

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9389 de 27 de mayo 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: 25/07/2018, CN (CHINA), 201810826425.6

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:

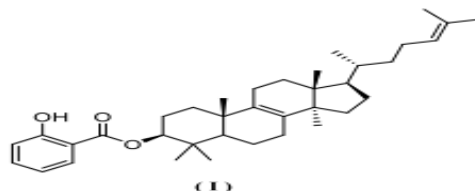
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 18 de abril de 2024 bajo el número NC2021/0000932, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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)



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 18 de abril de 2024.

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 objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la

Oficio N° 9389 de 27 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0000932 el 18 de abril de 2024 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL”

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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016029199	“COMPOSITIONS AND METHODS TO TREAT VISION DISORDERS”	25 de febrero de 2016
D3	Ye T, et al <i>Asian Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	“Prodrugs incorporated into nanotechnology based drug delivery systems for posible improvement in bioavailability of ocular drugs delivery”	Agosto 2013

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

D3² divulga la utilidad de esteres acil arilo como profármacos para facilitar la absorción corneal de fármacos de tipo oftálmico (Págs. 209 a 212).

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 18 de abril de 2024) refiere a: “Forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
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	Forma sólida del lanosterol	Esteres benzoato y metil benzoato como profármacos de timolol (Página 210)

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055351326/publication/WO2016029199A1?q=WO2016029199>
² <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087613000305>

Oficio N° 9389 de 27 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

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 acil arilo como lo son el benzoato y a sustituir el anillo de benzoato como profármacos como lo sugiere D3 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 y su adecuada absorción corneal 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 4 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 carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016029199	1 a 4	Nivel inventivo
D3	Ye T, et al <i>Asian Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	1 a 4	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante indica que ha eliminado la reivindicación 9 que hacía referencia a usos, que la reivindicación 1 se ha modificado para incluir todos los picos del difractograma de rayos X y el pico del DSC, que las reivindicaciones 2, 5, 6, 8 y 9 se han eliminado y que la reivindicación 4 anterior (actual reivindicación 3) para incluir los datos del difractograma.

Esta Superintendencia responde que le asiste la razón al solicitante por cuanto, ha retirado las reivindicaciones que hacían referencias a usos y se han modificado las reivindicaciones, de manera que el presente capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de claridad.

El solicitante señala que “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. 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

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° 9389 de 27 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

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 cristalino 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”.

Esta Oficina responde que el documento D1 divulga el compuesto activo de efecto terapéutico que es el lanosterol, y este documento en combinación con las enseñanzas del documento D3 brindan la motivación para que la persona versada en la materia en la búsqueda de mejorar la farmacocinética del activo, llegué a la obtención de un profármaco como lo es el salicilato de lanosterol. Se hace notar que la eficacia terapéutica descrita para el profármaco salicilato de lanosterol se debe a que este facilita la absorción corneal del activo lanosterol; efecto esperado para este profármaco de acuerdo con las enseñanzas del documento D3. Así mismo no se presenta evidencia que permita concluir que este efecto se deba a la preparación de la forma cristalina específica.

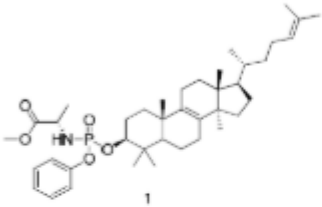
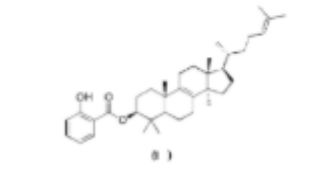
Con respecto al documento D2 al solicitante menciona que *“En segundo lugar, aunque el documento D2 describe el efecto de los ésteres como profármacos, es bien conocido que diferentes profármacos de lanosterol tienen diferentes efectos sobre la eficacia farmacocinética y terapéutica, y el documento D2 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”.*

Esta Oficina responde que el documento D2 no ha sido empleado en el presente examen de patentabilidad, sin embargo se ha encontrado un documento D3 que divulga las mejores propiedades farmacocinéticas de los esteres aromáticos como profármacos de un compuesto con efecto terapéutico para afecciones oftálmicas, el cual brinda claras sugerencias para modificar la estructura de un compuesto, obteniendo un éster aromático como profármaco para facilitar su penetración intraocular y a su vez aumentar su efecto terapéutico oftálmico.

Finalmente el solicitante presenta una comparación entre el salicilato de lanosterol y el fosfato de lanosterol argumentando que *“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:”*

Oficio N° 9389 de 27 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

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

“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”.

Esta Superintendencia responde que en la anterior comparación se pretende demostrar un mayor efecto por parte del éster aromático al convertirse satisfactoriamente en lanosterol y exhibir mejores propiedades farmacocinéticas que el fosfato de lanosterol. Sin embargo este efecto ya es esperado de acuerdo con las enseñanzas de D3, puesto que este documento divulga los ésteres aromáticos como profármacos de un compuesto activo administrado por vía ocular aumentando su absorción, de manera que la persona versada en la materia esperaría que un éster aromático de lanosterol como el salicilato de lanosterol presente mejores propiedades farmacocinéticas, se convierta satisfactoriamente en lanosterol y presente un mayor efecto frente a la catarata.

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.



Oficio N° 9389 de 27 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

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° 9389 de 27 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0000932		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CN2019/097773		25 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 4					
Palabras clave utilizadas				Lanosterol intraocular 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 4	(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		
SCOLAR GOOGLE	Shastri P. PB. et al Challenges and approaches to ODSS (2)	07/01/2011	-	-			A		
	Britain H.G (3)	2009	-	-			A		
	Ye T, et al Asian Journal of Pharmaceutical SCIences	Agosto 2013	1 a 4	Págs. 209 a 212			Y		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		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							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		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							
O		3. Britain H.G Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Second Edition. Informa healthcare.Págs. 88 a 93, 318 y 436 a 473.							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		4. Ye T, et al Prodrugs incorporated into nanotechnology based drug delivery systems for posible improvement in bioavailability of ocular drugs delivery Asian Journal of Pharmaceutical SCIences. Agosto 2013 Págs. 209 a 212. Recuperado desde: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087613000305							



Oficio N° 9389 de 27 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “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. “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.	“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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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: (16/05/2024)	

