



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., 27 de agosto 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”
SOLICITANTE: GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO. LTD.
TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 9389 de 27 de mayo 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. 9389 de 27 de mayo de 2024.

ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

NIVEL INVENTIVO (Art. 18 D486)

El Examinador objeto el **nivel inventivo** de las Reivindicaciones 1 a 8 con el documento **D1 (WO2016029199)**, **D3 (Ye T, et al Asian Journal of Pharmaceutical Sciences)** 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

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



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

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 y DSC 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”.

“Sin embargo, el proporcionar un éster acil arilo como profármaco de un activo útil frente a afecciones oculares para aumentar su absorción corneal, ya está divulgado en D3 que refiere esteres acil arilo como lo son el benzoato y el metil benzoato como profármacos para aumentar la absorción corneal de un activo oftálmico (Pág. 210)...”.

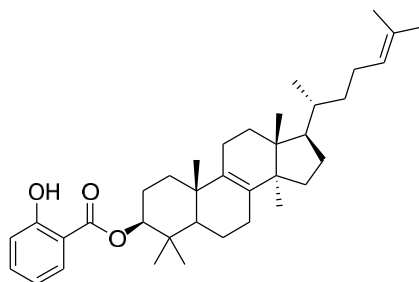
“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a probar diversos esteres acil arilo como lo son el benzoato y a sustituir el anillo de benzoato como profármacos como lo sugiere D3 dentro de la investigación rutinaria para encontrar un profármaco del lanosterol divulgado 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”.

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±0,2°, 9,38±0,2°, 10,57±0,2°, 12,54±0,2°, 14,43±0,2°,

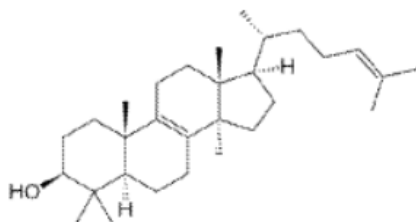
15,06±0,2°, 17,22±0,2° y 25,18±0,2°; y el espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina A tiene un pico endotérmico con inicio a 151,75±3°C;



(I)

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. El solicitante remarca además que el **documento D1 menciona el salicilato como posible sal del compuesto de fórmula (I)** (ver par. [0057]) y no menciona directamente que el grupo salicilato pueda ser un profármaco de dicho compuesto.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

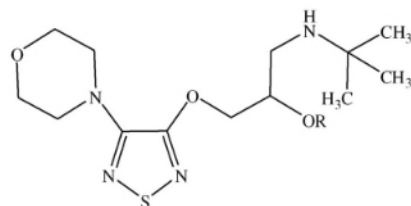
AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Tal como se puede observar en las diferentes realizaciones de la presente **solicitud de patente de invención en estudio, 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.**

Respecto de las enseñanzas del documento **D3**, el solicitante señala que el documento **D3** no proporciona ninguna indicación que los ésteres aromáticos permiten proporcionar una forma cristalina que tiene propiedades farmacocinéticas y eficacia terapéutica en el tratamiento de cataratas particularmente mejoradas.

En efecto, la Figura 1 del documento **D3** divulga una serie de ésteres profármacos de timolol en los que los profármacos formados con ésteres alquílicos (como por ejemplo el biturato) presentan una mayor absorción por la córnea que los profármacos formados con ésteres aromáticos.

Así mismo, la persona normalmente versada en la materia enfrentada al problema técnico arriba descrito estaría motivada a preparar profármacos basados en ésteres de alquilo a partir de las enseñanzas del documento **D3** y no consideraría preparar derivados de profármacos basados en ésteres aromáticos.



	R	LogP _{app} ^a	P _{app} (10 ⁵ cm s ⁻¹) ^b
O-Acetyl timolol	-COCH ₃	1.12	2.31±0.48
O-Propionyl timolol	-COCH ₂ CH ₃	1.62	2.93±0.14
O-Butyryl timolol	-COCH ₂ CH ₂ CH ₃	2.08	3.23±0.45
O-Pivaloyl timolol	-COC(CH ₃) ₃	2.68	1.36±0.61
O-Cyclopropanoyl timolol	-CO 	1.74	4.15±0.31
O-Benzoyl timolol	-CO 	2.55	1.68±0.25
O-4Methylbenzoyl timolol	-CO 	3.11	1.18±0.18
Timolol		-0.04	1.13±0.19

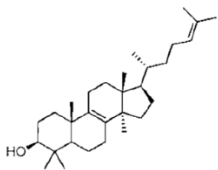
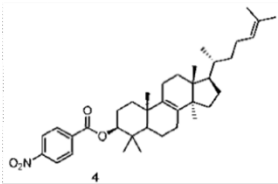
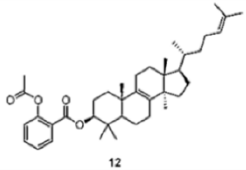
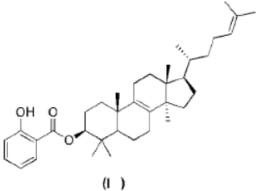
^a Partition coefficient between n-octanol and 0.05 M phosphate buffer (pH 7.4) (Data Adapted from Ref. [40])

^b Corneal permeability coefficient (mean±S.E., n=4-6) (Data Adapted from Ref. [23])

Fig. 1 – Chemical structures and partition coefficient of various prodrug esters of timolol.

Por otro lado, incluso si la persona normalmente versada en la materia hubiera considerado emplear profármacos de ésteres aromáticos, el documento **D3 no proporciona ninguna indicación de como seleccionar o diseñar un profármaco de tipo éster aromático adecuado para mejorar las propiedades farmacocinéticas y eficacia terapéutica del lanosterol. Eso es así dado que no todos los profármacos de ésteres aromáticos de lanosterol son adecuados para mejorar estas propiedades.** Para soportar esta afirmación, el solicitante presenta los datos experimentales comparativos que se muestran en la **TABLA 1**, en los que se mide la concentración media de profármacos y lanosterol en el humor acuoso 6 horas después de la aplicación por goteo de 250 nmol de cada profármaco en cada ojo de conejos blancos de Nueva Zelanda:

TABLA 1

Nombre de compuesto ensayado	Concentración media de profármaco en humor acuoso (nM)	Concentración media de lanosterol en humor acuoso (nM)
 Lanosterol	/	225
 Compuesto 4	BQL	73.6
 Compuesto 12	BQL	210
 Compuesto (I) de la presente solicitud	BQL	586

De la **Tabla 1 anterior** se desprende que los compuestos 4, 12 y el compuesto (I) son todos profármacos de éster aromático del lanosterol, sin embargo, la



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 – ABAP

concentración media de lanosterol (nM) en el humor acuoso del compuesto (I) es superior a la del lanosterol, mientras que la concentración media de lanosterol (nM) en el humor acuoso de los compuestos 4 y 12 son inferiores a la del lanosterol. Esto demuestra que no todos los profármacos de ésteres aromáticos del lanosterol pueden mejorar las propiedades farmacocinéticas, y que el compuesto (I) de la presente solicitud puede convertirse mejor en lanosterol y presentar mejores propiedades farmacocinéticas que cualquiera de los compuestos 4 y 12. Por tanto, no todos los profármacos de éster aromático del lanosterol pueden convertirse en lanosterol de manera eficiente y mostrar excelentes propiedades farmacocinéticas. En este sentido, el documento **D3** no enseña ni proporciona ninguna indicación de cómo modificar la estructura del lanosterol para tener excelentes propiedades farmacocinéticas.

Estos datos demuestran además que la selección del éster aromático de salicilato de entre todos los profármacos de tipo éster aromático no es arbitraria y sirve el propósito de mejorar la absorción corneal de lanosterol.

Además, el Solicitante quiere hacer hincapié en que la eficacia terapéutica *in vivo* está relacionada con muchos factores, no hay pruebas definitivas que demuestren que a mejor absorción corneal, mejor eficacia terapéutica.

Como se menciona en la página 6 del documento **D3**, «“the timolol prodrug...**the poor aqueous stability of the prodrugs hinders their clinical usefulness** although they have good biopharmaceutical characteristics”, “although some lipophilic prodrugs present a promising ocular absorption, **their highly lipophilic nature leads them to be difficult to dissolve in an aqueous medium**, and raises a challenge in drug delivery in the form of eyedrops”.

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

De la divulgación anterior en el documento **D3** se desprende que no todos los profármacos pueden tener una eficacia terapéutica excelente. Sin embargo, **en la presente solicitud en estudio**, se ha demostrado que el profármaco de **salicilato de lanosterol** no sólo podía prepararse como colirio 026, sino que también tenía una excelente eficacia terapéutica *in vivo*, que podía aliviar los síntomas de cataratas de conejos neonatos de Nueva Zelanda. El documento **D3** **no enseña cómo modificar la estructura del lanosterol para que tenga una excelente eficacia terapéutica *in vivo*.**

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, el solicitante considera que la **INVENCION NO ES OBVIA** para la persona versada en la materia y, como consecuencia, las presentes **REIVINDICACIONES 1 a 4 implican NIVEL INVENTIVO** con respecto a los documentos **D1 y D3** del estado de la técnica, de acuerdo con los requisitos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por lo expresado anteriormente, consideramos que las observaciones presentadas por el Examinador han sido resueltas con las **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



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

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. 9389 de 27 de mayo 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.