído, permite mantener el concepto inventivo común entre la composición y el método reclamados. Aunque se repitan las etapas del método de la Reivindicación 15 en la Reivindicación 1, esta última corresponde a un objeto de protección diferente, a saber, una composición oftálmica, sobre el cual el Solicitante tiene derecho de reclamar protección.

En consecuencia, considero que, en el presente caso, la definición de las etapas a)-d) en la Reivindicación 1 es necesaria para definir adecuadamente las características de la invención e impedir que el alcance de protección se extienda más allá del concepto inventivo común. Así mismo, considero que la cantidad de dexametasona enol aldehído no corresponde al resultado a alcanzar por la composición, sino que esta corresponde a una característica estructural de la misma que le proporciona una ventaja técnica sobre las composiciones conocidas en el arte previo con respecto a su seguridad biológica.

II. ARTE PREVIO

El Examinador indica que el siguiente documento es relevante para la patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador 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	"Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery"	25 de enero de 2007

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

III.1. Antes de entrar a discutir los argumentos por los cuales considero que la presente invención sí reviste de nivel inventivo frente al arte previo citado, quisiera llamar la atención de la Oficina sobre el análisis de patentabilidad que ha efectuado el Examinador, por cuanto este falla en analizar todas y cada una de las características de la presente invención. Si bien el Examinador parece ajustarse al método problema-solución utilizado por la Superintendencia de Industria y Comercio para evaluar el nivel inventivo de una solicitud de patente, lo consagrado en la Acción Oficial demuestra que dicho método parte de una **premisa errónea** toda vez que se ha hecho una comparación **incompleta** de las características técnicas de la invención.

Tal como se observa en la Tabla 1 de la Acción Oficial pendiente, el Examinador ha fallado en incluir dentro de la comparación de las características de la invención contra D1 a la dexametasona enol aldehído en una concentración menor del 0.5% en peso con base en el peso de la dexametasona, o en su defecto, las etapas a)-d) del método de preparación.

Aparentemente, la exclusión del estudio de patentabilidad de estas características por parte del Examinador responde al pretexto según el cual supuestamente las características de producto por proceso no son admisibles, y que la cantidad de dexametasona enol aldehído es un resultado a alcanzar. No obstante, como se afirmó en la Sección I del presente memorial, la Reivindicación 1 se encuentra definida adecuadamente por sus características técnicas estructurales, dentro de las cuales se encuentra la cantidad de dexametasona enol aldehído. Reitero que esta cantidad no puede ser considerada el resultado a alcanzar por la composición, toda vez que el efecto técnico de la misma radica en su seguridad biológica.

Vale la pena además resaltar que al excluir estas características del estudio de patentabilidad, el Examinador incurre en la evaluación de una composición que tiene un alcance de protección más amplio que el alcance real definido en la Reivindicación 1 y que además **no hace parte del concepto inventivo común de la invención**². Como se ha descrito anteriormente, el método desarrollado por los inventores que se reclama en la Reivindicación 15 comprende una serie de etapas y condiciones que permiten obtener una composición que tiene una cantidad reducida de dexametasona enol aldehído. En consecuencia, una composición que pretenda enmarcarse en el concepto inventivo común de la invención debe estar limitada por la cantidad de dexametasona enol aldehído obtenida por dicho método. En caso de no limitarse de esta forma, la invención carecería de concepto inventivo común toda vez que no existiría una relación entre el método de fabricación y las características del producto obtenido.

El Examinador parece estar seleccionado a su preferencia las características técnicas de la invención, con el fin de ajustar su objeción por falta de nivel inventivo contra D1. El Examinador fundamenta su objeción por falta de nivel inventivo con base en el análisis de una composición que no corresponde a la reclamada, cuyo alcance se extiende más allá del objeto de protección, y que además no se enmarca en el concepto inventivo común de la invención. En consecuencia, considero que se ha efectuado un análisis incorrecto de la materia reclamada, a través del cual se llega a la conclusión errada sobre la patentabilidad de la Reivindicación 1.

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.11.3.1. Página 109.

III.2. Teniendo en cuenta lo anterior, a continuación expongo los motivos por los cuales una persona con conocimientos medios en la materia no podría llegar a la materia reclamada en la Reivindicación 1 a partir de las enseñanzas de D1.

El documento D1, considerado por el Examinador como 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).

Las composiciones de D1 se obtienen a partir de un método que involucra el calentamiento a 121°C durante 20 minutos, de una mezcla de dexametasona y γ -ciclodextrina (párr. [0127] del Experimento 4). Tal como se muestra en el Ejemplo 3 de la presente solicitud, las formulaciones F1 y F13 (producidas como enseña D1) evidencian una fracción en % de la de dexametasona enol aldehído que alcanzan el 1.45% y el 1.34%. Lo anterior indica que el método de D1 genera composiciones con cantidades elevadas de productos de degradación tales como dexametasona enol aldehído, que se encuentran por encima del límite superior de 0.5% reclamado en la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, las diferencias entre D1 y la composición oftálmica descrita en la Reivindicación 1 de la presente invención corresponden a:

- El diámetro D_{50} del complejo agregado en un rango de 1 a 25 μ m; y
- La cantidad de dexametasona enol aldehído de menos del 0.5% en peso con base en el peso de la dexametasona.

Con respecto al efecto técnico obtenido por la presente invención, quisiera resaltar que una composición con una cantidad reducida de subproductos de degradación, tal como lo es la dexametasona enol aldehído, supone una mejora sobre la seguridad biológica de los productos ya existentes para los pacientes y un incremento en la seguridad económica para el productor. En muchos de los casos, las impurezas pueden generar efectos adversos no solo sobre la eficacia terapéutica del ingrediente activo, sino que también pueden generar efectos adversos por sí mismos, causando problemas de seguridad tales como reacciones alérgicas en el mejor de los casos, o hasta incrementando la incidencia de cáncer en pacientes. En otras palabras, los productos de degradación no están

necesariamente relacionados con un aumento o disminución de la actividad biológica del ingrediente activo, sino que también pueden ocasionar efectos secundarios sobre la salud.

Es a causa de estos potenciales riesgos secundarios, que la búsqueda de composiciones que sean potencialmente más seguras es un campo activo en la industria farmacéutica y es un objetivo de la persona medianamente versada en la materia. Como evidencia de esta afirmación, quisiera llamar la atención del Examinador sobre el artículo publicado en Chemistry World por Toronto Research Chemicals³, en donde se expone un caso de estudio en el cual productos farmacéuticos ya aprobados por instituciones regulatorias internacionales como la FDA tuvieron que ser retirados del mercado a causa del descubrimiento de impurezas clasificadas como “posibles carcinogénicos para humanos”.

Tal como lo afirma el segundo párrafo de dicho Artículo, la presencia de impurezas pone en riesgo la seguridad del paciente por contaminación del medicamento, y pone también en riesgo al productor a causa de potenciales pérdidas monetarias en ventas, multas o sanciones impuestas, y perjuicios sobre la percepción pública.

El retiro de medicamentos que se encuentran ya bajo comercialización debido a la identificación posterior de impurezas no es un asunto ajeno a la legislación Colombiana. En 2021, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) emitió una Alerta Sanitaria por el retiro del mercado del medicamento Losartán potásico importado por Novartis de Colombia S.A. a causa de la identificación de una impureza de tipo Azido en la sustancia activa del producto. Como soporte, y para pronta referencia del Examinador, adjunto como Anexo 1 a este memorial la Alerta del INVIMA referenciada.

Para mitigar los efectos secundarios de las impurezas en los medicamentos, se han creado lineamientos regulatorios internacionales que imponen un umbral de cualificación del 1% para cualquier impureza o producto de degradación. La cualificación en el ámbito regulatorio se entiende como el proceso de adquisición y evaluación de datos que establecen la seguridad biológica de un producto de degradación individual⁴. Entonces, por encima del 1% se le requiere al fabricante que presente estudios de toxicidad, los

³ <https://www.chemistryworld.com/forefront-of-pharma/pharmaceutical-impurities-combatting-pharmas-elusive-threat/4012749.article>

⁴ ICH Topic Q 3 B (R2) Impurities in New Drug Products, European Medicines Agency, June 2006, Sección VI, Página 6 (Documento adjunto – Anexo 2)

cuales no solo atrasan los tiempos de comercialización, sino que además tienen un impacto significativo sobre los costos de producción. Para pronta referencia del Examinador, adjunto a este memorial una copia de los lineamientos regulatorios que aplican en la mayoría de jurisdicciones, en donde se muestra que los límites de cualificación están ajustados para una dosis diaria menor a 10 mg a 1% (Ver página 9 del Anexo 2).

De acuerdo con lo anterior, es evidente que las composiciones de la presente invención suponen un salto cualitativo en la técnica y una ventaja sobre las composiciones conocidas en el arte previo, toda vez que permiten reducir el potencial riesgo del medicamento sobre la salud del paciente. El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se debería formular entonces de la siguiente manera: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de disminuir el potencial riesgo sobre la salud del paciente?

Al respecto, D1 es completamente silencioso con respecto a la presencia de impurezas o con respecto a su necesidad de identificarlas y reducirlas, y mucho menos sugiere la formación de dexametasona enol aldehído como subproducto de degradación del componente activo. El documento D1 está realmente interesado en mejorar los mecanismos de entrega de los compuestos activos tales como la dexametasona, a los segmentos posteriores del ojo (Par. [0027] de D1).

En consecuencia, una persona versada en la materia que se enfrente al problema técnico de disminuir el riesgo potencial sobre la salud del paciente de la composición de D1, no encontraría en este mismo documento una sugerencia acerca de cómo modificar la composición para resolver el problema técnico planteado.

En el presente caso, los inventores han identificado por primera vez que es posible disminuir drásticamente la cantidad de dexametasona enol aldehído en la composición, de manera que su concentración menor al 0.5% se encuentra muy por debajo del umbral de cualificación de las regulaciones internacionales, lo cual, por definición, garantiza que se trata de un producto con un riesgo biológico disminuido. El Solicitante adjunta al presente memorial una declaración de los inventores en la cual se demuestra en la Tabla 2 y los numerales (9) – (11) que la cantidad de impurezas obtenidas por el proceso del arte previo

es de 1.45%. Si se compara contra las regulaciones internacionales, las composiciones del arte previo no se ajustan al umbral de cualificación del 1% y suponen un mayor riesgo sobre la salud del paciente. Esta cantidad es drásticamente reducida al 0.2% cuando se aplica el proceso de fabricación de la presente invención.

Según lo anterior, se pone en evidencia que las composiciones de D1 no presentan el efecto técnico de la presente invención con respecto al incremento de la seguridad biológica, que además se ajusta a los umbrales de cualificación dictados por las regulaciones internacionales. D1 tampoco enseña o proporciona ninguna sugerencia sobre este problema técnico y cómo solucionarlo. Por tanto, una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido llegar de manera obvia a la composición reclamada en la Reivindicación 1 de la presente invención, a partir de las enseñanzas del documento D1, y sin realizar un esfuerzo inventivo. En consecuencia, considero que la composición, al igual que su método de fabricación, revisten de nivel inventivo frente al arte previo citado.

IV. CONCESIÓN DE SOLICITUDES EQUIVALENTES

Quisiera resaltar que el mérito investigativo de la presente invención ha sido también reconocido por la Oficina de Patentes de Europa (Pat. No. EP3548091) para la solicitud equivalente, y cuya reivindicación independiente de producto concedida (Reivindicación 1) que corresponde a la composición oftálmica, es incluso más amplia que la reclamada en la presente invención.

Hay que resaltar que si bien 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, más a la luz de los recientes tratados de examen acelerado, PPH (por las iniciales en inglés de Patent Prosecution Highway), en donde el examen positivo de una oficina de otro país es tomado en cuenta para acelerar el trámite en otra oficina.

De esta forma, si bien las concesiones no son vinculantes, si brindan una indicación fuerte de que existe materia dentro de la solicitud que es merecedora del privilegio de patente solicitado.

V. PETICIÓN

Considerando 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. Anexo 1 – Alerta Sanitaria INVIMA: Losartán;
2. Anexo 2 – Guía Europea sobre impurezas en nuevos medicamentos;
3. Anexo 3 – Declaración de los inventores (basada en la declaración presentada frente a la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la solicitud equivalente).

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25191-0841-0001-9
LAC\LAC\ID-309281\WPC25191
No. M-2022-309281\LAC