



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 75242

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 28 de enero de 2021 con el No. NC2021/0000932, por GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL Y APLICACIÓN DE LA MISMA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/CN2019/097773 del 25 de julio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 918, el 17 de febrero de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 9389 de 27 de mayo de 2024, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el No. NC2021/0000932 de 27 de agosto de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado bajo el No. NC2021/0000932 de 18 de abril de 2024.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

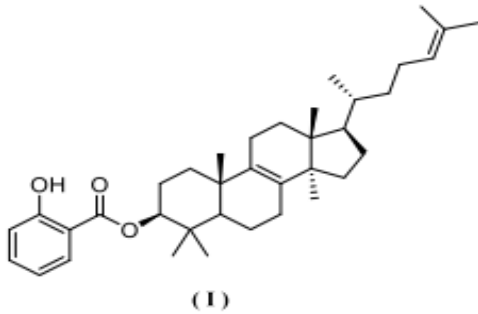
Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 4 incluidas en el capítulo reivindicatorio presentado el 18 de abril de 2024 bajo el número NC2021/0000932, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de nuevas variedades de fármacos para el tratamiento de 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)





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).

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.

Nivel Inventivo

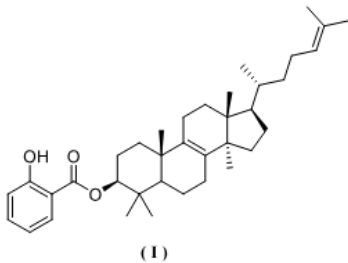
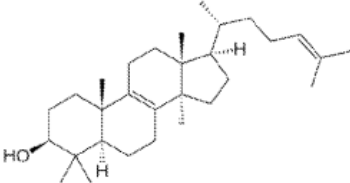
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0000932 del 18 de abril de 2024) refiere a: “*Forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) (...)*”.

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055351326/publication/WO2016029199A1?q=WO2016029199>
² 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> el 06 de mayo de 2024

Resolución N° 75242

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

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 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)	Forma sólida del lanosterol  (Pág. 1, Párr.[0004])	Esteres benzoato y metil benzoato como profármacos de timolol (Página 210)

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 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.

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 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). Adicionalmente en el estado de la técnica ya se conoce que las diferentes formas cristalinas para un mismo



Resolución N° 75242

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

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 formas 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 ésteres 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, donde 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

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. 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. 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*

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.

Resolución N° 75242

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

presente invención sería proporcionar una forma cristalina que tiene propiedades farmacocinéticas y eficacia terapéutica en el tratamiento de cataratas mejoradas.

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, más aún cuando D1 ya sugiere el salicilato como una de las sales que podría formar el principio activo dentro de los que se incluye lanosterol, lo cual ya es suficiente motivación para que la persona versada en la materia llegue a la obtención del 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.

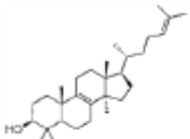
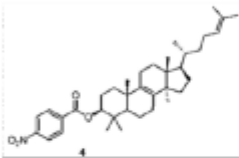
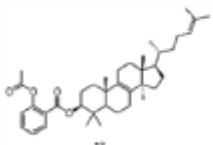
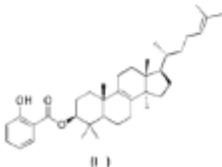
Con respecto al documento D3 el solicitante agrega que *“Respecto de las enseñanzas del documento **D3**, el solicitante señala que el documento **D3** no proporciona ninguna indicación que los ésteres aromáticos permiten proporcionar una forma cristalina que tiene propiedades farmacocinéticas y eficacia terapéutica en el tratamiento de cataratas particularmente mejoradas. En efecto, la Figura 1 del documento **D3** divulga una serie (sic) de ésteres profármacos de timolol en los que los profármacos formados con ésteres alquílicos (como por ejemplo el biturato (sic)) 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. (...) 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 (...)”*.

Esta superintendencia responde que el documento D3 sí sugiere ésteres aromáticos como lo son el benzoato y el metilbenzoato de timolol en la prevención de afecciones oculares y en el que se divulga el aumento en la absorción corneal con respecto al compuesto timolol base (Pág. 210), y de acuerdo a estas enseñanzas, la persona versada en la materia encontrará en la preparación de dichos esteres, una estrategia viable para abordar el problema técnico de encontrar formas cristalinas con mejores propiedades farmacéuticas.

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

Resolución N° 75242

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

Nombre de compuesto ensayado	Concentración media de profármaco en humor acuoso (nM)	Concentración media de lanosterol en humor acuoso (nM)
 Lanosterol	I	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 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.”

Esta Superintendencia responde que el efecto de los ésteres aromáticos ya es esperado de acuerdo con las enseñanzas de D3, puesto que este documento los divulga como profármacos de un compuesto activo administrado por vía ocular aumentando su absorción y, en combinación con las enseñanzas de D1, en el que ya se divulga el compuesto lanosterol y ya se divulga las sales del principio activo, en particular la sal salicilato 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



Resolución N° 75242

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

se convierta satisfactoriamente en lanosterol y presente un mayor efecto frente a la catarata. Se indica al solicitante que los profármacos pueden modificar la forma en que un fármaco se libera y se absorbe, pero el hecho de que un profármaco muestre una mayor concentración media no es sorprendente en sí mismo.

El solicitante agrega que *“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.** 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”.*

Esta Oficina señala que el documento D3 indica los profármacos benzoato y metil benzoato (estructuralmente muy similares al salicilato) de timolol como profármacos lipófilos que presentan una mejor absorción ocular, lo cual constituye una motivación para la persona versada en la materia para utilizar en preparaciones oftálmicas que deban absorberse a través de la córnea, profármacos del activo lanosterol; ya conocido de acuerdo a D1; donde dichos profármacos puedan ser benzoato, metil benzoato o el salicilato que estructuralmente es muy similar a estos dos. Cabe aclarar que la persona versada en la materia de acuerdo con su conocimiento utilizaría las técnicas adecuadas para formular un fármaco lipófilo para poder ser administrado en gotas oftálmicas. Adicionalmente, se hace notar que la materia reclamada corresponde al profármaco del activo y no a la composición farmacéutica o a su proceso de preparación, por lo tanto la presunta dificultad a la que se pueda enfrentar la persona versada en la materia para formular un fármaco lipófilo en gotas oftálmicas no constituye un efecto sorprendente ni le otorga nivel inventivo a la obtención del profármaco salicilato de lanosterol.

Finalmente, el solicitante señala que *“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”*

Esta Oficina aclara que la Superintendencia es autónoma en cuanto al estudio y la concesión y negación de solicitudes de patente independientemente de las actuaciones que para la solicitud se hallan proferidas por otras Oficinas de Propiedad Industrial en el extranjero y el hecho que la solicitud haya sido concedida en otros países no obliga a la Superintendencia a conceder la solicitud de patente.

Resolución N° 75242

Ref. Expediente N° NC2021/0000932

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2021/0000932 el 18 de abril de 2024 y teniendo en cuenta el objeto estudiado, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“FORMA CRISTALINA DE COMPUESTO PROFÁRMACO DE LANOSTEROL”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de noviembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.11.29
12:02:32 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.