

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0017558

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODO PARA ESTABILIZAR EL PH DE UNA COMPOSICIÓN ACUOSA QUE COMPRENDE UN FÁRMACO

Solicitante: OCULIS OPERATIONS SÀRL

Fecha de solicitud: 21 de diciembre de 2021

RESPUESTA A PRIMER 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. 4001, notificado el 4 de marzo de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado originalmente el 21 de diciembre de 2021:

- se modificaron las reivindicaciones 1 y 14 originalmente presentadas (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 1 y 9) para incorporar la materia de las reivindicaciones 2, 3 y 7, y 18 originalmente presentadas, respectivamente, y para añadir la etapa 3) de almacenar la composición acuosa en un vial de plástico. El soporte para lo anterior se puede encontrar en la página 21, líneas 26 a 28, de la descripción originalmente presentada. Las nuevas reivindicaciones 3 a 7 y 11 a 13 se adaptaron en consecuencia;
- se modificó la reivindicación 1 originalmente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 1) adicionalmente para especificar la etapa de proporcionar dicho corticosteroide y luego agregar un aditivo;
- se modificó la reivindicación 2 originalmente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 2) para eliminar la expresión “*de modo preferente*”;

- se modificó la reivindicación 12 originalmente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 7) adicionalmente para eliminar el rango de concentraciones opcional;
- se modificó la reivindicación 14 originalmente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 9) adicionalmente para eliminar el rango de concentraciones;
- se eliminaron las reivindicaciones 3, 7, 16 a 18 y 25 a 28 originalmente presentadas;
- se agregaron las nuevas reivindicaciones 16 a 18. Se puede encontrar soporte para lo anterior en las páginas 21 a 24 de la descripción originalmente presentada; y
- se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes en consecuencia.

Cabe destacar que las anteriores modificaciones se ajustan completamente al Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

El Examinador considera que las reivindicaciones 25 a 28 originalmente presentadas no son materia patentable. Sin embargo, me permito indicar que el Solicitante ha eliminado tales reivindicaciones del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, razón por la cual la objeción a este respecto se ve superada.

III. EN CUANTO A LAS SUPUESTAS REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

El Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 13 originalmente presentadas no son patentables porque no se caracterizan por ninguna etapa o condición del proceso. No obstante, me permito señalar que el Solicitante ha modificado las reivindicaciones para especificar las etapas del proceso. Por lo tanto, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

El Examinador considera que la reivindicación 14 originalmente presentada no es clara porque no se especifica la naturaleza del aditivo. Sin embargo, me permito indicar que el Solicitante ha

modificado dicha reivindicación para especificar la lista de posibles aditivos. De esta manera, la objeción a este respecto se ve superada.

Por consiguiente, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera el siguiente documento como relevante en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1 ¹	US2018147297	“PREPARATION OF SOLID CYCLODEXTRIN COMPLEXES FOR OPHTHALMIC ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT DELIVERY”	31 de mayo de 2018

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador asegura que el documento D1 afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 14 a 24 originalmente presentadas. No obstante, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

En primer lugar, me permito resaltar que la nueva reivindicación 1 se encuentra dirigida a:

“Método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un corticosteroide y ciclodextrina, dicho método comprende 1) proporcionar dicho corticosteroide y ciclodextrina; 2) agregar un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en tiosulfato de sodio, metionina, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, citrato de sodio, ácido málico, ascorbato de sodio, ácido tartárico, α-monotioglicerol, hidroxianisol butilado, galato de laurilo, ácido láctico, terc-butilhidroquinona y sus sales o derivados; y 3) almacenar la composición acuosa en viales de plástico.”

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/061656066/publication/US2018147297A1?q=US2018147297>

Por otro lado, la nueva reivindicación 9 (que corresponde a la reivindicación 14 originalmente presentada) se encuentra dirigida a:

“Composición acuosa que comprende un corticosteroide, ciclodextrina, de modo preferente gamma-ciclodextrina, y un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en tiosulfato de sodio, metionina, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, citrato de sodio, ácido málico, ascorbato de sodio, ácido tartárico, α -monotioglicerol, hidroxianisol butilado, galato de laurilo, ácido láctico, terc-butilhidroquinona y sus sales o derivados, en donde dicha composición acuosa se almacena en viales de plástico.”

El Solicitante reconoce que el aditivo es una característica esencial para garantizar la consecución del resultado técnico inesperado indicado (el uso de un aditivo para evitar la oxidación del corticosteroide dentro de la composición que comprende un corticosteroide, para estabilizar el pH de dicha composición). Sin embargo, el Solicitante considera que la concentración del aditivo no es una característica esencial y, más bien, especificar la concentración restringiría indebidamente el alcance de las reivindicaciones de una manera que no es proporcional al alcance de la presente invención. Por lo tanto, el Solicitante ha eliminado esta característica y ha añadido otra característica distintiva que se relaciona con el uso de viales de plástico para almacenar la composición.

De hecho, aunque en la descripción de la presente solicitud se ha proporcionado cierto rango de concentraciones para ciertos aditivos en el contexto de composiciones particulares, me permito hacer énfasis en que las nuevas reivindicaciones 1 y 9 no se limitan a un único aditivo, sino que cubren diferentes especies de antioxidantes. También me permito enfatizar que la estructura del corticosteroide y la concentración final exacta del corticosteroide pueden influir en la concentración precisa del antioxidante que debe estar presente para lograr el efecto técnico, es decir, prevenir la oxidación del corticosteroide y por lo tanto estabilizar el pH de la formulación.

Así pues, la persona versada en la materia tendrá que identificar la concentración específica óptima para cada antioxidante. Por supuesto, el experto en la técnica podrá realizar esta evaluación de la concentración óptima mediante pruebas de rutina basadas en la orientación de la descripción de la presente solicitud sin carga indebida. Al hacer referencia explícita al término "aditivo para prevenir la oxidación del fármaco", las reivindicaciones están redactadas de

manera que excluyen composiciones con cantidades de aditivo que no proporcionarían el efecto técnico.

En resumen, el Solicitante sostiene que no es necesario especificar la concentración, ya que (i) no es una característica esencial de las reivindicaciones, (ii) debe determinarse específicamente en función del corticosteroide específico, la concentración de dicho corticosteroide y cada antioxidante específico y (iii) puede ser determinada por el experto en la materia sin carga indebida caso por caso.

En segundo lugar, me permito señalar que el Solicitante ha modificado las reivindicaciones para especificar que la composición acuosa se almacena en un vial de plástico, lo cual es una característica distintiva de D1.

El Solicitante tenía el deseo comercial de utilizar la composición de D1, previamente almacenada en un vial de vidrio, en lugar de un vial de plástico para administración al paciente. Se descubrió inesperadamente que el fármaco activo de la formulación, cuando se almacenaba en un vial de plástico, el corticosteroide, se degradaba de forma inaceptable. Además, el pH no era estable para permanecer en un intervalo aceptable para la aplicación tópica en el ojo.

El experto en la técnica normalmente intentaría fijar una caída de pH con un tampón de pH para estabilizar el pH. Sin embargo, el Solicitante descubrió de manera sorprendente y contraintuitiva que, en lugar de usar un tampón de pH para solucionar un problema de pH, una solución ventajosa era usar un antioxidante, como se describe con más detalle en la descripción de la presente solicitud, incluidos los Ejemplos. La disminución del pH probablemente fue causada por la degradación del corticosteroide a un derivado del ácido carboxílico, lo cual afectó negativamente al nivel de corticosteroide activo.

Por lo tanto, el Solicitante ha descubierto sorprendentemente que la formulación reivindicada puede almacenarse en un vial de plástico a temperatura ambiente durante varios meses o incluso años sin una degradación significativa del corticosteroide, incluyendo un antioxidante apropiado y farmacéuticamente aceptable de la lista reivindicada en la solución. Esta estabilidad se logra seleccionando un antioxidante que evite caídas significativas del pH y mantenga un pH de 4,5 y 6.

Como ejemplos ilustrativos no limitantes, los datos proporcionados en la Tabla 8 demuestran que una formulación que contiene tiosulfato de sodio (STS) tuvo una caída de pH de menos de 0,19 en las condiciones de prueba tanto a 25°C como a 40°C durante al menos seis meses (véase la página 36 de la descripción originalmente presentada). También se probó una formulación que contenía STS en un experimento de autoclave doble que encontró que no había caída de pH para la formulación que contenía STS después de dos ciclos de autoclave (véase la Tabla 11, página 42 de la descripción originalmente presentada). Estos resultados indican que la formulación que contiene STS es estable para un almacenamiento a largo plazo de hasta dos años a 25°C (página 44, líneas 23-25). Otros antioxidantes que tuvieron una estabilidad aceptable en el ensayo de autoclave incluyen ascorbato de sodio, galato de laurilo, metionina, ácido tartárico, ácido málico, monotioglicerol, citrato de sodio y ácido 3,4-dihidroxibenzoico. Los resultados de estabilidad en autoclave indican que estos antioxidantes pueden estabilizar la formulación durante al menos un año de almacenamiento a 25°C (página 44, líneas 18-21).

Además, la referencia citada se aleja de la formulación reivindicada.

D1 no menciona almacenar una formulación de corticosteroide y ciclodextrina en un vial de plástico o específicamente en polietileno de baja densidad.

A fortiori, no hay ninguna indicación en D1 de que pueda haber un problema de degradación con la formulación descrita en un vial de plástico. En cambio, la formulación de D1 es muy estable como lo demuestra el párrafo 151 "[l]os solicitantes han descubierto sorprendentemente que el método reivindicado proporciona soluciones y microsuspensiones que comprenden complejos de ingrediente farmacéutico activo/ciclodextrina que son estables en la solución acuosa". La estabilidad de la formulación de D1 se demuestra con mayor detalle en el Ejemplo 5, donde se investigó la degradación de la dexametasona en la formulación de D1 a diversas temperaturas. Los resultados de la Tabla 4 en la página 22 muestran que la vida útil estimada de la formulación (t₉₀) a 25°C es de 83,4 años y el tiempo estimado para una degradación del 0,5 % (t_{99,5}) a 25°C es de 4,0 años.

Si bien D1 sí proporciona una lista de conservantes que incluye STS (véase el párrafo 131), no identifica cuál de esos conservantes debería usarse para evitar la oxidación de la formulación cuando se almacena a largo plazo en un vial de plástico. En realizaciones preferidas, D1 enseña que, si se necesita un conservante, debe ser un agente antibacteriano para "limitar la

proliferación bacteriana en la composición" (véase el párrafo 130). "Preferiblemente, el conservante es cloruro de benzalconio" (véase el párrafo 131). El STS sólo se menciona en listas y ni siquiera es el miembro preferido de las listas descritas (véase el párrafo 131 y la reivindicación 33). Esta divulgación se aleja de la formulación reivindicada y centra al experto en la técnica en el uso de antibacterianos en lugar de STS.

No fue hasta que el Solicitante utilizó su formulación en un vial de plástico en lugar de uno de vidrio que se identificó un problema de degradación. Luego, el Solicitante, como se mencionó anteriormente, realizó un estudio riguroso para determinar cómo solucionar el problema. El Solicitante identificó sorprendentemente el STS como un agente que mantiene el pH de la formulación en la zona crítica y previene la oxidación. La modificación de la formulación de D1 para que fuera adecuada para el almacenamiento a largo plazo en viales de plástico abordó un problema de degradación que no se había identificado en D1. Sin la aplicación de un análisis retrospectivo para identificar este problema de degradación, el experto en la materia no estaría motivado a modificar la formulación de D1 para prevenir la oxidación del corticosteroide en un vial de plástico.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 18 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en el documento D1, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar al método y la composición que se reivindican, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VII. PETICIÓN

7.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito amablemente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

7.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VIII. ANEXOS

- 8.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones.
- 8.2. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908