



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Bogotá D.C., 17 de abril de 2024

Señores

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. NC2021/0000932
TÍTULO: “FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE
LANOSTEROL Y APLICACIÓN DE LA MISMA”
SOLICITANTE: GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO.
LTD.
TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 924 de
22 de enero de 2024

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogada, mayor y vecina de Bogotá D.C., identificada con cédula de Ciudadanía No. 51.663.741, con Tarjeta Profesional No. 43.307 del Consejo Superior de la Judicatura, me dirijo a su Digno Despacho para manifestarle que en mi condición de apoderada de la sociedad **GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 924 de 22 de enero de 2024.

1. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

El Examinador objeto las Reivindicaciones porque:

“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.”.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

R/: De acuerdo con lo expresado por el Examinador, nuestro poderdante procedió a **eliminar la Reivindicación 9.**

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

TITULO

El Examinador objeto el Título de la invención porque:

“El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL”.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar que modifica el título y lo pone a consideración del Examinador como sigue:

“FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL”

REIVINDICACIONES

El Examinador objeto el Capítulo Reivindicatorio porque:

“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”.

“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”.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar en respuesta a la objeción de la Examinadora, lo siguiente:

La **Reivindicación 1 se ha modificado** para incluir todos los picos del difractograma de rayos X en polvo definidos en la anterior Reivindicación 2, así como el pico del DSC definido en la anterior Reivindicación 5. Por tanto, la **Reivindicación 1 modificada** incluye todas las características técnicas esenciales para la definición de la forma cristalina reivindicada y cumpliría con el requisito de claridad.

Las **Reivindicaciones 2, 5, 6, 8 y 9 anteriores se han eliminado**.

La **Reivindicación 4 anterior se ha modificado** (actual reivindicación 3) para incluir los datos del difractograma de rayos X de la Tabla 1 (párrafo [0010]) de la descripción, Por tanto, la **nueva Reivindicación 3** cumpliría con el requisito de claridad.

Las reivindicaciones y sus dependencias se han reenumerado.

Por lo tanto, el solicitante pone a consideración del Examinador Técnico de Patentes un **CAPITULO REIVINDICATORIO** el cual consta de **CUATRO NUEVAS (4) Reivindicaciones** en dos folios. Se adjunta el Recibo Oficial de Tasa de Modificación de Reivindicaciones.

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

NIVEL INVENTIVO (Art. 18 D486)

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

El Examinador objeto el **nivel inventivo** de las Reivindicaciones 1 a 8 con el documento **D1 (WO2016029199)**, **D2 (Ophthalmic Drug Delivery System: Challenges and Approaches)** donde señala lo siguiente:

“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])”.

“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”.

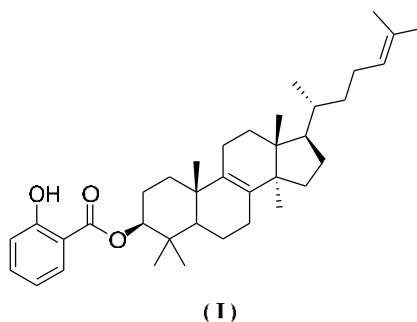
“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a probar diversos esteres como profármacos como lo sugiere D2 dentro de la investigación rutinaria para encontrar un profármaco del lanosterol divulgado en D1, dentro de los que fácilmente se encontraría el salicilato de 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”.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar que no está de acuerdo con la objeción del Examinador por los siguientes motivos:

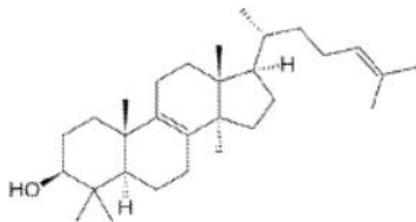
La **Reivindicación 1** se refiere a una forma cristalina **A** del compuesto de **fórmula (I)**, en la que el espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina A comprende picos de difracción característicos a los

siguientes ángulos de 2θ: $8,60 \pm 0,2^\circ$, $9,38 \pm 0,2^\circ$, $10,57 \pm 0,2^\circ$, $12,54 \pm 0,2^\circ$, $14,43 \pm 0,2^\circ$, $15,06 \pm 0,2^\circ$, $17,22 \pm 0,2^\circ$ y $25,18 \pm 0,2^\circ$; y el espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina A tiene un pico endotérmico con inicio a $151,75 \pm 3^\circ\text{C}$;



El documento **D1** divulga una composición farmacéutica oftálmica tal como se define a continuación:

[0004] The invention also provides an ophthalmic pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable ophthalmic carrier and lanosterol with a structure of formula I:



and a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

La presente solicitud de patente de invención en estudio se diferencia principalmente del documento **D1** en la estructura del compuesto. En la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un profármaco de lanosterol con un grupo éster aromático, mientras que el compuesto divulgado en el documento **D1** es el lanosterol.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Tal como se puede observar en las **diferentes realizaciones de la presente solicitud**, en comparación con el lanosterol, la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) de la presente invención, presenta mejores **propiedades farmacocinéticas y eficacia terapéutica en el tratamiento de cataratas**. Por tanto, el problema técnico objetivo que resolvería la presente invención sería proporcionar **una forma cristalina que tiene propiedades farmacocinéticas y eficacia terapéutica en el tratamiento de cataratas mejoradas**.

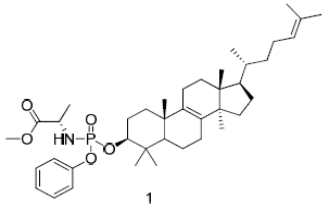
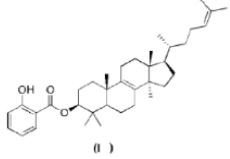
En primer lugar, al solicitante le gustaría llamar la atención sobre **los ejemplos experimentales 2 a 3 de la presente solicitud** que describen la **eficacia terapéutica del compuesto de fórmula (I)**. Los resultados indicaron que el colirio de profármaco de lanosterol 026 (representa el compuesto de fórmula (I) de la presente invención) aliviaba los síntomas de cataratas inducidas por selenito de sodio/irradiación UV en conejos de Nueva Zelanda neonatales y mejoraban la transparencia del cristalina y la actividad de GSH-PX del cristalino. Por lo tanto, se puede ver que **el compuesto de la presente invención tiene una eficacia terapéutica mejorada** en el tratamiento de cataratas en comparación con el lanosterol.

En segundo lugar, aunque el documento **D2** describe el efecto de los ésteres como profármacos, es bien conocido que diferentes profármacos de lanosterol tienen diferentes efectos sobre la eficacia farmacocinética y terapéutica, y el documento **D2** no enseña ninguna información sobre cómo modificar la estructura del lanosterol para resolver el problema técnico objetivo planteado, logrando los efectos técnicos de la presente solicitud. Por lo tanto, **la solución técnica en la presente solicitud NO ES OBVIA** en comparación con los

documentos **D1 y D2**.

Además, para demostrar la importancia del grupo éster aromático en las propiedades farmacocinéticas, el solicitante presenta las propiedades farmacocinéticas de un compuesto 1 a modo de comparación, en el que el compuesto 1 es otro éster de lanosterol, concretamente el fosfato de lanosterol.

Los resultados de la concentración promedio de ambos profármacos (**el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de la presente invención**) y las propiedades de ambos compuestos en el humor acuoso (nM) 2 horas después de que se gotearan 250 nmol de los profármacos en cada ojo de un conejo blanco de Nueva Zelanda se muestran a continuación:

Compuesto (profármaco)	Concentración promedio de profármaco (nM) en el humor acuoso	Concentración promedio de lanosterol (nM) en el humor acuoso
 1 Compuesto 1	8,6	BQL (por debajo del límite de cuantificación)
 (I) Compuesto (I) de la presente invención	33,3	478



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Como se puede observar en la tabla anterior, la concentración promedio de lanosterol (nM) en el **humor acuoso es mayor para el compuesto (I) de la presente solicitud de patente de invención** que para el compuesto 1 del documento **D1**, lo que significa que el **compuesto (I) de la presente solicitud se puede convertir satisfactoriamente en lanosterol y exhibe mejores propiedades farmacocinéticas que el fosfato de lanosterol**. Tal como se evidencia en los datos recogidos en la tabla anterior, no todos los profármacos de lanosterol se pueden convertir de forma satisfactoria en lanosterol y no todos los profármacos de lanosterol muestran excelentes propiedades farmacocinéticas. El documento **D2** no enseña cómo modificar la estructura del lanosterol para resolver el problema técnico anterior.

Por lo tanto, las **NUEVAS REIVINDICACIONES implican NIVEL INVENTIVO** con respecto a los documentos **D1 y D2** del estado de la técnica.

Además, el solicitante sostiene que el examen sustantivo de las solicitudes de patente correspondientes en otros países resultó en la concesión de varias patentes en el extranjero, como las patentes correspondientes AU2019308940B2, CA3107361C, CN112543762B, JP7046266B2, US11149055B2, RU2766088C1, MX407914, SG11202100665W y ZA202100923B, hecho que refleja la patentabilidad de la presente invención.

Por lo tanto, la **INVENCION NO ES OBVIA** para la persona versada en la materia y, como consecuencia, las **NUEVAS REIVINDICACIONES 1 a 4** tienen **NIVEL INVENTIVO** de acuerdo con los requisitos del Artículo 18 de la Decisión 486.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Por lo expresado anteriormente, consideramos que las observaciones presentadas por el Examinador han sido resueltas con las **NUEVAS REIVINDICACIONES 1 a 4 de la presente solicitud de patente de nuestro poderdante**, las cuales son **NOVEDOSAS**, tienen **NIVEL INVENTIVO y APLICACIÓN INDUSTRIAL**, es decir cumple con los requisitos de exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 924 de 22 de enero de 2024.

Finalmente, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL”** a nombre de la sociedad **GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD** para las nuevas Reivindicaciones 1 a 4 inclusive.

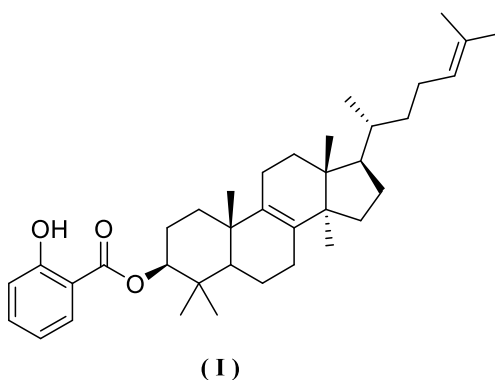
Atentamente,

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 51.663.741 de Bogotá
T.P. No. 43.307 C.S.J.

Anexo:
Nuevas Reivindicaciones (4) en dos folios.
Tasa legal de Modificación de Reivindicaciones.

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. 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 : $8,60\pm0,2^\circ$, $9,38\pm0,2^\circ$, $10,57\pm0,2^\circ$, $12,54\pm0,2^\circ$, $14,43\pm0,2^\circ$, $15,06\pm0,2^\circ$, $17,22\pm0,2^\circ$ y $25,18\pm0,2^\circ$; y el espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina A tiene un pico endotérmico con inicio a $151,75\pm3^\circ\text{C}$;



2. Forma cristalina A según la Reivindicación 1, en la que el espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina A comprende picos de difracción característicos a los siguientes ángulos de 2θ : $4,350^\circ$, $8,598^\circ$, $9,383^\circ$, $10,566^\circ$, $12,542^\circ$, $13,448^\circ$, $14,428^\circ$, $14,591^\circ$, $15,063^\circ$, $15,453^\circ$, $15,820^\circ$, $16,803^\circ$, $17,216^\circ$, $20,985^\circ$, $21,181^\circ$, $22,225^\circ$, $22,601^\circ$, $22,856^\circ$, $23,726^\circ$, $24,039^\circ$, $24,534^\circ$, $25,185^\circ$, $25,514^\circ$, $25,935^\circ$, $26,570^\circ$, $27,867^\circ$, $28,125^\circ$, $28,416^\circ$, $29,114^\circ$, $29,445^\circ$, $31,914^\circ$, $33,710^\circ$, $34,297^\circ$, $34,329^\circ$, $36,014^\circ$, $36,108^\circ$ y $38,196^\circ$.
3. Forma cristalina A según la Reivindicación 2, en la que el espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina A es tal como se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1: datos analíticos del espectro de XRPD de la forma cristalina A

N.º	Ángulo de 2θ (º)	Espaciado d (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º	Ángulo de 2θ (º)	Espaciado d (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,350	20,297	20,2	20	24,039	3,6989	4,6
2	8,598	10,2761	85,3	21	24,534	3,6255	4,8
3	9,383	9,4178	6,4	22	25,185	3,5331	16,8
4	10,566	8,366	8,4	23	25,514	3,4884	2,4
5	12,542	7,0517	11,2	24	25,935	3,4327	5,4
6	13,448	6,5785	3,4	25	26,570	3,352	4,8
7	14,428	6,1338	47	26	27,867	3,1989	2,9
8	14,591	6,0658	39,8	27	28,125	3,1701	1,7
9	15,063	5,8766	50,3	28	28,416	3,1384	2
10	15,453	5,7294	5,3	29	29,114	3,0646	3,4
11	15,820	5,5974	14	30	29,445	3,031	1,6
12	16,803	5,2721	78,4	31	31,914	2,8019	1,7
13	17,216	5,1464	100	32	33,710	2,6566	3,8
14	20,985	4,2298	4,7	33	34,297	2,6124	3,7
15	21,181	4,1912	12,5	34	34,329	2,6101	2
16	22,225	3,9965	3	35	36,014	2,4917	1,6
17	22,601	3,9309	3,5	36	36,108	2,4855	1,3
18	22,856	3,8876	2,4	37	38,196	2,3543	2,1
19	23,726	3,7469	4,7				

4. Forma cristalina A según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la que el espectro de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina A tiene una pérdida de peso del 0,04540% que se produce a 151,57±3°C.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0000932
Recibo: 24-29441
Fecha: 18/04/2024

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS
CC: 51.663.741
Pago PSE No: 955838
CUS: 585119632

Patente PCT
FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL Y APLICACIÓN DE LA MISMA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000