

Wildhack & Jellinek abogados de patentes OG
1030 Viena, Landstraßer Hauptstr. 50, Austria

ABOGADOS AUSTRIACOS DE PATENTES
ABOGADOS EUROPEOS DE PATENTES
ABOGADOS EUROPEOS DE MARCAS Y DISEÑOS

REGISTRADO

Oficina Europea de patentes
Bob-van-Benthem-Platz 1
80469 MUNICH
ALEMANIA

Landstraßer Hauptstraße 50
(entrada Sechskrügelgasse 2)
1030 Viena, 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.

Su Ref.
Su Ref.

Nuestra Ref. 18808/5/li
Nuestra Ref.

23 de junio, 2017

Solicitud de patente PCT PCT/AT2016/060020 (WO2017/015692)
Gebro Holding GmbH

Por fax

Solicitud de un examen preliminar internacional de conformidad con el capítulo II del PCT

Con la solicitud de examen preliminar internacional de conformidad con el capítulo II del PCT, presentada el 24 de mayo de 2017, y en respuesta al requerimiento del 13 de junio de 2017, se transmitirá un nuevo texto de reivindicación, que sustituye el anterior texto de reivindicación. Se solicita basar en este texto de reivindicación el examen preliminar internacional. Además, se solicita cortésmente que se tengan en cuenta las siguientes observaciones de la solicitante:

1. Cambios

En la reivindicación 1, el disolvente orgánico se especificó tomando las características de la reivindicación original 6, a saber, que

"el disolvente orgánico se selecciona del grupo de propilenglicol, 1,3-butanodiol, acetato de etilo, etanol al 96 % PhEur (95,1-96,9 % (v/v)) o etanol anhidro PhEur (mín. 99,5 % (v/v)) o etanol absoluto o mezclas de los mismos".

Además, la acidez se definió más precisamente tomando una característica de la reivindicación original 15, a saber, que

"el ácido presenta un valor de $pK_s1 < 4,85$ ".

Ambos cambios se toman directa e inequívocamente de la divulgación original.

2. Novedad

Las características de la reivindicación 6, ahora incluida en la reivindicación 1, ya se consideraron como nuevas en el escrito de notificación, pero también podemos señalar los siguientes puntos:

2.1 Documento **D1**

D1 divulga emulsiones líquidas que contienen alprostadil, p.ej. en los ejemplos 1 y 2. Sin embargo, ninguna de estas formulaciones contiene un ácido, es decir, **D1** no divulga ningún ácido como estabilizador para el principio activo (y consecuentemente ningún ácido con un valor de $pK_{s1} < 4,8$).

Por tanto, la reivindicación 1 es nueva en comparación con el **D1**, no solo a causa de los disolventes orgánicos diferentes (reivindicación 6), sino también por esta razón.

2.2 Documento **D2**

D2 no se refiere al concepto de estabilización según la invención, a saber, los concentrados en los que el alprostadil se disuelve en una mezcla de disolventes, sino a otro concepto de estabilización, a saber, la preparación de liofilizados sólidos que se disuelven en agua justo antes de la administración.

Sin embargo, en el **D2**, p.ej. en la página 2, en las líneas 19 y siguientes, se describe que antes de la liofilización se presenta una solución que contiene, entre otros, agua, alcohol butílico (TBA) y un tampón citrato. Sin embargo, se trata en este sentido sólo de un producto intermedio temporal o un intermedio y no de la formulación final. Esta solución intermedia se liofiliza inmediatamente después de su creación, y por lo tanto se elimina el agua y el alcohol butílico (TBA) (p. ej. página 2, línea 22). Entonces, el liofilizado sólido se reconstituye con agua pura, es decir, el producto final es una solución puramente acuosa de alprostadil.

En todo caso, la reivindicación 1 es nueva en comparación con el producto *final* descrito en el **D2**. La reivindicación 1 también es sin embargo nueva en comparación con el producto *intermedio* descrito en el **D2**. En primer lugar, en el producto intermedio no se trata de un "*concentrado* según la reivindicación para la preparación de una solución para infusión", en segundo lugar, en la solución del producto intermedio no se usa ninguno de los disolventes orgánicos reivindicados.

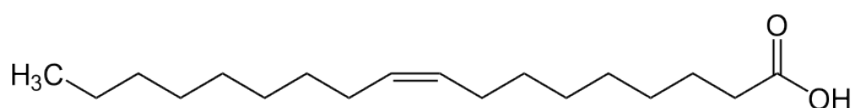
Por lo tanto, la reivindicación 1 es nueva en comparación con el **D2**.

2.3 Documento **D3**

D3 divulga preparaciones que contienen entre otros alprostadil, ácido oleico y glicerol.

Esta composición, sin embargo, se presenta - a diferencia de la composición según la invención, que es una solución verdadera - en forma de una emulsión constituida por una fase oleosa y una fase de disolvente orgánico.

En el ácido oleico mencionado, se trata de un ácido graso monoinsaturado de cadena larga con 18 átomos de C. El ácido oleico es anfifílico, es decir, posee una parte polar, hidrofílica (el grupo carboxilo) y una parte no polar, lipofílica (la cadena de hidrocarburos):



Así pues, el ácido oleico posee un carácter tensioactivo muy pronunciado y por tanto el ácido oleico se presenta inevitablemente en la interfase de la fase oleica y estabiliza esta interfase de gotitas de grasa como coemulsionante, de manera que impide la coagulación de las fases en el sistema de emulsión bifásico finamente disperso. Por tanto, se trata en este sentido de una estabilización mecánica de la emulsión, que es especialmente importante para las emulsiones parenterales, puesto que una formación de gotitas de grasa más grandes podría conducir a una embolia. Así pues, en la composición de **D3**, el ácido oleico *no* tiene la función y efecto de un ácido estabilizador del principio activo alprostadil, sino exclusivamente de un lípido o coemulsionante estabilizador de la emulsión de la interfase de gotitas de grasa. En esta composición, el ácido oleico tampoco puede actuar como estabilizador para el principio activo alprostadil que se encuentra en la fase de disolvente orgánico, porque en esta fase el ácido oleico no está presente en absoluto.

Así, la característica de la reivindicación 1, a saber, que un ácido o una sustancia que actúa como ácido está contenido *como estabilizador para el principio activo*, no se divulga en **D3**.

Independientemente de esto, el ácido oleico tampoco posee un valor de $pK_{s1} < 4,85$.

Por consiguiente, la reivindicación 1 también es nueva en comparación con **D3**.

3. Actividad inventiva

Los documentos presentes mencionados **D1** y **D2** no entran en consideración como el estado de la técnica más cercana tenido en cuenta: **D1** divulga una emulsión y carece de cualquier ácido, **D2** describe un liofilizado sólido, que se reconstituye en agua pura y el experto no podría recurrir al producto intermedio formado temporalmente como un punto de partida realista para un desarrollo posterior.

Por tanto, sólo queda **D3** como el estado de la técnica más cercana posible.

Para conseguir la invención reivindicada, el experto tendría que efectuar por lo menos los siguientes cambios en la formulación descrita en **D3**:

- El experto debería transformar la emulsión de aceite-agua descrita en **D3** en una solución verdadera de alprostadil.
- Además, debería haber elegido uno de los disolventes orgánicos reivindicados.
- Además, tendría que agregar, adicionalmente o en lugar del ácido oleico, otro ácido más fuerte con un valor de $pK_{s1} < 4,85$ como estabilizador para el principio activo.

Sin embargo, ninguna de estas modificaciones se habría efectuado por el experto esperando una ventaja concreta, en todo caso no habría tenido ninguna razón concreta para hacerlo ya sea a partir del mismo **D3** o de otros documentos.

Con independencia de ello, estos habrían sido cambios masivos y radicales en la preparación descrita en **D3**, porque ya el cambio de un concepto de estabilización existente a otro concepto de estabilización, así pues aquí el cambio de un sistema de estabilización de la emulsión a un sistema de disolución, así como -independientemente de esto - la adición deliberada de un ácido como un componente adicional, en cualquier caso no representan en absoluto modificaciones triviales.

Por lo tanto, no sería obvio que el experto en la fecha de prioridad llegara a la reivindicación 1 partiendo de **D3**.

La reivindicación 1 es, pues, inventiva.

Se solicita cortésmente que se prosiga el procedimiento de examen preliminar internacional sobre esta base. Si no fuera posible proporcionar una IPER positiva para todas las reivindicaciones, se ruega cortésmente consultar por teléfono al representante responsable, y posteriormente emitir otra notificación.

Dr. Andreas Wildhack
WILDHACK & JELLINEK
Abogados de patentes