

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 924 de 22 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

Señores

GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL Y APLICACIÓN DE LA MISMA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CN2019/097773

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 25 de julio de 2019.

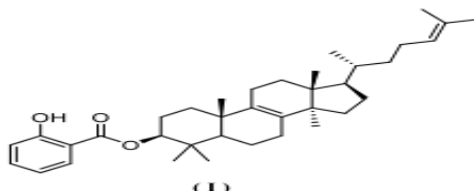
PRIORIDAD: 201810826425.6 CN (CHINA), 25 de julio de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de nuevas variedades de fármacos para la catarata externos oftálmicos con seguridad, un buen efecto curativo, una fuerte penetración intraocular y estables por naturaleza.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I)



2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 28 de enero de 2021 radicado bajo el N° NC2021/0000932.

3. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia las reivindicación 9 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclama el uso de la forma cristalina A en la fabricación de un medicamento.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el

Oficio N° 924 de 22 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones puesto que hace referencia a la aplicación del compuesto, por lo cual se sugiere el siguiente título: "FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

La reivindicación 1 no es clara, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones (2, 3, 5 y 7). De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación incluya todas sus características esenciales.

Se le recuerda al solicitante que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. En el caso en el que no se cuente con el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, la forma cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con datos de: (a) método DSC y, opcionalmente, uno o más de DTA, TGA o HSM; o (b) al menos uno de los métodos espectroscópicos: Raman, Infrarrojo (IR), ó Resonancia magnética nuclear Carbono-13 (RMN-C13). Se requiere caracterizar adecuadamente la Forma cristalina A, de acuerdo al soporte presente en la descripción.

Las reivindicaciones 4, 6 y 8 no son claras porque hacen referencia a la descripción cuando mencionan: *"tal como se muestra en la figura (...)"*. Por lo anterior, se sugiere adicionar todas las características que considere necesarias el solicitante en cada una de las reivindicaciones mencionadas, teniendo en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras por sí solas y eliminar cualquier referencia a las figuras.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de julio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 924 de 22 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016029199	“COMPOSITIONS AND METHODS TO TREAT VISION DISORDERS”	25 de febrero de 2016
D2	Shastri P. PB. et al <i>Challenges and approaches to ODSS</i>	“OPHTHALMIC DRUG DELIVERY SYSTEM: CHALLENGES AND APPROACHES”	07 de enero de 2011

D1¹ divulga el lanosterol como un fármaco útil en patologías oculares (Págs. 1 a 5).

D2² divulga el efecto de los esteres como profármacos en preparaciones intraoculares (Pág. 116).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0000932 del 28 de enero de 2021) refiere a: “*Forma cristalina A del compuesto de fórmula (I), en la que el espectro de difracción de rayos X de polvo (XPRD) de la forma cristalina A comprende picos de difracción característicos a los siguientes ángulos de 2Θ: 8,60±0,2°, 15,06±0,2° y 17,22±0,2°,.*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Forma cristalina A del compuesto de fórmula (I), el espectro de difracción de rayos X de polvo (XPRD) comprende picos de difracción característicos a los siguientes ángulos de 2Θ: 8,60±0,2°, 15,06±0,2° y 17,22±0,2°,	Forma sólida del lanosterol (Pág. 1, Párr.[0004])	Divulga el efecto de los esteres como profármacos en preparaciones intraoculares (Pág. 116)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el lanosterol como un fármaco útil contra patologías oculares y el empleo de profármacos de lanosterol dentro de los que se menciona el salicilato. (Pág. 1, Párr. [0003] a Pág. 5, Párr. [0016], Pág. 17, Párr. [0052] y [0053], Pág. 18, Párr. [0053]).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055351326/publication/WO2016029199A1?q=WO2016029199>
²Shastri P. PB. et al *Ophthalmic Drug Delivery System: Challenges and Approaches*. Challenges and approaches to ODSS 2010 1 (2). Recuperado desde <https://www.sysrevpharm.org/articles/ophthalmic-drug-delivery-system-challenges-and-approaches.pdf>



Oficio N° 924 de 22 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que corresponde específicamente a la forma cristalina caracterizada por XRPD del profármaco salicilato de lanosterol.

No hay evidencia de que el desarrollar la forma cristalina del profármaco salicilato de lanosterol proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el compuesto lanosterol divulgado en D1 ya presentaba efecto frente a afecciones oculares.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro alternativo frente a afecciones oculares?

Sin embargo, el proporcionar un éster como profármaco de un activo útil frente a afecciones oculares, ya está divulgado en D2 que refiere esteres como profármacos frente a afecciones oculares (Pág. 116). Adicionalmente en el estado de la técnica ya se conoce que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto presentan propiedades fisicoquímicas diferentes tales como la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad y que existen procedimientos mediante los cuales la persona versada en la materia, puede adecuar estas forma cristalinas, en diversas formas posológicas. Por lo que resulta crítico establecer posibles formas polimórficas o solvatomorfas de una sustancia, determinar los límites de estabilidad y cómo podrían ser interconvertidas, para encontrar la forma de cristalina más estable, porque a menos que las circunstancias atenuantes dicten lo contrario, esta forma sería la que se eligiera para el desarrollo continuo. Adicionalmente, es bien conocido en el estado de arte que existen diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los polimorfos, el XPRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman³. Por lo tanto identificar la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) y caracterizarla por el patrón de difracción de rayos X, no genera ningún salto cualitativo en la técnica y no se observa ningún efecto técnico sorprendente o inesperado asociado.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a probar diversos esteres como profármacos como lo sugiere D2 dentro de la investigación rutinaria para encontrar un profármaco del lanosterol divulgado en D1, dentro de los que fácilmente se encontraría el salicilato de lanosterol, y dado que ya conoce en el estado de la técnica que se pueden presentar y preparar diversas formas cristalinas de un principio activo, tendría suficiente motivación para utilizar los métodos conocidos en el estado de la técnica para obtener las formas cristalinas de la molécula en cuestión como una práctica rutinaria en el campo farmacéutico dentro de la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto conocido, esperando la liberación de lanosterol de manera que proporcione el efecto frente a afecciones oculares ya conocido en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

³Britain H.G Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Second Edition. Informa healthcare. Págs. 2, 3, 15 a 19, 88 a 93, 318 y 436 a 473.

Oficio N° 924 de 22 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016029199	1 a 8	Nivel inventivo
D2	Ophthalmic Drug Delivery System: Challenges and Approaches	1 a 8	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 924 de 22 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0000932		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/CN2019/097773		25 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
25 de julio de 2018				x					
Solicitante									
GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	9	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 8					
Palabras clave utilizadas				Lanosterol Prodrug Búsqueda estructural Crystalline forms					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07J 9/00, A61K 9/08, A61K 31/573, A61P 27/12				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
ISA EPO	WO2016029199	25/02/2016	1 a 8	(Pág. 1, Párr.[0004])				Y	
EPO	WO2018137863	02/08/2018	-	-				A	
	Hejtmancik et al Nature (1)	Julio 2015	-	-				A	
ISA	WO2016029197	25/02/2016	-	-				A	
SCHOLAR GOOGLE	Shastri P. PB. et al Challenges and approaches to ODSS (2)	07/01/2011	1 a 8	Pág. 116				Y	
	Britain H.G (3)	2009	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		1.Hetmancik et al Cataracts dissolved Nature 523 Julio 2015 pp 540 y 541. Recuperado desde: http://nano.ucsd.edu/~l7zhang/publications/102-Nature-News&Views.pdf 2. Shastri P. PB. et al Ophthalmic Drug Delivery System: Challenges and Approaches. Challenges and approaches to ODSS 2010 1 (2). Recuperado desde https://www.sysrevpharm.org/articles/ophthalmic-drug-delivery-system-challenges-and-approaches.pdf 3. Britain H.G Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Second Edition. Informa healthcare.Págs. 88 a 93, 318 y 436 a 473.							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.									
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.					“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.				



Oficio N° 924 de 22 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (28/12/2023)	

