

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 18076	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/IPEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/AT2015/050029	Internationales Anmeldedatum (<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 29.01.2015	Prioritätsdatum (<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 30.01.2014
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. A61K47/12		
Anmelder Gebro Holding GmbH		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>6</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☒ (<i>an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt</i>) insgesamt <u>29</u> Blätter; dabei handelt es sich um ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat, sofern diese Blätter nicht überholt sind oder fortfallen, sowie etwaige Begleitschreiben (siehe Regeln 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter mit Berichtigungen, die laut Entscheidung der Behörde nicht berücksichtigt werden, weil bis zu dem Zeitpunkt, zu dem die Behörde mit der Erstellung des Berichts begonnen hat, keine Zustimmung ihrerseits zu den Berichtigungen bzw. keine Mitteilung der Berichtigungen an die Behörde erfolgt ist, sowie etwaige Begleitschreiben (Regeln 66.4bis, 70.2 e), 70.16 und 91.2). ☐ überholte Blätter und etwaige Begleitschreiben, wenn nach Auffassung der Behörde entweder die späteren Blätter eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht, oder den späteren Blättern kein Begleitschreiben beigelegt war, das die Grundlage für die Änderungen in der ursprünglich eingereichten Anmeldung angibt, wie in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegeben (siehe Regel 70.16 b)). b. ☐ (<i>nur an das Internationale Büro gesandt</i>) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben) , der/die ein Sequenzprotokoll in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 enthält/enthalten, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Ziffer 3ter des Anhangs C der Verwaltungsvorschriften). 4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Berichts ☐ Feld Nr. II Priorität ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 30.11.2015	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.04.2016	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Zimmer, Barbara Tel. +49 89 2399-8600	



Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf
- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
 - ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a) und b))
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-21 eingereicht am 07-01-2016 mit Telefax

Ansprüche, Nr.

1-26 eingereicht am 31-03-2016 mit Telefax

- ☐ eines Sequenzprotokolls - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll.
3. ☒ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☒ Ansprüche: Nr. 27-29
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen oder laut Angabe im Zusatzfeld kein Begleitschreiben beigelegt war, in dem die Grundlage für die Änderung in der ursprünglich eingereichten Anmeldung angegeben war (Regel 70.2 c) und c-bis)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
5. ☐ Dieser Bericht wurde erstellt:
- ☐ unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regeln 66.1 d-bis) und 70.2 e)).
 - ☐ ohne Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regeln 66.4bis) und 70.2 e)).

6. ☒ Abschließende Recherchen (Regeln 66.1 *ter* und 70.2 f)):
- ☒ Von dieser Behörde wurde am 07.04.2016 eine abschließende Recherche durchgeführt (alle ermittelten Dokumente sind im Zusatzfeld betreffend die abschließende Recherche aufgeführt).
 - ☐ Bei der abschließenden Recherche wurden zusätzliche relevante Dokumente ermittelt.
 - ☐ Diese Behörde hat keine zusätzliche Recherche durchgeführt, da eine solche Recherche nicht zweckmäßig wäre.
7. ☐ Bei der Erstellung dieses Berichts wurde der ergänzende internationale Recherchenbericht/wurden die ergänzenden internationalen Recherchenberichte der folgenden Behörde(n) berücksichtigt (Regel 45bis.8 b) und c)).

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "überholt" versehen werden.

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-26

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-26

Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-26

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1.

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1 CN 103 110 579 A (BEIJING DELI FURUI MEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD) 22. Mai 2013 (2013-05-22)
- D2 "Pridax Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung", , 1. August 2013 (2013-08-01), XP055196343, Gefunden im Internet: URL:http://www.pharmore.de/pdf_files/pharmore-plus/pridax_fi_aug_2013.pdf
- D3 YOUNGER E W ET AL: "The stability of prostaglandin E1 in dilute physiological solutions at 37 degrees C", PROSTAGLANDINS, BUTTERWORTH, STONEHAM, MA, US, Bd. 31, Nr. 5, 1. Mai 1986 (1986-05-01), Seiten 923-927, XP025423268,
- D4 R A UEBEL ET AL: "Stability evaluation of a prostaglandin E1 saline solution packed in insulin syringes", INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH, Bd. 13, Nr. 1, 1. Februar 2001 (2001-02-01), Seiten 16-17, XP055196348,

Für die vorliegende Prüfung wurde die engl. Maschinenübersetzung von D1 verwendet.

2. Neuheit

Dokument D1 offenbart Injektionslösungen enthaltend Alprostadil, Ölsäure sowie Ethanol als Lösungsmittel (Beispiele); diese unterscheiden sich vom Gegenstand der vorliegenden Anmeldung dadurch, dass die Lösungen nicht nur aus diesen drei Bestandteilen bestehen, sondern noch weitere Substanzen enthalten; ferner liegt der pKs Wert der Ölsäure nicht unter 4,85.

Das Alprostadil-Konzentrat Pridax, welches Alprostadil in wasserfreiem Ethanol enthält, und sich somit vom Gegenstand der vorliegenden Anmeldung im Fehlen der sauren Komponente unterscheidet, ist in D2 offenbart.

Die Stabilität von Prostaglandin E1, wozu Alprostadil zählt, in wässrigen Lösungen ist in D3 und D4 beschrieben; die erfindungsgemäßen Konzentrate sind nicht offenbart.

Somit scheint der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung angesichts des zitierten Stands der Technik neu zu sein (Art. 33(2) PCT).

3. Erfinderische Tätigkeit

a)

D2, was als nächster Stand der Technik betrachtet wird, da es ebenfalls ein Alprostadil-Konzentrat offenbart, unterscheidet sich vom Gegenstand der vorliegenden Anmeldung im Fehlen einer Säure.

b)

Die Anmelderin hat in der vorliegenden Anmeldung gezeigt, dass der Zusatz einer sauren Komponente zu einem nicht wässrigen Lösungsmittel zu einer längeren Haltbarkeit von Alprostadil und zu einer geringeren Konzentration von Abbauprodukten führt.

Es wurde insbesondere gezeigt, dass bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die einen Zusatz von 20µg/ml Essigsäure enthalten, gegenüber D2, nach 12 wöchiger Lagerung bei 25°C eine geringere Abnahme an Alprostadil festzustellen ist.

Es wurde ferner in der vorliegenden Anmeldung gezeigt, dass die stabilisierende Wirkung einer Zusammensetzung enthaltend Alprostadil durch Erhöhung der Essigsäuremenge verbessert werden kann.

Der Einfluss der Art der Säure auf die Stabilisierung bzw. die Abhängigkeit der Stabilisierung von Alprostadil von der Säure-Konzentration wurde ferner in der Anmeldung gezeigt.

c)

Somit scheint das Problem der vorliegenden Anmeldung die Bereitstellung einer weiteren flüssigen Zusammensetzung als Konzentrat enthaltend Alprostadil mit erhöhter Stabilität zu sein.

d)

Dieses Problem wurde in der vorliegenden Anmeldung durch eine Zusammensetzung gelöst gemäß Anspruch 1 gelöst, welche aus Alprostadil, einer Säure mit einem $pK_s < 4,85$ und einem nicht wässrigen Lösungsmittel ausgewählt aus Propyleneglycol, 1,3 Butandiol, Ethylacetat, Ethanol 96 % PhEur (95.1 - 96.9 % (V/V)) oder Wasserfreiem Ethanol PhEur (min. 99.5 % (V/V)) bzw. absoluter Ethanol oder Mischungen, besteht.

e)

Obwohl D3 und D4 eine erhöhte Stabilität von Alprostadil in einer Kochsalzlösung mit pH 4, 5 bzw. 4,7 verglichen mit der Stabilität in einer phosphatgepufferten wässrigen Lösung pH 7,4 (D3: S. 923 und D4: S. 17, rechte Spalte) offenbaren, kann der Fachmann keinen Hinweis aus diesen Dokumenten auf die patentgemäß beanspruchte Lösung ableiten; bei den in D3 und D4 verwendeten Lösungen handelt es sich um wässrige Lösungen und nicht um Konzentrate.

Keines der im Stand der Technik zitierten Dokumente liefert einen Hinweis auf den Zusatz einer Säure, insbesondere einer Säure mit einem pks-Wert von <4,85.

f)

Somit scheint der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen (Art. 33(3) PCT).

Stabile alkoholische Lösung von Alprostadil

5 Alprostadil (PGE₁) ist ein im Europäischen Arzneibuch beschriebener Wirkstoff aus der Gruppe der Prostaglandin Analoga. Es ist identisch mit dem körpereigenen Prostaglandin E₁. Seine hauptsächlichen physiologischen Effekte bestehen in einer Vasodilatation und in einer Hemmung der Thrombozytenaggregation. Aus diesem Wirkprofil leiten sich als die wichtigsten Indikationen die Behandlung erektiler Dysfunktion, die Behandlung peripherer
10 arterieller Verschlusskrankheiten und die kurzzeitige Behandlung bestimmter Herzfehler beim Neugeborenen ab. Als pharmazeutische Darreichungsformen stehen dafür hauptsächlich parenterale, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion auch topische Arzneiformen zur Verfügung.

15 Alprostadil ist ein chemisch außerordentlich instabiler Wirkstoff. Als wichtigste Abbaureaktion nennt der Kommentar des Europäischen Arzneibuchs die Abspaltung von Wasser zu Prostaglandin A₁ (PGA₁). Dieses Abbauprodukt wird in der Monographie des Europäischen Arzneibuchs als Verunreinigung A bezeichnet. Sie kann in einer Isomerisierungsreaktion weiter zu Prostaglandin B₁ reagieren, das in der Monographie des Europäischen Arzneibuchs
20 als Verunreinigung B bezeichnet wird. Insgesamt nennt das Europäische Arzneibuch elf Verunreinigungen mit ihrer jeweiligen Molekülstruktur. Gemäß dem Kommentar des Europäischen Arzneibuchs findet die Startreaktion des Abbaus, nämlich die Wasserabspaltung zu PGA₁, besonders leicht unter sauren oder basischen Bedingungen statt, wobei in ethanolischer Lösung zwei- und dreiwertige Kationen die Stabilität zusätzlich
25 verschlechtern.

Wegen der Instabilität des Wirkstoffes ist es nicht möglich, gebrauchsfertige parenterale Zubereitungen herzustellen, die eine für die Vermarktung ausreichende Lagerstabilität aufweisen. Alprostadil zur parenteralen Anwendung wird deshalb ausschließlich in Form von
30 Konzentraten angeboten, die kurz vor der Anwendung durch Auflösung in einer geeigneten sterilen Lösung (z.B. physiologische Kochsalzlösung) zur gebrauchsfertigen Infusionslösung verdünnt bzw. rekonstituiert werden. Als Konzentrate werden im Wesentlichen entweder Lyophilisate oder nicht wässrige Lösungen verwendet.

35 Lyophilisate sind feste, pulverförmige Konzentrate, die durch Gefriertrocknung des Wirkstoffes zusammen mit stabilisierenden Hilfsstoffen hergestellt werden. Der Herstellprozess ist aufwändig und teuer; das Lyophilisat wird entweder in Vials oder anwenderfreundlicher in Zweikammerfertigspritzen oder Doppelkammerkarpulen verpackt

- 2 -

und kann bei Raumtemperatur gelagert werden. Als stabilisierender Hilfsstoff wird hauptsächlich alpha-Cyclodextrin (Alfadex) verwendet. Handelsbezeichnungen solcher Produkte sind z.B. Caverject® (Pfizer, Pharmacia), Prostavasin® (UCB Pharma) oder Viridak® (UCB Pharma). Die CN 102688203 beschreibt ein Lyophilisat enthaltend Alprostadil bei dem zur Stabilisierung eine Mischung von Dextran und Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin verwendet wird.

Als nicht wässrige Lösungen werden im Wesentlichen Lösungen des Wirkstoffes in absolutem Ethanol verwendet. Diese ethanolischen Konzentrate müssen ständig bei tiefen Temperaturen von 2 bis 8 °C gelagert werden. Die Aufrechterhaltung der Kühlkette und der Nachweis ihrer Einhaltung stellen für die Hersteller und Anwender der Produkte einen erheblichen Aufwand dar und verursachen hohe Kosten. Trotzdem beträgt die Verwendungsfrist der Zubereitungen typischerweise nur 18 Monate. Handelsbezeichnungen dieser Produkte sind z.B. Pridax® (Gebro, Pharmore), Alprestil® (Gebro), Minipro® (Pfizer, Pharmacia) oder Alprostadil „PINT“® (Pint Pharma).

In der Literatur sind auch ölige und liposomale Zubereitungen und Konzentrate beschrieben. Letztere werden in Japan z.B. unter den Markenbezeichnungen Liple® (Tanabe) und Palux® (Taisho) auch vermarktet.

Die Stabilität halbfester Zubereitungen ist auch unter günstigsten Bedingungen auf wenige Monate beschränkt, was den praktischen Einsatz solcher Produkte insbesondere in der Indikation der erektilen Dysfunktion stark limitiert. Als topische Zubereitungen werden reine Lipogele beschrieben, die natürliche Öle, Fettsäuren, Fettalkohole oder synthetische Lipide, wie z.B. Isopropylmyristat, enthalten und die zusätzlich mit Verdickungsmitteln, wie z.B. Poloxameren, verdickt werden können. Beschrieben sind derartige Lipogel z.B. in KR 20010011625 und in JP 0383925.

Weitere Darreichungsformen, z.B. feste Stäbchen zur Anwendung in der Harnröhre werden z.B. unter dem Markennamen Muse® von der Firma Abbott angeboten.

Für die vorliegende Erfindung stellt die Lösung des Wirkstoffes in absolutem Ethanol (z.B. Pridax® 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) den nächstkommenden Stand der Technik dar. Der Hauptvorteil der ethanolischen Lösung besteht darin, dass sie einfacher zu einer infusionsfertigen Lösung verarbeitet werden kann als ein Lyophilisat. Das Lyophilisat muss zunächst in einem ersten Schritt im Vial mit einem geeigneten Lösungsmittel rekonstituiert werden; anschließend muss diese Lösung in einem zweiten

- 3 -

Schritt der Infusionslösung zugesetzt werden. Demgegenüber kann die Ampulle direkt in einem Schritt zu einer Infusionslösung gegeben werden. Diese Vereinfachung des Handlings reduziert auch das Risiko von Manipulationsfehlern und das Risiko, Keime einzuschleppen.

- 5 Ein weiterer Vorteil der ethanolischen Lösung ist die sehr einfache Zusammensetzung der Formulierung, bestehend ausschließlich aus dem Wirkstoff und dem Lösungsmittel. Sie ermöglicht eine im Vergleich zu einem Lyophilisat viel einfachere und preisgünstigere Herstellung.
- 10 Ein weiterer Vorteil ist, dass die einfache Zusammensetzung der Formulierung die Analytik der Zubereitung wesentlich erleichtert. Wegen der geringen Dosierung des Wirkstoffes müssen im Rahmen der Qualitätskontrolle Verunreinigungen bis in einen Konzentrationsbereich von 10 ng/ml quantifiziert werden. Bei so niedrigen Konzentrationen ist es ein großer Vorteil, wenn die Zubereitung ohne Aufarbeitung und ohne Abtrennung von
- 15 Hilfsstoffen direkt analysierbar ist.

Ein Nachteil der ethanolischen Lösung besteht in ihrer geringen chemischen Stabilität. Sie hat folgende konkrete nachteilige Auswirkungen:

- 20 • Es müssen hohe Konzentrationen von Abbauprodukten im Fertigprodukt in Kauf genommen werden (z.B. 6 % PGA1)
- Die Laufzeit der Fertigprodukte ist begrenzt (z.B. 18 Mon)
- Die Lagerung der Fertigprodukte muss kühl erfolgen, eine permanente Kühlkette ist aufrecht zu erhalten (2 – 8 °C)
- 25 • Die Standzeit bei Raumtemperatur, die im Zuge des Herstellprozesses unvermeidlich ist, muss auf wenige Stunden begrenzt werden.

30 Es besteht deshalb ein hohes Interesse daran, eine, vorzugsweise ethanolische, Alprostadil Lösung zu schaffen, die weiterhin einfach in der Anwendung ist, die einfach und kostengünstig hergestellt werden kann und die unkompliziert zu analysieren ist, die aber gleichzeitig eine verbesserte Stabilität aufweist.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, eine solche Formulierung zu entwickeln, die zusätzlich zu den bisherigen Vorteilen der ethanolischen Lösung (z.B. von Pridax®) eine geringere Konzentration an Abbauprodukten enthält, eine verbesserte Stabilität und eine längere

35 Haltbarkeit aufweist und ein weniger strenges Kühlregime bei der Herstellung, beim Transport und bei Lagerung erfordert.

- 4 -

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die Lösung von Alprostadil eine geringe Menge einer sauren Komponente enthält.

- Erfindungsgemäß liegt also eine flüssige pharmazeutische Zusammensetzung vor, insbesondere als Konzentrat zur weiteren Herstellung einer Infusionslösung, enthaltend Alprostadil als Wirkstoff, gelöst in zumindest einem nicht-wässrigen Lösungsmittel, enthaltend zumindest eine Säure bzw. eine als Säure bzw. Protonendonator wirkende Substanz als Stabilisator für den Wirkstoff.
- Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäße Lösung im Vergleich zum Stand der Technik (Pridax® 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) eine wesentlich bessere Lagerstabilität aufweist, insbesondere, dass die Bildung des Hauptabbauproduktes PGA1 deutlich verlangsamt ist. Dieser Stabilisierungseffekt ist so ausgeprägt, dass die erfindungsgemäße Zubereitung geeignet ist, alle Zielsetzungen der Erfindung zu erreichen. Die obere Spezifikationsgrenze für das Abbauprodukt PGA1 kann reduziert werden kann (z.B. von 6 % auf 4 %). Die Haltbarkeit des Produktes wird verlängert (z.B. von 18 Monate auf 36 Monate). Die Standzeit der Lösung während der Herstellung bei Raumtemperatur wird erhöht (z.B. von 4 auf 8 h), wodurch auch die Chargengröße erhöht werden kann. Das analytische Verfahren für die Zubereitung wird durch den Zusatz der sauren Komponente nicht komplizierter.

- Aus der Literatur (Vieillard et al., Pharmaceut Anal Acta 2013, 4:4, 4.00-1488 Alprostadil Kommentar zur Ph. Eur. 4.00) ist bekannt, dass der Wirkstoff Alprostadil sehr empfindlich gegenüber Basen, Säuren und Oxidationsmitteln ist, wobei insbesondere Basen und Säuren die Abspaltung von Wasser zum Hauptabbauprodukt PGA1 beschleunigen. Wegen der geringen Dosierung des Alprostadils in der Konzentratlösung von 20 µg/ml bis 500 µg/ml, ist damit zu rechnen, dass bereits kleine Mengen der oben genannten Verunreinigungen zu einer Verschlechterung der Stabilität führen. Wegen ihres ubiquitären Vorkommens ist eine konsequente Vermeidung dieser Verunreinigungen mit dem derzeitigen Stand der Technik, allein durch die Prozessführung bzw. die Reinheit von Packmitteln und Lösungsmitteln nicht möglich bzw. würden solche Technologien die Herstellkosten soweit erhöhen, dass das Produkt zu keinem marktüblichen Preis mehr angeboten werden könnte.

- Völlig überraschend wurde entgegen der in der Fachliteratur vertretenen Meinung gefunden, dass sehr geringe Mengen von organischen oder anorganischen Säuren nicht zu der zu erwartenden Verschlechterung der Stabilität führen, sondern im Gegenteil zu einer wesentlichen Verbesserung. Unter sehr geringen Mengen von organischen oder

- 5 -

anorganischen Säuren sind im Sinne der Erfindung Mengen zu verstehen, die zu einer Säurekonzentration von 500 µg/ml oder kleiner führen.

Dem Stand der Technik entsprechend wird die Konzentration des Wirkstoffes in
5 ethanolischen Alprostadil-Lösungen in der Einheit µg/ml angegeben. In Analogie dazu wird in dieser Erfindung auch die Konzentration der Säure in der Einheit µg/ml angegeben. Eine Umrechnung in die Einheit µg/g kann jederzeit vorgenommen werden, indem durch die Dichte des Lösungsmittels (absoluter Alkohol ca. 0,789 g/ml) dividiert wird. Bei der
10 theoretischen Abschätzung der für eine Stabilisierung benötigten Säuremenge aus der exponentiellen Regression der erzeugten Stabilitätsdaten ergibt sich die Säuremenge in der Einheit µM, entsprechend µmol/l. Mit Hilfe des Molekulargewichts der jeweiligen Säure kann diese Konzentrationsangabe ebenfalls jederzeit in die Einheit µg/ml umgerechnet werden.

In vorteilhaften Formulierungen werden geringe Säurekonzentrationen von 0,05 - 500 µg/ml
15 eingesetzt, vorzugsweise 0,1 - 100 µg/ml, insbesondere 5 - 50 µg/ml. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist zur Stabilisierung einer ethanolischen Lösung enthaltend 20 µg/ml Alprostadil ein Säurezusatz von ebenfalls 20 µg/ml vorgesehen.

Insbesondere tritt dieser vorteilhafte Effekt auf, wenn Alprostadil in einer Konzentration von
20 1-1000 µg/ml, vorzugsweise 5-750 µg/ml, insbesondere 20-500 µg/ml, enthalten ist.

Zur analytischen Bestimmung der artifiziell zugesetzten Säure können dem Stand der Technik entsprechende analytische Methoden wie z.B. HPLC, GC, Titration oder spektroskopische Methoden herangezogen werden. Ein Nachweis des Säurezusatzes durch
25 eine Messung des pH-Wertes ist in den erfindungsgemäßen alkoholischen, d.h. nicht wässrigen Formulierungen nicht möglich. In einem vereinfachten Test kann aber die Zugabe von Säure durch Verdünnung des Fertigarzneimittels im Verhältnis von 1:25 mit einer 0,9%igen NaCl Lösung und anschließende Messung des pH-Wertes der beiden Lösungen erfolgen. Eine Senkung des pH-Wertes um mindestens 0.2 Einheiten gegenüber dem
30 Ausgangswert der verwendeten 0,9%igen NaCl Lösung zeigt den Zusatz von Säure in der Formulierung an.

Unter den Begriffen „saure Komponente“ und „Säure“ werden im Sinne der Erfindung Verbindungen gemäß der Säuredefinition von Brönsted und Lowry verstanden, d.h.
35 Substanzen, welche in der Lage sind Protonen abzugeben bzw. als Protonendonator zu fungieren. Um gegenüber dem Alprostadil als Protonendonator zu wirken, muss eine Säure einen pks-Wert aufweisen, der niedriger als 4,85, dem pks-Wert des Alprostadils, ist. Es

- 6 -

kann sich hier sowohl um anorganische als auch organische Substanzen handeln. Die Säuren können sowohl einbasig, als auch mehrbasig sein. Vorteilhaft geeignete Säuren im Sinne der Erfindung sind solche organische und anorganische Säuren, die auf Grund ihres toxikologischen Profils in parenteralen Arzneimitteln einsetzbar sind und die sich in den

5 erfindungsgemäßen Konzentrationen in den verwendeten Lösungsmitteln, insbesondere in absolutem Alkohol, auch bei niedrigen Temperaturen vollständig und klar lösen. Beispiele für solche Säuren sind Salzsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Weinsäure oder Acetylcystein.

Als im Sinne der Erfindung besonders geeignet haben sich organische Carbonsäuren, insbesondere wegen ihres breiten Stabilisierungsoptimums mehrbasige, organische Hydroxycarbonsäuren, erwiesen. Vorzugsweise werden deshalb Säuren wie z.B. Zitronensäure, Äpfelsäure oder Weinsäure eingesetzt, besonders bevorzugt ist die Verwendung von DL-Äpfelsäure.

Verwendbar sind allerdings auch anorganische Säuren, insbesondere ausgewählt aus der

15 Gruppe Salzsäure oder Phosphorsäure.

Stabilitätsversuche haben ergeben, dass sich eine Stabilitätsverbesserung im Wesentlichen mit all denjenigen Säuren erreichen lässt, die die hier angegebenen Bedingungen erfüllen. Eine Stabilisierung lässt sich stets sowohl daran erkennen, dass der Gehalt an Alprostadil während einer Testlagerung langsamer abnimmt, als auch daran, dass der Gehalt an Verunreinigungen, insbesondere an Verunreinigung A langsamer steigt. Die Konzentration, bei der eine maximale Stabilitätsverbesserung auftritt, sowie das Ausmaß der Stabilitätsverbesserung, hängen signifikant von der Art der verwendeten Säure, insbesondere von ihrem pKs1-Wert, ab, wobei die stabilisierende Wirkung in allen Fällen ein

20 Konzentrationsoptimum durchläuft.

Keine Stabilitätsverbesserung konnte beim Zusatz saurer Puffersysteme beobachtet werden. Während z. B. der Zusatz von 50 µg/ml Essigsäure gegenüber einer rein ethanolischen Alprostadil Lösung zu einer Verbesserung der Stabilität führt, wird die Stabilität durch den

30 Zusatz von Puffermischungen bestehend aus 50 µg/ml Essigsäure und 50 µg/ml Natriumacetat oder 25 µg/ml Essigsäure und 25 µg/ml Natriumacetat verschlechtert.

Beim Zusatz reiner Säuren hat sich gezeigt, dass der Konzentrationsbereich der optimalen Stabilisierungswirkung umso tiefer bzw. niedriger liegt und auch umso schmaler bzw. enger

35 ist, je stärker die Säure ist. Die nachfolgende Tabelle 1 macht diesen Zusammenhang für eine Lösung von Alprostadil in wasserfreiem Ethanol in einer Konzentration von 20 µg/ml deutlich:

- 7 -

Tabelle 1: Für die Stabilisierung einer Lösung von 20 µg/ml Alprostadil in wasserfreiem Ethanol geeignete Säuren und dafür geeignete Säurekonzentrationen

Säure	pKs1-Wert	Konzentrationsbereich der Stabilisierungswirkung in µg/ml	Konzentrationsbereich der optimalen Stabilisierungswirkung in µg/ml
Salzsäure	- 7	0,1 - 0,8	0,3 - 0,7
Phosphorsäure	+ 2,16	0,5 - 15	1 - 10
Weinsäure	+ 2,98	2 - 150	5 - 50
DL-Apfelsäure	+ 3,46	5 - 200	10 - 100
Acetylcystein	+ 3,82	5 - 350	10 - 100
Essigsäure	+ 4,75	20 - 500	50 - 250

- 5 Tabelle 1 enthält somit vorteilhafte Konzentrationen von vorteilhaft einsetzbaren Säuren, bei denen sich experimentell die besten Stabilisierungen für Alprostadil ergeben haben.

Aus den Vergleichsversuchen lässt sich weiters ableiten, dass sich vorteilhafte Stabilisierungseffekte erreichen lassen, wenn die Säure einen pKs1-Wert von < 4,85, insbesondere im Bereich von 2 bis 4,8, aufweist.

In diesem Zusammenhang hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn die Säure einen pKs1-Wert von größer gleich 0 bis kleiner 4,85 aufweist und in einer Konzentration von größer gleich $c_{\min} = 1,45 \cdot e^{\text{hoch}(1,02 \cdot \text{pKs1})} \mu\text{M}$ (=µmol/l) und kleiner gleich $c_{\max} = 11,75 \cdot e^{\text{hoch}(1,35 \cdot \text{pKs1})} \mu\text{M}$ (=µmol/l) enthalten ist oder wenn die Säure einen pKs1-Wert von kleiner 0 aufweist und in einer Konzentration von größer gleich $c_{\min} = 1,0 \mu\text{M}$ (=µmol/l) und kleiner gleich $c_{\max} = 15 \mu\text{M}$ (=µmol/l) enthalten ist.

20 Dabei hat es sich für die Alprostadil-Stabilisierung weiters als besonders vorteilhaft erwiesen, wenn die anorganische oder organische Säure einen pKs1-Wert von größer gleich 2 bis kleiner gleich 4,8 aufweist und in einer Konzentration von 0,5 bis 500 µg/ml, insbesondere von 1 bis 250 µg/ml, enthalten ist.

25 ~~Unter dem Begriff "nicht-wässriges Lösungsmittel" werden vorliegend Lösungsmittel verstanden, die überwiegend nicht aus Wasser bestehen bzw. kaum Wasser enthalten. Geringe Mengen bzw. Restmengen an Wasser bis zu einigen Gew.-% können aber enthalten sein.~~

- 8 -

~~Dementsprechend weist das nicht-wässrige Lösungsmittel vorteilhafterweise einen maximalen Wassergehalt bis 7,4 Gew.-%, insbesondere bis 4 Gew.-%, vorzugsweise bis 0,1 Gew.-%, auf. Experimentell konnten durch diese Mengen von Wasser keine störenden Verschlechterungen der Stabilität festgestellt werden.~~

- 5 Vorteilhafterweise kann als nicht-wässriges Lösungsmittel Propylenglycol, 1,3 Butandiol, Ethylacetat, Ethanol 96 % PhEur (95.1 - 96.9 % (V/V) entsprechend 92,6 - 95,2 Gew.-%) oder Wasserfreies Ethanol PhEur (min. 99.5 % (V/V) entsprechend min. 99,2 Gew.-%) bzw. absoluter Ethanol eingesetzt werden, jeweils gemäß den Definitionen und Anforderungen der Europäischen Pharmakopöe. Wasserfreies Ethanol PhEur (min. 99.5 % (V/V)) und absoluter
- 10 Ethanol werden dabei als Synonyme verstanden, oft werden sie auch als 100%iges Ethanol bezeichnet, was vorliegend ebenfalls gleichbedeutend ist.

All diese Lösungsmittel sind in parenteralen Zubereitungen auf Grund ihres toxikologischen Profils anwendbar und der Wirkstoff Alprostadil ist darin in ausreichender Konzentration löslich. Auch Mischungen dieser Lösungsmittel sind vorteilhaft einsetzbar. Darüber hinaus

15 können dem Lösungsmittel auch Lösungsvermittler wie Polyethylenglycol oder Polysorbat zugesetzt sein.

- Eine vorteilhafte, weil vor allem besonders einfache, Zusammensetzung liegt vor, wenn die Zusammensetzung abschließend und ausschließlich aus Alprostadil als Wirkstoff, gelöst in
- 20 zumindest einem nicht-wässrigen Lösungsmittel, und aus zumindest einer Säure bzw. einer als Säure bzw. Protonendonator wirkenden Substanz als Stabilisator für den Wirkstoff besteht und keine weiteren Bestandteile, Exzipienten oder Additive umfasst.

- Die Abfüllung der erfindungsgemäßen Lösung erfolgt in geeignete Primärpackmittel. Als
- 25 Primärpackmittel werden in diesem Zusammenhang Packmittel verstanden, welche in direktem Kontakt mit dem Arzneimittel stehen. Sie müssen einerseits den Anforderungen der einschlägigen Arzneibücher entsprechen und müssen darüber hinaus so ausgewählt werden, dass sie möglichst wenig für die Stabilität des Inhalts schädliche Substanzen, wie z.B. basische Verunreinigungen, abgeben. Geeignete Materialien, aus denen für
- 30 empfindliche Parenteralia einsetzbare Primärpackmittel bestehen, sind dem Fachmann bekannt. Denkbar sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich Röhrglas oder Hüttenglas der hydrolytischen Klasse I oder der hydrolytischen Klasse II, mit Innenvergütung. Ebenso anwendbar sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich Kunststoffe wie COP, COC, PP, PE, HDPE, Teflon, PA.

- 35 Bevorzugte Primärbehältnisse sind Glasampullen oder Durchstechflaschen (Vials), bestehend aus Röhrglas der hydrolytischen Klasse I. Als primäres Verschlussmaterial für

Durchstechflaschen kommen Stopfen aus Brombutyl-Kautschuk oder Chlorbutyl-Kautschuk, vorzugsweise beschichtet, in Frage. Weitere mögliche Primärbehältnisse sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich, Karpulen oder Fertigspritzen.

- 5 Daraus ergibt sich, dass eine gute Stabilisierung der Zusammensetzung bzw. von Alprostadil bei einer Kit-of-parts-Kombination aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung abgefüllt bzw. enthalten in einer Glasampulle, Glasvial, Karpule oder Fertigspritze, vorliegt.

- 10 Die Säure wird im Sinne der Erfindung vorzugsweise während des Herstellprozesses des Fertigarzneimittels dem Lösungsmittel zugegeben. Mögliche Ausführungsvarianten wären, die Säure während des Herstellprozesses des Lösungsmittels oder eines weiteren Hilfsstoffes oder während des Herstellprozesses des Wirkstoffes Alprostadil zuzugeben.

- 15 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist vorteilhafterweise ein Konzentrat für die Erstellung einer parenteral zu verabreichenden Infusionslösung, welches Konzentrat, insbesondere durch einen Verdünnungsschritt, zu der gebrauchsfertigen Infusionslösung für die parenterale Verabreichung herrichtbar oder hergerichtet ist. Durch die Verdünnung, z.B. mit isotonisierter, wässriger Lösung, vorzugsweise mit physiologischer Kochsalzlösung, insbesondere in einem Verhältnis von 1:10 bis 1:500, vorzugsweise 1:20 bis
20 1:250, ist dann die gebrauchsfertige parenterale Infusionslösung erhältlich.
Alternativ ist die Zusammensetzung als konzentrierte Injektionslösung für die direkte Verabreichung möglich.

- 25 Sämtliche in dieser Anmeldung angegebenen Konzentrationsangaben, z.B. für die Säure, für Alprostadil etc, beziehen sind jedenfalls auf ein solches Konzentrat und nicht auf die gebrauchsfertige, verdünnte Infusionslösung.

- 30 Erfindungsgemäß ist dementsprechend in einem weiteren Aspekt ein Verfahren zur Herstellung einer flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzung, als Konzentrat, vorgesehen, im Zuge dessen dem in einem, wie zuvor beschriebenen, nicht-wässrigen Lösungsmittel gelösten Wirkstoff Alprostadil, zumindest eine Säure bzw. eine als Säure bzw. Protonendonator wirkende Substanz, wie zuvor beschrieben, als Stabilisator für den Wirkstoff zugesetzt wird.

- 35 Erfindungsgemäß ist weiters die Verwendung zumindest einer Säure bzw. einer als Säure bzw. Protonendonator wirkenden Substanz, wie zuvor beschrieben, als Stabilisator für den Wirkstoff Alprostadil bzw. für eine, wie zuvor beschriebene, flüssige pharmazeutische

- 10 -

Zusammensetzung, enthaltend den in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel gelösten Wirkstoff Alprostadil.

- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung dient in ihrer wichtigsten Indikation zur
- 5 Behandlung der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium III und IV, wenn eine Therapie zur Erweiterung der Blutgefäße nicht möglich oder erfolglos ist.

Beispiele:

- 10 Im Folgenden wird die Erfindung an Hand von einigen exemplarischen aber nicht einschränkend zu verstehenden Ausführungsbeispielen dargestellt:

Beispiel 1:

(Laboransatz / Ethanol / 20 µg/ml Alprostadil / 40 µg/ml Essigsäure / Vials)

15

In einem 2,5 l Glasreaktor mit Rührwerk wird Ethanol absolut vorgelegt und Essigsäure wasserfrei zugegeben. Nach vollständigem Auflösen wird der Wirkstoff Alprostadil unter Rühren zugegeben, die Lösung in 2ml Typ I Braunglas Vials abgefüllt und mit einem Chlorbutyl-Kautschuk Stopfen verschlossen.

20

	Menge / g
Alprostadil	0,043
Ethanol absolut	1700
Essigsäure, wasserfrei	0,086

Beispiel 2:

(Laboransatz / Ethanol / 20 µg/ml Alprostadil / 20 µg/ml Äpfelsäure / Vials)

- 25 In einem 2,5 l Glasreaktor mit Rührwerk wird Ethanol absolut vorgelegt und DL-Äpfelsäure zugegeben. Nach vollständigem Auflösen wird der Wirkstoff Alprostadil unter Rühren zugegeben, die Lösung in 2ml Typ I Braunglas Vials abgefüllt und mit einem Chlorbutyl-Kautschuk Stopfen verschlossen.

	Menge / g
Alprostadil	0,043
Ethanol absolut	1700
DL-Äpfelsäure	0,043

- 11 -

Beispiel 3:

(Laboransatz / Ethanol / 20 µg/ml Alprostadil / 20 µg/ml Äpfelsäure / Fertigspritzen)

- 5 In einem 2,5 l Glasreaktor mit Rührwerk wird Ethanol absolut vorgelegt und DL-Äpfelsäure zugegeben. Nach vollständigem Auflösen wird der Wirkstoff Alprostadil unter Rühren zugegeben und die Lösung in Fertigspritzen abgefüllt.

	Menge / g
Alprostadil	0,043
Ethanol absolut	1700
DL-Äpfelsäure	0,043

10 Beispiel 4:

(Produktionsansatz / Ethanol / 20 µg/ml Alprostadil / 20 µg/ml DL-Äpfelsäure / Ampullen)

Die Formulierung gemäß Beispiel 4 stellt eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung dar.

15

In einem 20 l Glasreaktor mit Rührwerk wird gekühlter Ethanol absolut vorgelegt und DL-Äpfelsäure zugegeben. Nach vollständigem Auflösen wird der Wirkstoff Alprostadil unter Rühren zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des Wirkstoffes wird die Lösung über einen Sterilfilter mit einer Porenweite von 0,2 µm filtriert und unter aseptischen Bedingungen

- 20 in 2ml Typ I Braunglas Ampullen abgefüllt. Die abgefüllten Ampullen werden auf sichtbare Partikel und Dichtigkeit überprüft, etikettiert und sekundärverpackt.

	Menge / g
Alprostadil	0,40
Ethanol absolut	15780
DL-Äpfelsäure	0,40

- 25 Weitere Ausführungsbeispiele werden in den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 aufgeführt, wobei jeweils nur die Zusätze zum Lösungsmittel in der Einheit µg angegeben werden. Alle in den Tabellen aufgeführten Beispiele können in beliebiger Chargengröße hergestellt und in alle Arten geeigneter Packmittel abgefüllt werden.

- 12 -

Tabelle 2: Rezepturbeispiele für Zubereitungen in der Alprostadil-Konzentration 20 µg/ml

Beispiel	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ethanol absolut	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml		
Ethanol 96 %									ad 1ml	
Propylenglycol										ad 1ml
PGE 1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Essigsäure								100		
HCl						0,5				
Phosphorsäure							5			
Äpfelsäure		50		10					50	20
Acetylcystein	20			10						
Zitronensäure					20					
Weinsäure			15	10						

Tabelle 3: Rezepturbeispiele für Zubereitungen in Alprostadil-Konzentrationen 10-1000 µg/ml

Beispiel	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Ethanol absolut	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml	ad 1ml		
Ethanol 96 %								ad 1ml	
Propylenglycol									ad 1ml
PGE 1	10	10	500	500	500	1000	1000	500	500
Essigsäure	40								100
HCl					0,25	0,75			
Phosphorsäure							7,5		
Äpfelsäure		20	20	20				50	
Acetylcystein				20					

5

- 13 -

Nachweis der stabilisierenden Wirkung des Säurezusatzes:

Der Nachweis der stabilisierenden Wirkung des Säurezusatzes wurde an Hand von
5 Stabilitätsprüfungen bei der vorgeschriebenen Lagertemperatur von 4 °C und unter
Stressbedingungen bei 25 °C / 65% RH geführt. Als Packmittel wurden jeweils 2 ml Vials aus
Röhrglas der hydrolytischen Klasse I verwendet. Diese Glasqualität ist identisch mit der
Glasqualität für Ampullen. Nachfolgend wird nur über die Ergebnisse der Tests bei 25 °C
berichtet, da diese Tests bereits nach kürzerer Lagerdauer Aussagen zu Unterschieden in
10 der Stabilität erlauben. Aus langjährigen Stabilitätsprüfungen des Handelsproduktes Pridax®
20 (Pridax 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) ist bekannt, dass die
Abbaureaktionen in der Zubereitung bei 4 °C qualitativ in der gleichen Weise ablaufen wie
bei 25 °C, allerdings etwa um den Faktor 10 langsamer.

15 In einem ersten, diese Erfindung konstituierenden Versuch wurde als Kontrolle die
Formulierung des Handelsproduktes Pridax® 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer
Infusionslösung (Musterbezeichnung X03 130002-3), die als nächstkommender Stand der
Technik zu betrachten ist, gegen eine erfindungsgemäße Testformulierung, enthaltend 20
µg/ml Essigsäure und mit ansonsten gleicher Zusammensetzung (Musterbezeichnung X03
20 130002-9), geprüft.

Der Gehalt an PGE1 wird dabei in der Einheit (µg/ml) gemessen. In allen nachfolgenden
Ergebnistabellen wird der Gehalt zur besseren Vergleichbarkeit in % des Ausgangswertes
von PGE1 angegeben. Die Konzentration des Abbauproduktes PGA1 wird in Massenprozent
25 (% m/m) bezogen auf den deklarierten Gehalt an PGE1 gemessen und angegeben.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt für beide Formulierungen die Gehalte an PGE1 (Wirkstoff)
und PGA1 (Abbauprodukt), jeweils direkt nach Herstellung (t = 0) und nach einer Lagerung
über 12 Wochen bei 25° C / 65% RH (t = 12 w). Die Absolutwerte von PGE1 direkt nach
30 Herstellung betrugen 18,3 µg/ml für die säurefreie Formulierung und 18,4 µg/ml für die
essigsäurehaltige Formulierung.

- 14 -

Tabelle 4:

Kontrolle vs 20 µg/ml Essigsäure, Lagerung 12 Wo bei 25° C

Formulierung		t = 0	t = 12 Wochen
X03 130002-3 (ohne Säure)	PGE1	100 %	84,2 %
	PGA1	0,28 %	19,8 %
X03 130002-9 (mit 20 µg/ml Essigsäure)	PGE1	100 %	95,6 %
	PGA1	0,13 %	5,22 %

5

Der Zusatz von 20 µg/ml Essigsäure zu der Alprostadil Lösung gemäß dem Stand der Technik führt nach 12 Wochen Lagerung bei 25 °C zu einem deutlichen Stabilisierungseffekt, erkennbar an einer signifikant geringeren Abnahme des Gehalts an PGE1 (Alprostadil Wirkstoff) und an einer signifikant geringeren Zunahme des Gehalts an PGA1 (Alprostadil Abbauprodukt).

10

Nachweis Einfluss der Menge bzw. Konzentration des Säurezusatzes:

In einem weiteren Versuch wurde der Einfluss der Menge an Essigsäure auf den gefundenen Stabilisierungseffekt untersucht. Dazu wurde die Formulierung des Handelsproduktes Pridax® 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Musterbezeichnung X03 130007) gegen Testformulierungen, enthaltend 5 µg/ml, 20 µg/ml und 50 µg/ml Essigsäure und mit ansonsten gleicher Zusammensetzung (Musterbezeichnungen X03 130007-1, X03 130007-2 und X03 130007-1), geprüft.

20

Die nachfolgende Tabelle 5 sowie die dazugehörige Graphik 1 zeigen für diese vier Formulierungen die Gehalte an PGE1 (Wirkstoff) und PGA1 (Abbauprodukt), jeweils direkt nach Herstellung (t = 0) und nach einer Lagerung über 6 Wochen bei 25° C / 65% RH (t = 6 w). Die Absolutwerte von PGE1 direkt nach Herstellung betrugen zwischen 20,0 und 20,2 µg/ml.

25

- 15 -

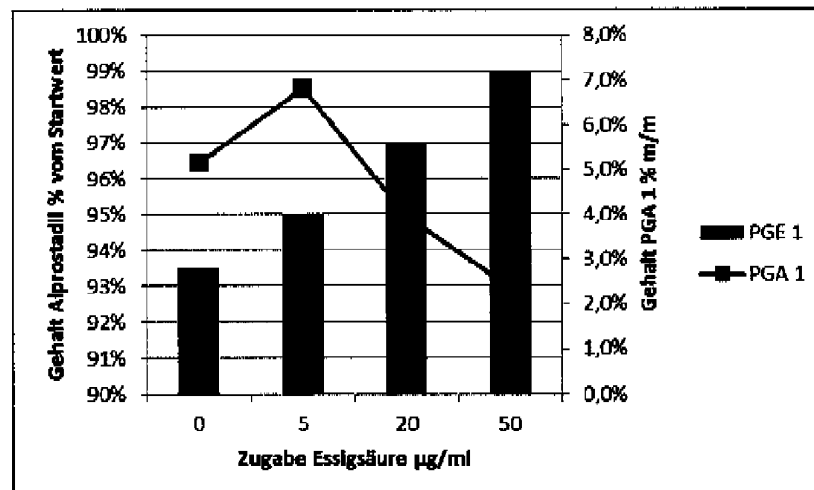
Tabelle 5:

Kontrolle vs Essigsäure in verschiedenen Konzentrationen, Lagerung 6 Wo bei 25° C

Formulierung		t = 0	t = 6 Wochen
X03 130007 (ohne Säure)	PGE1	100 %	93,5 %
	PGA1	0,13 %	5,15 %
X03 130007-1 (mit 5 µg/ml Essigsäure)	PGE1	100 %	95,0 %
	PGA1	0,12 %	6,82 %
X03 130007-2 (mit 20 µg/ml Essigsäure)	PGE1	100 %	97,0 %
	PGA1	0,10 %	3,95 %
X03 130007-3 (mit 50 µg/ml Essigsäure)	PGE1	100 %	99,0 %
	PGA1	0,11 %	2,36 %

5 Graphik 1:

Kontrolle vs Essigsäure in verschiedenen Konzentrationen, Lagerung 6 Wo bei 25° C



Die stabilisierende Wirkung des Zusatzes 20 µg/ml Essigsäure zu der Alprostadil Lösung konnte in diesem Versuch mittels der Probe X03 130007-2 reproduziert werden. Die

- 10 Erhöhung der Essigsäuremenge auf 50 µg/ml führte zu einer weiteren Verbesserung der Stabilität, bei einer Konzentration von nur 5 µg/ml konnte kein signifikanter Stabilisierungseffekt beobachtet werden.

- 16 -

Nachweis Art der Säure:

- In einem weiteren Versuch wurde die stabilisierende Wirkung verschiedener Säuren bei einem konstanten Säurezusatz von jeweils Zusatzes 20 µg/ml vergleichend untersucht. Dazu
- 5 wurde die Formulierung des Handelsproduktes Pridax® 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Musterbezeichnung X03 130007) gegen Testformulierungen, enthaltend jeweils 20 µg/ml Essigsäure (Musterbezeichnung X03 130007-2), Äpfelsäure (Musterbezeichnung X03 130007-5), Weinsäure (Musterbezeichnung X03 130007-8), Zitronensäure (Musterbezeichnung X03 130007-11), Acetylcystein (Musterbezeichnung X03
- 10 130007-14), Phosphorsäure (Musterbezeichnung X03 140006-6) und Salzsäure (Musterbezeichnung X03 140006-3) und mit ansonsten gleicher Zusammensetzung geprüft.

- Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt für diese acht Formulierungen die Gehalte an PGE1 (Wirkstoff) und PGA1 (Abbauprodukt), jeweils direkt nach Herstellung (t = 0) und nach einer
- 15 Lagerung über 6 Wochen bei 25° C / 65% RH (t = 6 w). Die Absolutwerte von PGE1 direkt nach Herstellung betrugen zwischen 20,0 und 20,3 µg/ml.

Tabelle 6:

Kontrolle vs 20 µg/ml verschiedener Säuren, Lagerung 6 Wo bei 25° C

Formulierung		t = 0	t = 6 Wochen
X03 130007 (ohne Säure)	PGE1	100 %	93,5 %
	PGA1	0,13 %	5,15 %
X03 130007-2 (mit 20 µg/ml Essigsäure)	PGE1	100 %	97,0 %
	PGA1	0,10 %	3,95 %
X03 130007-5 (mit 20 µg/ml Äpfelsäure)	PGE1	100 %	100,0 %
	PGA1	< 0,05 %	0,60 %
X03 130007-8 (mit 20 µg/ml Weinsäure)	PGE1	100 %	98,0 %
	PGA1	0,06 %	0,67 %
X03 130007-11 (mit 20 µg/ml Zitronensäure)	PGE1	100 %	99,0 %
	PGA1	0,09 %	0,50 %
X03 130007-14	PGE1	100 %	98,0 %

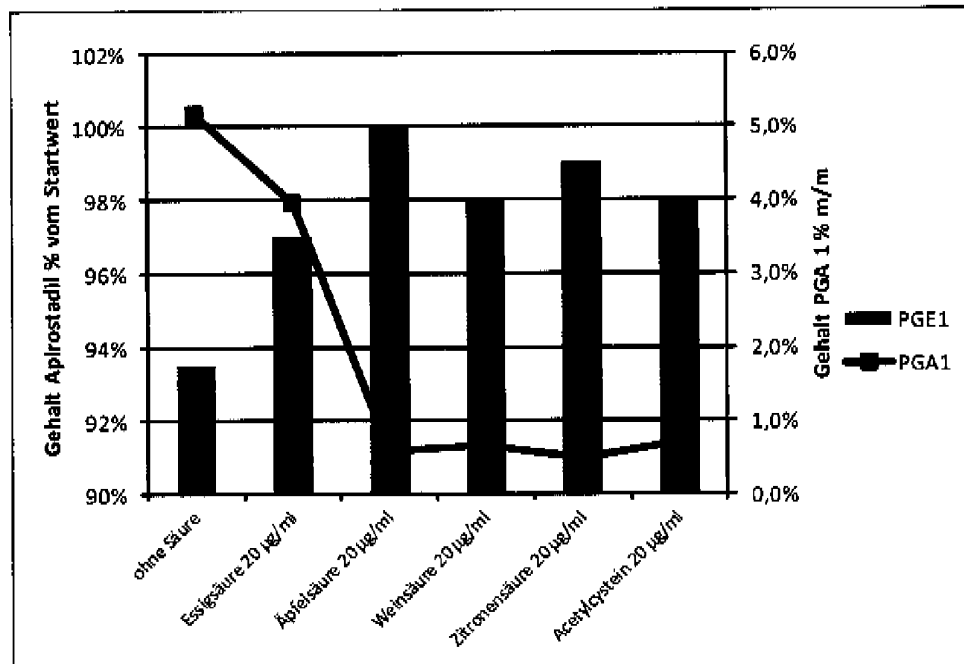
- 17 -

(mit 20 µg/ml Acetylcystein)	PGA1	< 0,05 %	0,71 %
X03 140006-6 (mit 20 µg/ml Phosphorsäure)	PGE1	100 %	92,0 %
	PGA1	0,06 %	13,56 %
X03 140006-3 (mit 20 µg/ml Salzsäure)	PGE1	100 %	0 %
	PGA1	< 0,05 %	< 0,05

- Die dazugehörige Graphik 2 zeigt für die fünf Formulierungen, an denen eine stabilisierende Wirkung beobachtet wurde, und für die säurefreie Formulierung die Gehalte an PGE1 (Wirkstoff) und PGA1 (Abbauprodukt) nach einer Lagerung über 6 Wochen bei 25° C / 65% RH. Nicht dargestellt sind die Werte der Formulierungen mit Salzsäure und Phosphorsäure, da hier keine Stabilisierung beobachtet wurde. Der Zusatz von 20 µg/ml Salzsäure führt zu einem Totalabbau von Alprostadil und seinem Abbauprodukt PGA1, der Zusatz von 20 µg/ml Phosphorsäure zu einer Verschlechterung der Stabilität im Vergleich zu der säurefreien Formulierung. In beiden Fällen ist mit 20 µg/ml die für die Stabilisierung optimale Konzentration überschritten. Für Essigsäure beginnt die optimale Konzentration etwas höher, ab etwa 50 µg/ml.

Graphik 2:

Kontrolle vs 20 µg/ml verschiedener Säuren, Lagerung 6 Wo bei 25° C



- 18 -

Der Versuch zeigt, dass der stabilisierende Effekt des Säurezusatzes in seinem Ausmaß von der Art der verwendeten Säure abhängt. Die zunächst verwendete Essigsäure hat einen geringeren Stabilisierungseffekt als mehrwertige organische Säuren und Acetylcystein. Für den Funktionsmechanismus des Stabilisierungseffekts bedeutet das, dass es sich nicht nur um eine unspezifische Optimierung der Säurekonzentration, analog der pH-Wert Optimierung in einem wässrigen System, handelt, sondern dass überraschenderweise ein säurespezifischer Stabilisierungsmechanismus zu beobachten ist.

10 Nachweis eines stabilisierenden Effektes auch der starken Säuren Phosphorsäure und Salzsäure:

Da für Phosphorsäure und Salzsäure bei einer Konzentration von 20 µg/ml keine stabilisierender Effekt auftrat, wurde in weiteren Versuchen geprüft, ob ein solcher Effekt für diese Säuren bei niedrigeren Konzentrationen nachweisbar ist.

15 Dazu wurde Phosphorsäure zusätzlich in einer Konzentration von 5 µg/ml geprüft. Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass bei dieser Konzentration ein guter Stabilisierungseffekt auftritt:

20 Tabelle 7:

Kontrolle vs 5 und 20 µg/ml Phosphorsäure, Lagerung 6 Wo bei 25° C

Formulierung		t = 0	t = 6 Wochen
X03 130007 (ohne Säure)	PGE1	100 %	93,5 %
	PGA1	0,13 %	5,15 %
X03 140006-5 (mit 5 µg/ml Phosphorsäure)	PGE1	100 %	98,5 %
	PGA1	0,08 %	1,96 %
X03 140006-6 (mit 20 µg/ml Phosphorsäure)	PGE1	100 %	92,0 %
	PGA1	0,06 %	13,56 %

Weiters wurde Salzsäure zusätzlich im Konzentrationsbereich von 0,05 µg/ml bis 2 µg/ml geprüft. Auch bei Salzsäure wurde ein stabilisierender Effekt in einem Konzentrationsbereich von 0,1 – 0,8 µg/ml beobachtet, das Optimum der Stabilisierung wurde bei etwa 0,5 µg/ml beobachtet, bereits bei einem Zusatz von 2 µg/ml war die Stabilität signifikant schlechter als ohne Säurezusatz.

- 19 -

Nachweis Menge bzw. Konzentration an Äpfelsäure:

- Da sich beim Vergleich der unterschiedlichen Säuren Äpfelsäure als besonders tauglich erwies und da Äpfelsäure wegen ihre toxikologischen Profils für die Verwendung in parenteralen Zubereitungen sehr gut geeignet ist, wurde in einem weiteren Versuch der Einfluss der Menge bzw. der Konzentration an Äpfelsäure auf den gefundenen Stabilisierungseffekt untersucht. Dazu wurde – analog zum oben mit Essigsäure beschriebenen Versuch - die Formulierung des Handelsproduktes Pridax® 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Musterbezeichnung X03 130007) gegen Testformulierungen, enthaltend 5 µg/ml, 20 µg/ml und 50 µg/ml DL-Äpfelsäure und mit ansonsten gleicher Zusammensetzung (Musterbezeichnungen X03 130007-4, X03 130007-5 und X03 130006-1), geprüft.
- Die nachfolgende Tabelle 8 sowie die dazugehörige Graphik 3 zeigen für diese vier Formulierungen die Gehalte an PGE1 (Wirkstoff) und PGA1 (Abbauprodukt), jeweils direkt nach Herstellung (t = 0) und nach einer Lagerung über 6 Wochen bei 25° C / 65% RH (t = 6 w). Die Absolutwerte von PGE1 direkt nach Herstellung betrugen zwischen 20,0 und 20,1 µg/ml.

20

Tabelle 8:

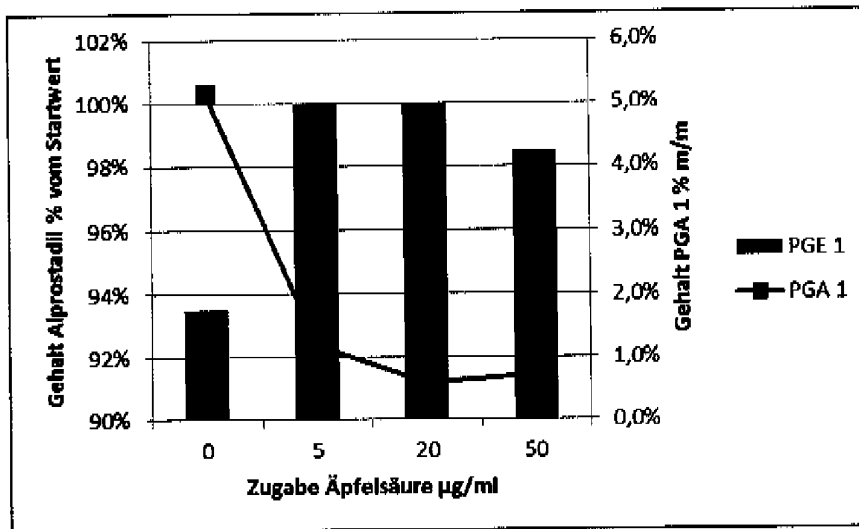
Kontrolle vs Äpfelsäure in verschiedenen Konzentrationen, Lagerung 6 Wo bei 25° C

Formulierung		t = 0	t = 6 Wochen
X03 130007 (ohne Säure)	PGE1	100 %	93,5 %
	PGA1	0,13 %	5,15 %
X03 130007-4 (mit 5 µg/ml DL-Äpfelsäure)	PGE1	100 %	100,0 %
	PGA1	< 0,05 %	1,19 %
X03 130007-5 (mit 20 µg/ml DL-Äpfelsäure)	PGE1	100 %	100,0 %
	PGA1	< 0,05 %	0,60 %
X03 130007-6 (mit 50 µg/ml DL-Äpfelsäure)	PGE1	100 %	98,5 %
	PGA1	< 0,05 %	0,72 %

Graphik 3:

- 20 -

Kontrolle vs Äpfelsäure in verschiedenen Konzentrationen, Lagerung 6 Wo bei 25° C



- 5 Der Versuch zeigt, dass Äpfelsäure, im Gegensatz zu Essigsäure das Alprostadil schon bei dem sehr geringen Zusatz von 5 µg/ml signifikant stabilisiert. Eine Erhöhung des Säurezusatzes auf 20 µg/ml führt zu einer Verbesserung des Stabilisierungseffekts, eine weitere Erhöhung auf 50 µg/ml führt dagegen, wiederum im Gegensatz zu Essigsäure, zu keiner weiteren Verbesserung der Stabilität.

10

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse zur Art und zur Menge der benötigten Säure:

- 15 Geeignet zur Stabilisierung von Alprostadil in alkoholischer Lösung sind solche Säuren, deren pKs1-Wert niedriger als der pKs-Wert von Alprostadil selbst, also niedriger als 4,85 ist, und die außer ihrer Acidität keine weiteren die Stabilität beeinflussenden Eigenschaften haben.

- 20 Für die geeigneten Säuren besteht ein Zusammenhang zwischen dem pKs1-Wert und der benötigten Säuremenge bzw. -konzentration in der Weise, dass bei sinkendem pKs1-Wert auch der Säurebedarf sinkt.

- 25 Aus den Stabilitätswerten kann durch exponentielle Regression annähernd folgender Zusammenhang zwischen dem pKs1-Wert der stabilisierenden Säure und der benötigten Säurekonzentration hergestellt werden:

- 21 -

C max in μM $c = 11,75 \cdot e(1,35 \cdot \text{pKs1})$

C min in μM $c = 1,45 \cdot e(1,02 \cdot \text{pKs1})$

- 5 Diese Formeln geben die zur Stabilisierung benötigte Säurekonzentration in der Einheit μM ($= \mu\text{mol} / \text{l}$) an. Sie gilt für geeignete organische und anorganische Säuren in einem pKs1-Bereich von 0 bis 4,85.

- 10 Für Säuren mit einem pKs1 < 0 wird dieser mit 0 angenommen, woraus sich folgende konstante Werte ergeben:

C max = $13,2 \mu\text{M}$

C min = $1,3 \mu\text{M}$

- 15 Die zuvor bereits beschriebene Tabelle 1 gibt beispielhaft zur Stabilisierung geeignete Konzentrationen für verschiedenen Säuren in $\mu\text{g/ml}$ an.

WILDHACK & JELLINEK

patentanwaltskanzlei

Wildhack & Jellinek Patentanwälte OG
1030 Wien, Landstraßer Hauptstr. 50, Austria

ÖSTERREICHISCHE PATENTANWÄLTE
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
EUROPEAN TRADEMARK & DESIGN ATTORNEYS

Europäisches Patentamt
Bob-van-Bentheim-Platz 1
80469 MÜNCHEN
DEUTSCHLAND

Landstraßer Hauptstraße 50
(Eingang Sechskrugelgasse 2)
1030 Wien, Austria
Tel +43-1-712 10 01
Fax +43-1-712 10 01 -20
office@wildhack.at
www.wildhack.at

Andreas WILDHACK, Dipl.-Ing. Dr. techn.
Gerhard JELLINEK, Dipl.-Ing. Dr. techn.
Michael STADLER, Dipl.-Ing. Dr. techn.
Helmut WILDHACK, Dipl.-Ing. Dr. techn. em.
Leo BRAUNEISS, Dipl.-Ing. em.

Ihr Zeichen
Your Ref.

Unser Zeichen
Our Ref. 18076/5/nk

31. März 2016

PCT-Patentanmeldung PCT/AT2015/050029 (WO 2015/113094)
Gebro Holding GmbH

Per Fax

Auf den schriftlichen Bescheid vom 2. Februar 2016

Beiliegend wird eine neue Anspruchsfassung übermittelt, die die bisherige Anspruchsfassung ersetzt. Es wird höflich gebeten die internationale vorläufige Prüfung auf Basis dieser Anspruchsfassung fortzusetzen.

1. Änderungen

Der nunmehrige Anspruch 1 setzt sich aus den Merkmalen der ursprünglichen Ansprüche 1, 2, 4 und 11 zusammen. Anspruch 3 bleibt gestrichen. Die Änderungen sind durch Streichungen und Kursivsetzungen nachvollziehbar gekennzeichnet. Die Nummerierung der abhängigen Ansprüche wurde angepasst.

Es liegt damit keine Überschreitung der ursprünglichen Offenbarung vor.

2. Neuheit

Im Bescheid wurde fehlende Neuheit gegenüber D1 beanstandet und zwar mit dem Argument, dass in D1 auch Emulsionen enthaltend Alprostadil, ein nicht-wässriges Lösungsmittel und Ölsäure, beschrieben wären.

Anspruch 1 unterscheidet sich von D1 nun darin, dass die beanspruchte Zusammensetzung aus dem nicht-wässrigen Lösungsmittel, Alprostadil und der zusätzlichen Säure *besteht* und keine weiteren Substanzen enthalten sind.

Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass diese zusätzliche Säure einen pKs1-Wert von $< 4,85$ aufweisen muss, und dies ist bei der in D1 beschriebenen Ölsäure bei weitem nicht der Fall wäre.

Anspruch 1 ist damit neu gegenüber D1 und auch gegenüber den anderen Vorhalten.

3. Erfinderische Tätigkeit

3.1 Hierzu wurde im Bescheid zunächst beanstandet, dass das Problem nicht über die gesamte Breite des Anspruchs gelöst wäre. Durch die vorgenommenen Präzisierungen der Lösungsmittel sowie der Säure sollte diese Beanstandung nun allerdings ausgeräumt sein.

Die Anmelderin hat gerade hinsichtlich der Säure eine große Anzahl an verschiedenen organischen und anorganischen Säuren in Vergleichsversuchen untersucht und die Verallgemeinerung auf Säuren mit einem pKs1-Wert von $< 4,85$ erscheint damit ausreichend analysiert und durch die Untersuchungen bestätigt und gedeckt zu sein. Eine Aufnahme exakt derjenigen, beispielsweise in den ursprünglichen Ansprüchen 7 bis 11 genannten, speziellen Säuren in Anspruch 1 scheint nicht gerechtfertigt und würde den Anmelder über Gebühr einschränken und nicht der erfindungsgemäßen Lehre gerecht werden.

Sollte das Amt die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit allerdings dennoch davon abhängig machen und die erfinderische Tätigkeit von Anspruch 1 aus dem Grund, dass das Problem hinsichtlich der Definition der Säure immer noch nicht über die gesamte Breite gelöst wäre, weiterhin verneinen, wird höflich um eine telefonische Rücksprache gebeten. Die Anmelderin ist nämlich am Erhalt eines positiven internationalen Prüfungsberichts interessiert. Zumindest wird beantragt, das Amt möge explizit auf die genannten abhängigen (ursprünglichen) Ansprüche 7 bis 11 (jetzt Ansprüche 4 bis 8) eingehen und bei der Feststellung der erfinderischen Tätigkeit im Feld Nummer V zumindest diese Ansprüche als erfinderisch anerkennen.

3.2 Weiters beanstandet das Amt fehlende erfinderische Tätigkeit ausgehend von D2 als nächstkommendem Stand der Technik in Kombination mit D3 und/oder D4, und zwar mit dem Argument, dass in D3 ein Hinweis enthalten wäre, dass Alprostadil im sauren pH-Bereich, bei niedriger Temperatur und in nicht-wässrigen Lösungsmitteln wie Triacetin und Ethanol stabiler wäre.

Es ist zwar zutreffend, dass in D3, auf Seite 1, drittletzter Absatz, der Satz enthalten ist:

"These studies have shown that PGE₁ is more stable at slightly acidic pH, at lower temperatures, and in nonaqueous solvents such as triacetin or Ethanol".

Dieser - nicht umsonst nur in der "Introduction" von D3 enthaltene Satz - betrifft allerdings nicht die Untersuchungen von D3 selbst, sondern Erkenntnisse aus *anderen* Studien. In D3 wurden nämlich ausschließlich *wässrige* Systeme untersucht. Im Detail wird hierzu auf unsere Ausführungen vom 7. Jänner 2016 verwiesen.

Außerdem betrifft dieser Satz eine Aufzählung von drei unterschiedlichen und miteinander nicht zusammenhängenden Aspekten, nämlich

- die erhöhte Stabilität von PGE₁ im leicht sauren Milieu
- die erhöhte Stabilität von PGE₁ bei geringeren Temperaturen sowie
- die erhöhte Stabilität von PGE₁ in nicht-wässrigen Lösungsmitteln.

Die beiden Punkte, nämlich *"that PGE₁ is more stable at slightly acidic pH"* und *"that PGE₁ is more stable in nonaqueous solvents"* sind aber nicht miteinander kombinierbar. Eine solche Kombination gibt diese Aufzählung nicht her und eine solche Interpretation wäre auch nicht sinnvoll, denn in einem *nicht*-wässrigen Lösungsmittel wie Triacetin oder Ethanol existiert per Definition kein pH-Wert, es ließe sich auch kein pH-Wert messen und folglich ließe sich die Lösung auch nicht auf einen *slightly acidic pH* einstellen.

Schon deshalb ist weder D3 noch D4 relevant und der Fachmann würde aus diesem Satz keine Rückschlüsse ziehen können, wie er die Stabilität von Alprostadil in einem *nicht*-wässrigen Milieu erhöhen könnte, in dem es gar keinen pH-Wert gibt.

Der wesentlichste Punkt ist allerdings der folgende:

In Anspruch 1 ist nämlich vorgesehen, dass zu dem Konzentrat, in dem Alprostadil in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel gelöst ist, zusätzlich noch eine zusätzliche Komponente, nämlich die Säure, hinzugegeben wird. Eine derartige Hinzufügung einer zusätzlichen Säure - zusätzlich zu Alprostadil und zum nicht-wässrigen Lösungsmittel - ist weder in D3 noch in D4 beschrieben. Dort ist lediglich vom leicht sauren pH-Wert bzw. dem leicht sauren Milieu die Rede, der/das sich im wässrigen System allerdings bereits durch den Wirkstoff Alprostadil *selbst* einstellt, da Alprostadil selbst eine mittelstarke Säure mit einem pK_s-Wert von 4,85 ist. Die bewusste Zugabe einer zusätzlichen Säure als Stabilisator im nicht-wässrigen System, und schon gar nicht einer zusätzlichen Säure mit einem pK_{s1}-Wert von < 4,85, also einer Säure die stärker ist, als Alprostadil selbst, ist dort nicht erwähnt und der Fachmann findet in D3/D4 auch keinen Anlass eine solche zu einem nicht-wässrigen Alprostadil-Konzentrat extra hinzuzufügen.

Der vorliegende Anspruch 1 ist damit erfinderisch.

- 4 -

WILDHACK & JELLINEK
patentanwaltskanzlei

Es wird höflich gebeten die Neuheit und die erfinderische Tätigkeit für alle Ansprüche festzustellen. Sollte dies allerdings nicht für alle Ansprüche möglich sein, wird höflich um eine telefonische Rücksprache mit dem zuständigen Vertreter gebeten. Außerdem wird für diesen Fall höflich ersucht auf die einzelnen abhängigen Ansprüche im Detail einzugehen, insbesondere auch auf die Merkmale der (ursprünglichen) Ansprüche 7 bis 11 sowie 12-21 (jetzt Ansprüche 4 bis 8 bzw. Ansprüche 9 bis 19).

Dr. Andreas Wildhack
WILDHACK & JELLINEK
Patentanwälte

Anlagen:

Ansprüche Arbeitsfassung

Ansprüche Reinfassung

Geänderte Patentansprüche für Bescheid int. Prüf - März 2016 - Reinfassung:

1. Flüssige pharmazeutische Zusammensetzung als Konzentrat zur Herstellung einer
5 Infusionslösung, bestehend aus Alprostadil als Wirkstoff, gelöst in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel,
wobei das nicht-wässrige Lösungsmittel Propylenglycol, 1,3 Butandiol, Ethylacetat, Ethanol 96 % PhEur (95.1 - 96.9 % (V/V)) oder Wasserfreies Ethanol PhEur (min. 99.5 % (V/V)) bzw. absoluter Ethanol oder Mischungen davon ist,
- 10 und aus zumindest einer Säure bzw. einer als Säure bzw. Protonendonator wirkenden Substanz als Stabilisator für den Wirkstoff,
wobei die Säure einen pKs1-Wert von < 4,85 aufweist.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure eine
15 organische Säure, insbesondere eine Carbonsäure, ist.
3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure eine Hydroxycarbonsäure ist.
- 20 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure aus der Gruppe Äpfelsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Acetylcystein oder Zitronensäure ausgewählt ist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die
25 Säure eine mehrwertige Hydroxycarbonsäure, vorzugsweise Zitronensäure, Äpfelsäure oder Weinsäure, ist.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure Acetylcystein ist.
- 30 7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure Äpfelsäure, insbesondere DL- Äpfelsäure, ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure eine
35 anorganische Säure, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe Salzsäure oder Phosphorsäure, ist.

- 2 -

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure einen pKs1-Wert im Bereich von 2 bis 4,8 aufweist.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass
- 5 die Säure einen pKs1-Wert von größer gleich 0 bis kleiner 4,85 aufweist und in einer Konzentration von größer gleich $c_{\min} = 1,45 \cdot e^{(1,02 \cdot pKs1)} \mu M (= \mu mol/l)$ und kleiner gleich $c_{\max} = 11,75 \cdot e^{(1,35 \cdot pKs1)} \mu M (= \mu mol/l)$ enthalten ist.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass
- 10 die Säure einen pKs1-Wert von kleiner 0 aufweist und in einer Konzentration von größer gleich $c_{\min} = 1,0 \mu M (= \mu mol/l)$ und kleiner gleich $c_{\max} = 15 \mu M (= \mu mol/l)$, vorzugsweise größer gleich $c_{\min} = 1,3 \mu M (= \mu mol/l)$ und kleiner gleich $c_{\max} = 13,2 \mu M (= \mu mol/l)$, enthalten ist.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass
- 15 die Säure in einer Konzentration von 0,05-500 $\mu g/ml$, vorzugsweise 0,1-100 $\mu g/ml$, insbesondere 5-50 $\mu g/ml$, enthalten ist.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass
- 20 die Säure einen pKs1-Wert von größer gleich 2 bis kleiner gleich 4,8 aufweist und in einer Konzentration von 0,5 bis 500 $\mu g/ml$, insbesondere von 1 bis 250 $\mu g/ml$, enthalten ist.
14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass
- 25 die Säure Essigsäure ist und in einer Konzentration zwischen 20 und 500 $\mu g/ml$, insbesondere zwischen 50 und 250 $\mu g/ml$, enthalten ist.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass
- 30 die Säure Acetylcystein ist und in einer Konzentration zwischen 5 und 350 $\mu g/ml$, insbesondere zwischen 10 und 100 $\mu g/ml$, enthalten ist.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass
- die Säure Äpfelsäure, insbesondere DL- Äpfelsäure, ist und in einer Konzentration zwischen 5 und 200 $\mu g/ml$, insbesondere zwischen 10 und 100 $\mu g/ml$, enthalten ist.
17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass
- 35 die Säure Weinsäure ist und in einer Konzentration zwischen 2 und 150 $\mu g/ml$, insbesondere zwischen 5 und 50 $\mu g/ml$, enthalten ist.

- 3 -

18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure Phosphorsäure ist und in einer Konzentration zwischen 0,5 und 15 µg/ml, insbesondere zwischen 1 und 10 µg/ml, enthalten ist.

5

19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure Salzsäure ist und in einer Konzentration zwischen 0,1 und 0,8 µg/ml, insbesondere zwischen 0,3 und 0,7 µg/ml, enthalten ist.

10 20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass Alprostadil in einer Konzentration von 1-1000 µg/ml, vorzugsweise 5-750 µg/ml, insbesondere 20-500 µg/ml, enthalten ist.

21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass
15 diese in Glasampullen, Glasvials, Karpulen oder Fertigspritzen abgefüllt ist.

22. Kit-of-parts, umfassend die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, enthalten in einer Glasampulle, Glasvial, Karpule oder Fertigspritze.

20 23. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung ein Konzentrat zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Infusionslösung für die parenterale Verabreichung, insbesondere durch einen Verdünnungsschritt mit einer geeigneten Trägerlösung, ist oder als Konzentrat zur weiteren Herstellung einer verdünnten, gebrauchsfertigen Infusionslösung für die parenterale
25 Verabreichung hergerichtet ist.

24. Gebrauchsfertige parenterale Zusammensetzung, erhältlich durch Verdünnen der konzentrierten Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche mit isotonisierter, wässriger Lösung, vorzugsweise mit physiologischer Kochsalzlösung,
30 insbesondere in einem Verhältnis von 1:10 bis 1:500, vorzugsweise 1:20 bis 1:250.

25. Verfahren zur Herstellung einer flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel nach einem der vorangehenden Ansprüche gelösten Wirkstoff
35 Alprostadil zumindest eine Säure bzw. eine als Säure bzw. Protonendonator wirkende Substanz nach einem der vorangehenden Ansprüche als Stabilisator für den Wirkstoff zugesetzt wird.

- 4 -

26. Verwendung zumindest einer Säure bzw. einer als Säure bzw. Protonendonator wirkenden Substanz nach einem der vorangehenden Ansprüche als Stabilisator für den Wirkstoff bzw. für eine flüssige pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, enthaltend den in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel nach einem der vorangehenden Ansprüche gelösten Wirkstoff Alprostadil.
- 5

TRANSLATION**PATENT COOPERATION TREATY****PCT****INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 18076	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/AT2015/050029	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29.01.2015	Priority date (<i>day/month/year</i>) 30.01.2014
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/12		
Applicant GEBRO HOLDING GMBH		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>29</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)) b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).																									
4. This report contains indications relating to the following items: <table><tr><td>☒</td><td>Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>		☒	Box No. I	Basis of the report	☐	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																							
☐	Box No. II	Priority																							
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																							
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																							
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																							
☐	Box No. VI	Certain documents cited																							
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																							
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application																							
Date of submission of the demand	Date of completion of this report																								
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer																								
Facsimile No.	Telephone No.																								

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/AT2015/050029

Box No. I

Basis of the report

- With regard to the **language**, this report is based on:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
☐ publication of the international application (Rule 12.4(a))
☐ international preliminary examination (Rule 55.2(a) and/or 55.3(a))
 - With regard to the **elements** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):
☐ the international application as originally filed/furnished
☒ the description:
 pages _____ as originally filed/furnished.
 pages* 1-21 received by this Authority on 07.01.2016 with telefax
 pages* _____ received by this Authority on _____
☒ the claims:
 Nos. _____ as originally filed/furnished.
 Nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
 Nos.* 1-26 received by this Authority on 31.03.2016 with telefax
☐ the drawings:
 pages _____ as originally filed/furnished.
 pages* _____ received by this Authority on _____
 pages* _____ received by this Authority on _____
☐ a sequence listing – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
 - ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
☐ the description, pages _____
☒ the claims, Nos. 27-29
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (*specify*): _____
 - ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c) and (c-bis)):
☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (*specify*): _____
 - ☐ This report has been established:
☐ taking into account **the rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
☐ without taking into account **the rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1bis and 70.2(e)).
 - With regard to top-up searches (Rules 66.1ter and 70.2(f)):
☒ A top-up search was carried out by this Authority on 07.04.2016
☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
 - ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____
☐ has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).
- * If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/AT2015/050029

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations (Rule 70.7)			
1.	Reference is made to the following documents:		
D1	CN 103 110 579 A (BEIJING DELI FURUI MEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD) 22 May 2013 (2013-05-22)		
D2	"Pridax Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung", , 1 August 2013 (2013-08-01), XP055196343, retrieved from the Internet: URL:http://www.pharmore.de/pdf_files/pharmore-plus/pridax_fi_aug_2013.pdf		
D3	YOUNGER E W ET AL: "The stability of prostaglandin E1 in dilute physiological solutions at 37 degrees C", PROSTAGLANDINS, BUTTERWORTH, STONEHAM, MA, US, Vol. 31, No. 5, 1 May 1986 (1986-05-01), pages 923-927, XP025423268,		
D4	R A UEBEL ET AL: "Stability evaluation of a prostaglandin E1 saline solution packed in insulin syringes", INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH, Vol. 13, No. 1, 1 February 2001 (2001-02-01), pages 16-17, XP055196348,		
	For the purpose of the present examination, the		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/AT2015/050029

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	machine translation into English of document D1 has been used.
2.	Novelty Document D1 discloses injection solutions containing Alprostadil, oleic acid and ethanol as a solvents (examples); these differ from the subject matter of the present application in that the solutions consist not only of the above three components but also contain other substances; in addition, the pKs value of the oleic acid is not less than 4.85. The Alprostadil concentrate Pridax, which contains Alprostadil in an anhydrous ethanol and consequently differs from the subject matter of the present application by virtue of the absence of acid components, is disclosed in document D2. The stability of prostaglandin E1, which includes Alprostadil, in aqueous solutions is described in both documents D3 and D4. The concentrates according to the invention are not disclosed. In consequence, the subject matter of the present application appears to be novel over the cited prior art (PCT Article 33(2)).
3.	Inventive step a) Document D2, which is regarded as the closest

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	prior art since it likewise discloses an Alprostadil concentrate, differs from the subject matter of the present application by virtue of the absence of an acid. b) In the present application, the applicant has shown that the addition of an acid component to an anhydrous solvent increases the shelf life of Alprostadil and reduces the concentration of by-products. In particular, it is disclosed that a slight decrease in Alprostadil can be determined after the compositions according to the invention, which contain an additional 20 µg/ml of ethanoic acid relative to document D2, have been kept at 25°C for 12 weeks. The present application further discloses that the stabilising effect of a composition containing Alprostadil can be improved by increasing the amount of ethanoic acid. The influence of the type of acid on the stabilisation and the dependency of the stabilisation of Alprostadil on the concentration of acid are also disclosed in the application. c) Thus, the problem addressed by the present application appears to be that of devising a

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/AT2015/050029

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	further liquid composition as a concentrate containing Alprostadil, which composition displays increased stability. d) According to the present application, the above problem is solved by a composition according to claim 1, said composition consisting of Alprostadil, an acid with a pKs value of < 4.85 and an anhydrous solvent selected from propylene glycol, 1,3-butanediol, ethyl acetate, ethanol 96% Ph Eur (95.1% - 96.9% (V/V)) or anhydrous ethanol Ph Eur (min. 99.5% (V/V)) or absolute ethanol or mixtures thereof. e) Although documents D3 and D4 respectively disclose an increase in the stability of Alprostadil in a saline solution with pH 4.5 or 4.7 by comparison with that in a phosphate buffered aqueous solution pH 7.4 (see D3, page 923; and D4, page 17, right-hand column), a person skilled in the art can find nothing in said documents to indicate the solution claimed in the patent application; the solutions used in documents D3 and D4 are aqueous solutions, not concentrates. None of the documents cited in the prior art suggests the addition of an acid, in particular an acid with a pKs value of < 4.85. f) The subject matter of the present application

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/AT2015/050029

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	consequently appears to involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

Con relación al punto V

Determinación fundamentada con relación a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones en apoyo de esta determinación

1.

Se remite a los siguientes documentos:

- D1 CN 103 110 579 A (BEIJING DELI FURUI MEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD) 22 de mayo de 2013 (2013-05-22)
- D2 “Pridax Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung”, , 1 de agosto de 2013 (2013-08-01), XP055196343, encontrado en el Internet:
URL:http://www.pharmore.de/pdf_files/pharmore-plus/pridax_fi_aug_2013.pdf
- D3 YOUNGER E W ET AL: “The stability of prostaglandin E1 in dilute physiological solutions at 37 degrees C”, PROSTAGALNDINS, BUTTERWORTH, STONEHAM, MA, US, tomo 31, N° 5, 1 de mayo de 1986 (1986-05-01), páginas 923-927, XP025423268,
- D4 R A UEBEL ET AL: “Stability evaluation of a prostaglandin E1 saline solution packed in insulin syringes”, INTERNATIONAL JOURNAL OF RESEARCH, tomo 13, N° 1, 1 de febrero de 2001 (2001-02-01), páginas 16-17, XP055196348,

Para el presente examen se usó la traducción al inglés por máquina del documento D1.

2. Novedad

El documento D1 manifiesta una solución inyectable conteniendo alprostadilo, ácido oleico y etanol como solvente (ejemplos); la misma se distingue del objeto de la presente solicitud porque las soluciones no consisten únicamente de estos tres componentes, sino contienen también otras sustancias; además, el valor pKs del ácido oléico no está debajo de 4.85.

El concentrado de alprostadilo Pridax el cual contiene alprostadilo en etanol libre de agua y que se distingue del objeto de la presente solicitud por la ausencia del componente ácido, se manifiesta en el documento D2.

La estabilidad de prostaglandina E1, entre la cual figura el alprostadilo, en soluciones acuosas se describe en D3 y D4; no se manifiestan los concentrados inventivos.

El objeto de la solicitud presente, por consiguiente, parece ser nuevo en consideración del estado de la técnica citado (Art. 33(2) PCT).

3. Actividad inventiva

a)

D2, el cual se considera como estado de la técnica más cercano, puesto que también manifiesta un concentrado de alprostadilo, se distingue del objeto de la presente solicitud por la ausencia de un ácido.

b)

La solicitante mostró en la presente solicitud que la adición de un componente ácido a un solvente no acuoso conlleva una mayor durabilidad de alprostadilo y una menor concentración de productos de descomposición.

Se mostró en particular que se puede constatar en las composiciones inventivas que contienen una adición de 20 µg/ml de ácido acético una menor reducción de alprostadilo, en comparación con D2, después de un almacenamiento de 12 semanas a 25°C.

Se mostró además en la presente solicitud que el efecto estabilizante de una composición conteniendo alprostadilo se puede mejorar mediante el incremento de la cantidad de ácido acético.

Se mostró además en la solicitud la influencia del tipo de ácido sobre la estabilidad, o en su caso, la dependencia de la estabilización de alprostadilo de la concentración del ácido.

c)

El objetivo de la presente solicitud parece ser, entonces, ofrecer una composición líquida adicional como concentrado conteniendo alprostadilo, teniendo una estabilidad incrementada.

d)

Este objetivo se alcanzó en la presente solicitud por una composición de conformidad con la reivindicación 1 que consiste de alprostadilo, un ácido con un $pK_s < 4.85$ y un solvente no acuoso, seleccionado de propilenglicol, 1,3-butandiol, acetato de etilo, etanol 96% PhEur (95.1 – 96.9% (V/V)) o etanol PhEur (min. 99.5% (V/V)) libre de agua o etanol absoluto, o mezclas.

e)

D3 y D4, no obstante de manifestar una estabilidad incrementada de alprostadilo en una solución de sal común con un pH 4.5 o 4.7, comparada con la estabilidad en una solución acuosa de pH 7.4, tamponada con fosfato (D3: p. 923 y D4: p. 17, columna derecha), el especialista no puede desprender ninguna indicación de estos documentos acerca de la solución reivindicada según la patente; las soluciones usadas en D3 y D4 son soluciones acuosas y no concentrados.

Ninguno de los documentos citados en el estado de la técnica ofrece ninguna indicación acerca de la adición de un ácido, en particular de un ácido teniendo un valor pKs de < 4.85 .

f)

Por consiguiente, el objeto de la presente solicitud parece estar basado en una actividad inventiva (Art. 33(3) PCT).

Oficina Europea de Patentes
Bob-van-Benthem-Platz 1
80469 München
ALEMANIA

31 de Marzo de 2016

Solicitud de patente PCT: PCT/AT2015/050029 (WO 2015/113094) **por fax**
Gebro Holding GmbH

En contestación a la opinión escrita del 2 de febrero de 2016

Se transmite en el anexo una nueva versión de reivindicaciones que reemplaza la redacción actual de reivindicaciones. Se solicita atentamente continuar el examen internacional preliminar con base en esta versión de reivindicaciones.

1. Modificaciones

La nueva reivindicación 1 se compone de las características de las reivindicaciones originales 1, 2, 4 y 11. La reivindicación 3 queda eliminada. Las modificaciones se marcan, para su seguimiento, mediante tachados y puestas en cursivo. Se ajustó la numeración de las reivindicaciones dependientes.

De esta manera no se rebasa la manifestación original.

2. Novedad

En la opinión se criticó la falta de novedad frente a D1 y, a saber, basado en el argumento de que se describen también en D1 emulsiones conteniendo alprostadilo, un solvente no acuoso y ácido oléico.

La reivindicación 1 se diferencia ahora de D1 porque la composición reivindicada *consiste* del solvente no acuoso, de alprostadilo y del ácido adicional y no contiene ningunas otras sustancias.

Otra diferencia consiste en que este ácido adicional tiene que tener un valor pKs1 de <4.85, lo que por mucho no es/sería el caso con el ácido oléico descrito en D1.

La reivindicación 1 de esta manera es nueva con relación a D1 y también con relación a las demás objeciones.

3. Actividad inventiva

3.1 Se objetó en la opinión al respecto primeramente que el problema no está resuelto en todo el alcance de la reivindicación. Gracias a la precisión realizada de los solventes y del ácido, esta objeción debería quedar superada.

La solicitante investigó justamente en cuanto a los ácidos un gran número de diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos en ensayos comparativos y la generalización a ácidos con un valor pK_s1 de < 4.85 parece por ello estar suficientemente analizada y confirmada y cubierta por las investigaciones. Una inclusión exactamente de aquellos ácidos especiales, mencionados, por ejemplo, en las reivindicaciones originales 7 a 11, no parece estar justificada y le limitaría al solicitante excesivamente y no correspondería a la enseñanza según la invención.

En caso de que la oficina haría todavía depender la actividad inventiva de esto, no obstante, y negaría la actividad inventiva para la reivindicación 1 por el motivo de que el problema en cuanto a la definición del ácido aún no se ha resuelto en todo su alcance, se solicita atentamente una consulta telefónica. La solicitante está interesada en obtener un reporte de examen internacional favorable. Se solicita al menos que la oficina acceda explícitamente en el caso de las reivindicaciones dependientes (originales) 7 a 11 (ahora las reivindicaciones 4 a 8) y reconocer en la determinación de la actividad inventiva en el campo número V al menos para estas reivindicaciones que sean inventivas.

3.2 La oficina objeta además la falta de actividad inventiva a partir del documento D2 como estado de la técnica más cercano en combinación con D3 y/o con D4, basado en el argumento de que D3 contiene una indicación de que el alprostadilo es más estable en el rango ácido de pH, a temperaturas bajas y en solventes no acuosos como triacetina y etanol.

Aunque sea cierto que en D3, página 1, penúltimo párrafo, se encuentra la oración:

“Estos análisis mostraron que PGE₁ es más estable a un pH ligeramente ácido, a temperaturas más bajas, y en solventes no acuosos como triacetina o etanol”.

Esta oración, que no por nada está contenida sólo en la “Introducción” de D3, sin embargo no se refiere a las investigaciones de D3 propiamente hablando, sino a descubrimientos de otros estudios. En D3 se investigaron exclusivamente sistemas *acuoso*s. Se remite para detalles al respecto a nuestras explicaciones del 7 de enero de 2016.

Esta oración se relaciona además con una enumeración de tres aspectos diferentes y no relacionados entre sí, a saber:

- la mayor estabilidad de PGE₁ en un ambiente ligeramente ácido
- la mayor estabilidad de PGE₁ a temperaturas más bajas y
- la mayor estabilidad de PGE₁ en solventes no acuosos.

Los dos puntos, a saber: “*que PGE₁ es más estable a un pH ligeramente ácido*” y “*que PGE₁ es más estable en solventes no acuosos*”, sin embargo, no se pueden combinar entre sí. Esta lista no permite deducir semejante combinación y semejante interpretación tampoco tuviera sentido, puesto que en un solvente *no-acuoso* como triacetina o etanol, por

definición, no existe ningún valor pH, tampoco sería posible medir ningún valor pH y, por consiguiente, tampoco sería posible ajustar la solución a un *pH ligeramente ácido*.

Ya tan solo por esto, ni D3 ni D4 son relevantes y el especialista no pudiera deducir ninguna conclusión de esta oración acerca de cómo pudiera incrementar la estabilidad de alprostadilo en un ambiente *no*-acuoso en el cual no hay ningún valor pH.

El punto más esencial, sin embargo, es el siguiente:

Es que se prevé en la reivindicación 1 que se adiciona al concentrado, en el cual el alprostadilo está disuelto en un solvente no acuoso, adicionalmente un componente adicional, a saber, el ácido. Semejante adición de un ácido adicional – adicional al alprostadilo y no al solvente acuoso – no se describe ni en D3 ni en D4. Allí se habla tan solo de un valor pH ligeramente ácido o en su caso del ámbito ligeramente ácido, los cuales se ajustan *por si solos* en el sistema acuoso, sin embargo, ya por el propio principio activo alprostadilo, puesto que el alprostadilo mismo es un ácido de fuerza mediana con un valor pKs de 4.85. La adición deliberada de un ácido adicional como estabilizador en el sistema no acuoso, y mucho menos en un ácido adicional con un valor pKs1 de < 4.85, es decir, de un ácido que es más fuerte que el propio alprostadilo, no se mencionan allí para nada y el especialista no encuentra en D3/D4 tampoco ninguna invitación de adicionar además tal ácido a un concentrado de alprostadilo no acuoso.

Por consiguiente, la reivindicación 1 presente es inventiva.

Se solicita atentamente constatar la novedad y la actividad inventiva para todas las reivindicaciones. En caso de que esto no fuese posible para todas las reivindicaciones, se solicita atentamente una consulta telefónica con el representante a cargo. Se solicita para este caso además atentamente atenderse en detalle a las reivindicaciones dependientes individuales, en particular también las características de las reivindicaciones (originales) 7 a 11 y 12 a 21 (ahora las reivindicaciones 4 a 8, respectivamente, 9 a 19).

Dr. Andreas Wildhack
[Rúbrica]
WILDHACK & JELLINEK
Abogados de patentes

Anexos:

Reivindicaciones versión de trabajo
Reivindicaciones versión limpia

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica líquida como concentrado para la
producción de una solución de infusión, consistiendo de alprostadilo como
5 principio activo disuelto en un solvente no acuoso,

el solvente no acuoso siendo propilenglicol, 1,3-butandiol,
acetato de etilo, etanol 96% PhEur (95.1 – 96.9% (V/V) o etanol libre de agua
PhEur (min. 99.5% (V/V)) respectivamente etanol absoluto o mezclas de esto,
y de al menos un ácido respectivamente de una sustancia que
10 actúa como ácido o como donante de protones como estabilizador para el
principio activo,

el ácido teniendo un valor pK_{s1} de < 4.85 .

2. Composición de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizada porque el ácido es un ácido orgánico, en particular un ácido
carboxílico.

3. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones
1 a 2, caracterizada porque el ácido es un ácido hidroxicarboxílico.

20

4. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones
1 a 3, caracterizada porque el ácido está seleccionado del grupo de ácido
málico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, acetilcisteína o ácido

cítrico.

5. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el ácido es un ácido hidroxicarboxílico polivalente, de preferencia ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico.

6. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el ácido es acetilcisteína.

10 7. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el ácido es ácido maléico, en particular ácido maléico DL.

15 8. Composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido es un ácido inorgánico, seleccionado en particular del grupo de ácido clorhídrico o ácido fosfórico.

9. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el ácido tiene un valor pK_{s1} en el rango de 2 a 4.8.

20

10. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el ácido tiene un valor pK_{s1} mayor que 0 y menor que 4.85 y está contenido en una concentración mayor o igual que $c_{min} =$

$1.45 * e^{(1.02 * pKs1)} \mu M (= \mu mol/l)$ menor que $c_{max} = 11.75 * e^{(1.35 * pKs1)} \mu M$
($\mu mol/l$).

11. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones

5 1 a 9, caracterizada porque el ácido tiene un valor de $pKs1$ menor que 0 y está contenido en una concentración superior o igual que $c_{min} = 1.0 \mu M (= \mu mol/l)$ y menor o igual que $c_{max} = 15 \mu M (= \mu mol/l)$, de preferencia mayor o igual que $c_{min} = 1.3 \mu M (= \mu mol/l)$ y menor o igual $c_{max} = 13.2 \mu M (= \mu mol/l)$.

10

12. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones

1 a 11, caracterizada porque el ácido está contenido en una concentración de 0.05 a 500 $\mu g/ml$, de preferencia de 0.1 a 100 $\mu g/ml$, en particular de 5 a 50 $\mu g/ml$.

15

13. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones

1 a 12, caracterizada porque el ácido tiene un valor de $pKs1$ de mayor o igual a 2 hasta menor o igual a 4.8 y está contenido en una concentración de 0.5 a 500 $\mu g/ml$, en particular de 1 a 250 $\mu g/ml$.

20

14. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones

1 a 13, caracterizada porque el ácido es ácido acético y está contenido en una concentración entre 20 y 500 $\mu g/ml$, en particular entre 50 y 250 $\mu g/ml$.

15. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el ácido es acetilcisteína y está contenido en una concentración entre 5 y 350 µg/ml, en particular entre 10 y 100 µg/ml.

5

16. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el ácido es ácido maléico, en particular ácido maléico DL, y está contenido en una concentración entre 5 y 200 µg/ml, en particular entre 10 y 100 µg/ml.

10

17. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el ácido es ácido tartárico y está contenido en una concentración entre 2 y 150 µg/ml, en particular entre 5 y 50 µg/ml.

15

18. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el ácido es ácido fosfórico y está contenido en una concentración entre 0.5 y 15 µg/ml, en particular entre 1 y 10 µg/ml.

20

19. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el ácido es ácido clorhídrico y está contenido en una concentración entre 0.1 y 0.8 µg/ml, en particular entre 0.3 y 0.7 µg/ml.

20. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones

1 a 19, caracterizada porque el alprostadilo está contenido en una concentración de 1 a 1000 $\mu\text{g/ml}$, de preferencia 5 a 750 $\mu\text{g/ml}$, en particular 20 a 500 $\mu\text{g/ml}$.

5 21. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque ésta está envasada en ampollas de vidrio, frascos de vidrio, carpules o jeringas listas para uso.

 22. Kit de partes, comprendiendo la composición de conformidad
10 con una de las reivindicaciones 1 a 21, contenida en una ampolla de vidrio, en un frasco de vidrio, en un carpule o en una jeringa lista para uso.

 23. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque la composición farmacéutica es un concentrado
15 para la producción de una solución de infusión lista para uso para la administración parenteral, en particular por medio de una etapa de dilución con una solución portadora apropiada, o porque está preparada como concentrado para la producción posterior de una solución de infusión diluida, lista para uso, para la administración parenteral.

20

 24. Composición parenteral lista para uso, obtenible por medio de dilución de la composición concentrada de conformidad con una de las reivindicaciones precedentes con una solución isótona acuosa, de preferencia

con una solución de sal común fisiológica, en particular en una proporción de 1:10 a 1:500, de preferencia de 1:20 a 1:250.

25. Método para la producción de una composición farmacéutica
5 líquida de conformidad con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se adiciona al principio activo alprostadilo, disuelto de conformidad con una de las reivindicaciones precedentes en un solvente no acuoso, al menos un ácido respectivamente una sustancia que actúa como ácido respectivamente como donante de protones de conformidad con una de
10 las reivindicaciones precedentes como estabilizador para el principio activo.

26. Uso de al menos un ácido respectivamente de una sustancia que actúa como ácido respectivamente como donante de protones de conformidad con una de las reivindicaciones precedentes como estabilizador
15 para el principio activo respectivamente para una composición farmacéutica líquida de conformidad con una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo el principio activo alprostadilo disuelto en un solvente no acuoso de conformidad con una de las reivindicaciones precedentes.