

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-048164- -00005-0000

Fecha: 2008-01-28 16:38:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 6

Re: P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención en fase nacional PCT para "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE DRONEDARONA PARA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL".-Clase A61K 9/08.-Expediente número 03-048.164.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 2 de Noviembre de 2007.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2000** bajo el acápite de Nivel Inventivo, se ha realizado un análisis más detallado del objeto reivindicado en la presente solicitud, así como también de las enseñanzas de los documentos citados como referencia. A continuación me permito exponer los hechos y argumentos que demuestran el nivel inventivo que reviste la composición de dronedarona considerada en la presente solicitud.

3. **Nivel Inventivo**

Para objetar el nivel inventivo de la solicitud en estudio el Señor Examinador cita las enseñanzas de los documentos **US 5.985.915 (D1)** y **US 4.983.586 (D2)** (erróneamente citado en el mencionado concepto técnico como US 4.983.596) resaltando que *"se considera que las composiciones farmacéuticas reivindicadas son evidentes para una persona versada en la materia"* y *"La sugerencia de D1 y las enseñanzas de D2, analizadas por una persona conocedora de la materia, motivarían composiciones similares a las de esta solicitud..."*.

Con respecto a este particular me permito manifestar que los documentos citados no contienen los elementos necesarios para que una persona versada en la materia llegue a composiciones como las reveladas en la presente solicitud, ya que los documentos citados hacen referencia a problemas distintos al que se desea resolver en la solicitud en estudio, como se explicará a continuación:

- Documento US 5.985.915 (D1). Este documento describe el uso de compuestos antiarrítmicos en la prevención de la mortalidad post-infarto, para este fin se emplean compuestos como dronedarona y amiodarona.

El Señor Examinador resalta que en el citado documento D1 en la columna 5 líneas 8-12 *"se anticipa el uso de complejos de inclusión con ciclodextrinas"*.

Me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que el documento D1 en la sección señalada esta haciendo referencia específicamente a la **amiodarona** (2-n-butil-3-(4-dietilaminoetoxibenzoil)benzofurano) y los tipos de derivados de dicho compuesto que pueden ser empleados en la invención contemplada en D1 como son *"la forma básica o en forma de complejos de inclusión en ciclodextrinas, sus éteres o sus ésteres"*. El citado documento (D1) no hace de ninguna manera referencia a los complejos de Ciclodextrinas-dronedarona (2-butil-3-(4-[[3-(dibutilamino)propoxi]]benzoil)-5-metansulfonamido-benzofurano) que es el principio activo de la composición revelada en la presente solicitud.

Además, me permito resaltar que el documento **D1** de ninguna manera manifiesta que el uso de ciclodextrinas pueda favorecer la presentación final del medicamento y sólo hace referencia a estos complejos como una posible forma de presentación del medicamento amiodarona.

Dicho documento **D1** de igual forma, no incluye de manera específica el uso de soluciones tampón para mejorar la solubilidad o la administración del medicamento, cuando se consideran formulaciones inyectables.

- Documento US 4.983.586 (D2). Este documento revela formulaciones farmacéuticas acuosas que incluyen compuestos

insolubles en agua o de baja solubilidad en ella, para uso parenteral. Estas formulaciones emplean hidroxipopril- β -ciclodextrina para evitar la precipitación del medicamento en el sitio de inyección y/o en los pulmones u otros órganos luego de la administración parenteral.

Me permito resaltar que el citado documento **D2** no muestra claramente que si se usan derivados de β -ciclodextrina **conjuntamente** con una solución reguladora del pH en la formulación, se pueda obtener un efecto mejorado en la administración del medicamento.

Me permito señalar que el uso de ciclodextrinas como ayudantes para mejorar la solubilidad de principios activos en agua ya era conocida en el momento de la invención, teniendo en consideración que los primeros medicamentos que incluían en su formulación ciclodextrinas empezaron a ser comercializados en Europa en 1988 y en Estados Unidos en 1997¹ fechas anteriores a la prioridad de la solicitud en estudio. Sin embargo, no era obvio en el momento de la invención que las ciclodextrinas podrían específicamente mejorar la solubilidad de la **dronedarona** que es el principio activo de la composición de la solicitud en estudio.

Por otro lado, me permito aclarar que la mayor solubilidad de la dronedarona (o su clorhidrato) en presencia de un tampón fosfato era igualmente conocida al momento de la invención, tal como se muestra en la descripción (Página 2).

El Señor Examinador recalca que *"El problema técnico planteado en esta solicitud, solubilización y estabilización de dronedarona, se había resuelto previamente mediante la utilización de derivados de ciclodextrina ya conocidos"*.

A este respecto, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que aunque si existe una baja solubilidad en agua del clorhidrato de dronedarona, este no es el problema principal sobre el cual está enfocada la composición objeto de la presente solicitud, como se revela claramente en la descripción:

¹ Brewster, Marcus ; Loftsson, Thorsteinn Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 645-666

"Test efectuados sobre rata durante varios días con una formulación acuosa conteniendo 1,065 mg/mL de clorhidrato de dronedarona en presencia de un tampón fosfato han mostrado sin embargo una mala tolerancia local de esta composición en contraposición con una formulación idéntica exenta de este clorhidrato.

La dronedarona está dotada de propiedades tensoactivas iónicas potentes que provocan, en solución acuosa, una marcada disminución de la tensión superficial. Este carácter tensoactivo demuestra ser igualmente potente tanto en presencia como en ausencia de un tampón fosfato y puede tenerse como parcialmente responsable de una auto-agregación de las moléculas de dronedarona en solución acuosa. En realidad, esta organización supra-molecular en solución se debe a la formación de dímeros dispuestos pies contra cabeza y apilados en capas superpuestas. Estos dímeros, en el momento de su administración por inyección, provocan la ruptura de la membrana celular y, como consecuencia, la aparición de inflamaciones en el lugar de inyección."

Consecuentemente con lo consignado en la descripción, me permito señalar que la principal problemática que resuelve la presente solicitud es la de tener formulaciones en las cuales se aumente la solubilidad de la dronedarona y **al mismo tiempo** se evite la baja tolerancia local al medicamento.

En consecuencia, ninguno de los documentos citados resalta explícitamente el problema de tolerancia local de la dronedarona, ni muestra que una posible manera de resolverlo sea combinar una solución tampón con un derivado de β -ciclodextrina, como si lo hace la presente solicitud.

Adicionalmente, me permito resaltar el hecho que aunque se obtenga una mejor solubilidad de la dronedarona el problema de la baja tolerancia local permanece, como se revela de manera contundente en la descripción de la solicitud en estudio. Tanto las formulaciones que contienen dronedarona y ciclodextrinas **sin presencia de un tampón fosfato**, como las que contienen dronedarona y buffer fosfato **sin ciclodextrinas** se presenta **baja tolerancia local** en animales (Páginas 11-13 de la descripción) y en humanos (Páginas 14-17 de la descripción). Estos resultados confirman que la mayor solubilidad de la dronedarona no elimina los problemas de baja tolerancia local.

En relación con lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que en la presente invención se encontró de manera sorprendente que los derivados de β -ciclodextrinas, cuando son empleadas en combinación con un medio tampón apropiado son capaces de incrementar la solubilidad de la dronedarona (o sus sales farmacéuticamente aceptables) y prevenir la autoagregación del compuesto, conduciendo de esta forma a una tolerancia local aceptable cuando estas composiciones son administradas.

El hecho que las composiciones con pH regulado que contienen dronedarona y un derivado de β -ciclodextrina no causen irritaciones locales es un resultado inesperado, que demuestra que la presente invención **no es de ninguna manera obvia** frente a las enseñanzas del estado del arte.

Debe tenerse en cuenta que de acuerdo al artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, "una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente en el estado de la técnica"

De acuerdo con el Manual Andino de Patentes, para determinar si una invención es obvia o no, conviene dar respuesta a tres interrogantes básicos:

- (i) "Estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- (ii) Estaba en capacidad esa persona "de resolverlo en la forma que se reivindica?
- (iii) Estaba en capacidad esa persona "de prever el resultado?

El examinador podrá concluir que la invención es obvia si y sólo "**si la respuesta es afirmativa en los tres casos**"²

En el caso que nos ocupa, las respuestas a los tres interrogantes sugeridos resulta negativa, ya que como se demostró **D1** y **D2** hacen referencia

² Ibíd., página 78.

a problemas técnicos diferentes al que pretende resolver la presente invención puesto que **ninguno hace referencia al problema de tolerancia local de dronedarona**. Más aun, incluso en el evento de poder responder afirmativamente la primera pregunta y partiendo de la base (equivocada) de que D1 y D2 permiten plantearse el problema técnico de tolerancia local de dronedarona, D1 y D2 no **muestran que una posible manera de resolver dicho problema sea combinar una solución tampón con un derivado de β -ciclodextrina, como si lo hace la presente solicitud.**

De conformidad con lo anterior, es claro que los documentos citados no permitirían prever el resultado de una formulación de dronedarona para uso parenteral, solubilizada con el uso de ciclodextrina en una solución tamponada.

4. **Conclusión**

Finalmente, me permito señalar que los argumentos expuestos demuestran que la persona versada en la materia de ninguna manera podría llegar a la composición farmacéutica que revela la presente invención a partir de la mención que hace el documento **D1** de los complejos de inclusión de *amiodarona* con ciclodextrinas, ni a partir de las enseñanzas del documento **D2** sobre el aumento de solubilidad de diversos medicamentos con el uso de derivados de ciclodextrinas, ni con la combinación de dichos documentos, toda vez que el problema que resuelve la solicitud en estudio no está contemplado en ninguno de los documentos citados. Este hecho demuestra el nivel inventivo que tiene la presente solicitud.

5. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

D3 132



US006025396A

United States Patent [19]
Kim et al.

[11] **Patent Number:** **6,025,396**
[45] **Date of Patent:** **Feb. 15, 2000**

[54] **STABLE PROSTAGLANDIN E₁-CONTAINING
INJECTABLE COMPOSITION**

[75] **Inventors:** **Chul Kim; Sung Tae Lee**, both of
Seoul; **Seung Kyun Roh**, Ansan; **Eung
Bae Kim**, Taejon, all of Rep. of Korea

[73] **Assignee:** **Shin Poong Pharmaceutical Co., Ltd.**,
Ansan, Rep. of Korea

[21] **Appl. No.:** **08/959,664**

[22] **Filed:** **Oct. 29, 1997**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Oct. 31, 1996 [KR] Rep. of Korea 96-51297

[51] **Int. Cl.⁷** **A61K 31/19; A61K 31/557;**
A61K 31/195

[52] **U.S. Cl.** **514/573; 514/563**

[58] **Field of Search** 514/563, 573

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,612,058	3/1997	Schutz et al.	424/489
5,646,131	7/1997	Badwan et al.	514/58
5,718,917	2/1998	See	424/450
5,770,230	6/1998	Teagarden et al.	424/489

OTHER PUBLICATIONS

Bennett et al., *The Journal of Urology*, vol. 146, 1564-1565
(1991).

Zorgniotti et al., *The Journal of Urology*, vol. 133, 39-41
(1985).

Ishii et al., *The Journal of Urology*, vol. 141, 323-325
(1989).

Stackl et al., *The Journal of Urology*, vol. 140, 66-68
(1988).

Nellans et al., *The Journal of Urology*, vol. 138, 52-54
(1987).

Primary Examiner—Theodore J. Criares

Attorney, Agent, or Firm—Birch, Stewart, Kolasch & Birch,
LLP

[57] **ABSTRACT**

The present invention relates to a stable injectable composition containing prostaglandin E₁. More specifically, the present invention relates to a stable injectable composition which is prepared by dissolving prostaglandin E₁ in sodium citrate/citric acid buffer solution, filtering the resulting solution under aseptic condition and then lyophilizing the filtrate, and wherein prostaglandin E₁ is stably maintained even when the composition is stored for a long period.

6 Claims, No Drawings

7

What is claimed is:

1. A stable prostaglandin E₁-containing injectable composition prepared by a process which comprises:

combining prostaglandin E₁, cyclodextrin and a sodium citrate/citric acid buffer solution, filtering the resulting solution under aseptic conditions and then lyophilizing the filtrate;

wherein the sodium citrate/citric acid buffer solution has a pH of about 4.0.

2. The stable prostaglandin E₁-containing injectable composition according to claim 1, wherein cyclodextrin is α -cyclodextrin or β -cyclodextrin.

3. The stable prostaglandin E₁-containing injectable composition according to claim 1, wherein the cyclodextrin is added to the buffer solution in a ratio of 10-50 parts by weight of cyclodextrin to one part by weight of prostaglandin E₁.

4. The stable prostaglandin E₁-containing injectable composition according to claim 3, wherein cyclodextrin is added in a ratio of 30-35 parts by weight with respect to one part by weight of prostaglandin E₁.

5. A stable prostaglandin E₁-containing injectable composition prepared by a process which comprises:

8

combining cyclodextrin, sodium citrate/citric acid buffer solution, and prostaglandin E₁, filtering the resulting solution under aseptic conditions and then lyophilizing the filtrate;

wherein the cyclodextrin is a derivative of α -cyclodextrin or a derivative of β -cyclodextrin, and

wherein the buffer solution has a pH of about 4.0.

6. The method of treating a sexual functional disorder comprising administering to a male patient having said disorder, a suitable amount of a prostaglandin E₁-containing solution;

wherein the prostaglandin E₁-containing solution is prepared just before injection by;

resolving a stable lyophilized prostaglandin E₁-containing injectable composition prepared by a process which comprises combining prostaglandin E₁, sodium citrate/citric acid buffer solution, and cyclodextrin, filtering the resulting solution under aseptic conditions and lyophilizing the filtrate, and

wherein the buffer solution has a pH of about 4.0.

* * * * *