

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2016/0001216**
Solicitud de Patente de Invención, para: **“SOLUCIÓN ALCOHÓLICA ESTABLE DE ALPROSTADILO”**
Solicitante: **GEBRO HOLDING GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **17391** notificado el **15 de diciembre de 2017**, y para el cual solicite prórroga oportunamente el **12 de marzo de 2018**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Reivindicaciones relativas a un uso

- Indica el examinador que el objeto de las reivindicaciones 21 a 23 no es patentable, toda vez que se refiere a usos, los cuales no son patentables en Colombia.

A fin de superar dicha objeción, en esta oportunidad no se incluyen las antiguas reivindicaciones 21 a 23.

2. Claridad del pliego reivindicatorio

- Indica el examinador que las reivindicaciones 1, 9, 10, 11 y 13 hacen referencia a los valores deseados de pKs1, lo cual no es una característica técnica esencial de un producto, sino un resultado a alcanzar. En consecuencia, dichos valores de pKs1 no serán considerados en el examen de patentabilidad.

Con respecto al valor de PKS de un ácido, se considera que el mismo es un valor físico definido con precisión y una constante de material. Esta constante se conoce como "*constante de acidez*" o "*constante de disociación de ácido*" "*Ka*" y es un valor cuantitativo de la concentración de un ácido en solución. Dichos valores PKS/Ka pueden encontrarse en libros de texto químicos/físicos para cada ácido orgánico e inorgánico.

En consecuencia, el valor PKS/K_a es una característica claramente definida y, sin duda, una característica que se puede utilizar para distinguir de manera clara y sin ambigüedad los ácidos en función de su potencia, y que debe tenerse en cuenta en el examen de patentabilidad.

Se solicita tener en cuenta que una de las características esenciales de la invención es la adición de una sustancia ácida adicional a la formulación de Alprostadil, concretamente una sustancia ácida con una propiedad específica del material, concretamente con una fuerza ácida mínima específica, es decir, con un valor $K_a < 4,85$.

Esto es decisivo porque dicha sustancia ácida adicional solo puede funcionar como un donador de protones frente a Alprostadil si el valor K_a es menor que el valor K_a de Alprostadil en sí mismo, es decir $< 4,85$.

A este respecto, la concentración de la sustancia ácida y la cantidad de la sustancia ácida en la formulación no son de importancia primaria. Sin embargo, como se indica en las reivindicaciones dependientes, para cada valor de K_a existe una concentración óptima con el efecto técnico más ventajoso según se establece en las características de las reivindicaciones 10, 11 o 13. Por favor tener en cuenta que esto no tiene nada que ver con el valor del pH como tal. Alprostadil en sí ya es un ácido, y una solución acuosa de Alprostadil tiene un valor de $pH < 7$. Por lo tanto, una solución de Alprostadil proporciona automáticamente una solución ácida y medio ambiente. Al menos este sería el caso en un medio solvente acuoso, que no es el caso aquí, ya que la reivindicación 1 define explícitamente el solvente como un solvente no acuoso, y en un solvente no acuoso, un valor de pH ni siquiera existe y no puede ser determinado.

Sin embargo, incluso si este fuera el caso e incluso si fuera un solvente acuoso con propiedades ácidas, esto ciertamente no desencadenaría la persona capacitada para agregar una sustancia adicional a la formulación de Alprostadil, es decir, una sustancia ácida adicional con un mínimo específico fuerza.

- Afirma el examinador que las expresiones “un ácido carboxílico” y “un ácido hidroxicarboxílico” carecen de concisión y sustento descriptivo ya que abarcan una indeterminada cantidad de materia.

Con relación a esta objeción, se considera que dichos término están delimitados en la descripción de la solicitud, así:

“Los ácidos pueden ser tanto monobásicos como polibásicos. Ácidos ventajosamente apropiados en el sentido de la invención son aquellos ácidos orgánicos e inorgánicos que se pueden usar en fármacos parenterales, gracias a su perfil toxicológico, y que se disuelven total y claramente también a temperaturas bajas en las concentraciones inventivas en los solventes usados, en particular en alcohol absoluto. Ejemplos de semejantes ácidos son el ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido tartárico o acetilcisteína. Resultaron particularmente apropiados en el sentido de la invención los ácidos carboxílicos orgánicos, en particular los ácidos hidroxicarboxílicos orgánicos polibásicos, gracias a su amplio óptimo de estabilización. Se usan por ello de preferencia ácidos como e.g. el ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico; se prefiere en particular el uso del ácido málico DL”.

Adicionalmente, compuestos específicos se mencionan en las reivindicaciones 2 y 3.

- Indica el examinador que la reivindicación 21 caracteriza una composición por la forma como se encuentra envasada, esto no es un elemento esencial de una composición farmacéutica y corresponde a un producto farmacéutico diferente, si bien se puede hacer referencia a las reivindicaciones precedentes, esta reivindicación no se puede considerar como dependiente.

Por favor tener en cuenta que esta reivindicación no se incluye en esta oportunidad.

- Afirma el examinador que la expresión “*lista para uso*” no se considera una característica esencial de una composición o de un producto farmacéutico y debe retirarse de las reivindicaciones que la contienen.

Por favor tener en cuenta que las reivindicaciones que contenían la expresión objetada no se incluyen en esta oportunidad.

- El examinador ha objetado la reivindicación 24 por ser amplia, emplear términos funcionales, y no divulga una secuencia de actividades y las condiciones esenciales que permiten obtener las composiciones.

A este respecto se solicita tener en cuenta que dicha reivindicación contiene el soporte que se encuentra en la descripción, donde se especifica que “*inventivamente hay presencia entonces de una composición farmacéutica líquida, en particular como concentrado para producción posterior de una solución de infusión conteniendo alprostadilo como principio activo, disuelto en al menos un solvente no acuoso conteniendo al menos un ácido o una sustancia que actúa como ácido o como donante de protones como estabilizador para el principio activo*”. Se busca reivindicar el proceso de producir dicha composición, la cual se encuentra detallada en las reivindicaciones anteriores. Es por ello que se menciona “de conformidad con las reivindicaciones precedentes”. Es de resaltar que esta no es una falsa dependencia, sino una forma de hacer alusión a la composición que ya se describió.

Adicionalmente, se solicita tener en cuenta que los pasos de disolver y adicionar se comprenden por sí mismos, y son operaciones unitarias que no requieren se especifique una condición técnica específica para que se puede reproducir.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta 19 de diciembre de 2012. Se han citado los siguientes documentos.

D1 *Alprostadil injection*

D2 *The stability of prostaglandin E1 in dilute physiological solutions at 37 degrees C.*

4. Nivel Inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones de la presente solicitud en vista de D1 y D2.

A este respecto se llama la atención que en la presente solicitud, el solicitante ha demostrado que la adición de un componente ácido a un disolvente anhidro aumenta la vida útil de Alprostadil y reduce la concentración de subproductos.

En particular, se indica que se puede determinar una ligera disminución en Alprostadil después de que las composiciones según la invención, que contienen 20 µg/ml adicionales de ácido etanoico, se mantuvieron a 25°C durante 12 semanas.

La presente solicitud divulga además que el efecto estabilizante de una composición que contiene Alprostadil se puede mejorar aumentando la cantidad de ácido etanoico.

La influencia del tipo de ácido sobre la estabilización y la dependencia de la estabilización de Alprostadil sobre la concentración de ácido también se describen en la solicitud.

Por lo tanto, el problema que resuelve la presente invención es: *proporcionar una composición líquida adicional como un concentrado que contiene con una mayor estabilidad.*

De acuerdo con la presente solicitud, dicho problema anterior se resuelve mediante una composición de acuerdo con la reivindicación 1. Dicha composición consiste en alprostadil, un ácido con un valor de pKs de <4,85 y un disolvente anhidro seleccionado de propilenglicol, 1,3-butanodiol, etilo, acetato, etanol 96% Ph Eur (95,1% - 96,9% (V / V)) o etanol anhidro Ph Eur (mínimo 99,5% (V/V)) o etanol absoluto o mezclas de los mismos.

Aunque el documento D2 revela un aumento en la estabilidad de Alprostadilin en una solución salina con pH 4.5 o 4.7 en comparación con la solución acuosa tamponada con fosfato de pH 7.4 (ver D2, página 923 y D4, página 17, columna derecha), un experto en la técnica no puede encontrar nada en dichos documentos para indicar la solución reivindicada en la solicitud de patente. Las soluciones usadas en el documento D2 son soluciones acuosas, no concentrados.

Tal como se puede evidenciar, ninguno de los documentos citados en la técnica anterior sugiere la adición de un ácido, en particular un ácido con un valor de pKs de <4.85.

De otra parte, se indica en las reivindicaciones dependientes, que para cada valor de Ka existe una concentración óptima con el efecto técnico más ventajoso según se establece en las características de las reivindicaciones 10, 11 o 13. El Alprostadil en sí ya es un ácido, y una solución acuosa de Alprostadil tiene un valor de pH <7. Por lo tanto, una solución de Alprostadil proporciona automáticamente una solución ácida y medio ambiente. Al menos este sería el caso en un medio solvente acuoso que no es el caso aquí, ya que la reivindicación 1 define explícitamente el solvente como un solvente no acuoso, y en un solvente no acuoso, un valor de pH ni siquiera existe y no puede ser determinado. Sin embargo, incluso si este fuera el caso e incluso si fuera un solvente acuoso con propiedades ácidas, esto ciertamente no desencadenaría la persona capacitada para agregar una sustancia adicional a la formulación de Alprostadil, es decir, una sustancia ácida adicional con un mínimo específico fuerza. Es de resaltar que ninguno de los documentos del arte previo sugiere añadir

adicionalmente otra sustancia, concretamente un ácido específico a la solución de Alprostadil.

En vista de lo anterior, la presente invención no pudo haberse determinado a partir del estado de técnica. Adicionalmente, el mismo presente nivel inventivo cumpliendo con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

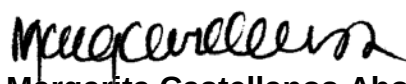
De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Consirando que para el presente caso, la publicación se realizó en 21 de marzo de 2017, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintiún (21) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/lt
P4429
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO