

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

Señor(a)
TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED
notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2015/058876				
Fecha de Presentación Internacional	17 de noviembre de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0006268	23 de junio de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0006268	23 de junio de 2017

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **10045**

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

	NC2017/0006268	4 de septiembre de 2017
	NC2017/0006268	22 de junio de 2018
Oposición:	NC2017/0013430	Procaps 27 de diciembre de 2017
Respuesta del solicitante:	NC2017/0013430	24 de abril de 2018
Prioridad:	País: IN, INDIA Número: 4102/MUM/2014 Fecha: 20 de diciembre de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

reivindicaciones 1 a 13 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. NC2017/0006268 del 22 de junio de 2018).

Título de la solicitud: “FORMULACIONES INYECTABLES DE PARACETAMOL” (Radicado N°. NC2017/0006268 del 23 de junio de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar inyecciones acuosas de paracetamol o sus sales farmacéuticamente aceptables que no son solamente estables y adecuadas para administración a través de ruta de infusión IM e IV,

sino también adecuadas para administración a través de rutas de inyección de bolo intravenoso lento que presenta efectos mínimos o no presenta efectos (Radicado N°. NC2017/0006268 del 23 de junio de 2017. Pág. 5, líneas 28 - 32).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona inyecciones de paracetamol acuosas, estable de alta concentración o sus sales farmacéuticamente aceptables y son adecuadas para administración a través de la ruta intravenosa lenta (Radicado N°. NC2017/0006268 del 23 de junio de 2017. Pág. 6, líneas 24 - 27).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/167; A61K9/00.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 no son concisas debido a que las expresiones “sales farmacéuticamente aceptables”, “alcohol de cadena inferior”, “derivados de dimetilacetamida”, “alcoholes polihídricos”, “modificadores de pH”, “agentes de quelación” y los términos “tensioactivos”, “ciclodextrinas”, “polietilenglicoles”, “antioxidantes” y “reguladores”, pueden comprender una gran cantidad de compuestos que cumplan con esta función y los cuales no se encuentran contenidos en la descripción. La solicitante tampoco indica el porcentaje de cada uno

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

de estos compuestos en la formulación. Una composición farmacéutica debe caracterizarse por sus componentes específicos tales como ingredientes activos y auxiliares de formulación, así como la proporción de estos ya que ellos son los que confieren el efecto técnico. En consecuencia, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de componentes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada los excipientes favoritos de la formulación corresponden a:

Excipientes	Soporte de los ejemplos presentados
Alcohol de cadena inferior	Alcohol etílico
Estabilizante u otro disolvente	Plasdone C17 Plasdone C30 N-metilpirrolidona
Solvente	Glicofurol Agua

Se aclara a la solicitante que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, sin embargo, lo que se observa como evidencia técnica es proporcionada por un grupo muy limitado de componentes evaluados con solo algunas modalidades de los excipientes propuestos. Por lo anterior, lo reivindicado corresponde a una extrapolación para un elevado número de componentes reclamados.

La reivindicación 1 no es clara debido a que hacen referencia a Transcutol, que es una marca registrada y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión.

Las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 no son concisas porque las expresiones “sus similares”, “tales como” y los términos “preferiblemente”, “≤”, “adicionalmente”,

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

“similares” no delimitan de manera adecuada el alcance de la materia que se desea proteger.

La reivindicación 4 no es clara debido a que siendo dependiente de la reivindicación 1 contiene información que no se encuentra contenida dentro de esta última al referirse a que el otro disolvente puede ser del grupo de los polietilenglicoles.

Las reivindicaciones 2, 11 y 13 no son claras porque se refieren a un rango de viscosidad de la formulación, no aparición de cristales en un período de tiempo al incorporarse un diluyente y estabilidad en un período de tiempo, los cuales son resultados a alcanzar y no definen la formulación, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto. Por tal motivo, no se tendrán en cuenta en este estudio.

La reivindicación 12 no es clara toda vez que no contiene características técnicas que definan la materia a solicitar. Una composición farmacéutica debe caracterizarse por sus componentes específicos tales como ingredientes activos y auxiliares de formulación, así como la proporción de estos ya que ellos son los que confieren el efecto técnico.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no es clara toda vez que incluye dentro de las formulaciones propuestas marcas registradas tales como Transcutol, Plasdone C17 y Plasdone C30 y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

6. Análisis de la(s) Oposición(es)

Argumentaciones de Procaps S.A.

Dice la opositora que esta solicitud pretende obtener patente para composiciones de paracetamol que ya se encuentran comprendidos en el estado de la técnica, argumentando su afirmación en el documento:

D1: CO20120222733: publicado el 2 de enero de 2013, describe composiciones farmacéuticas que comprenden altas concentraciones de paracetamol o sus sales y procesos para preparar el mismo; dicho documento establece que las concentraciones utilizadas son mayores a 150 mg/mL de paracetamol en un sistema de solventes que comprende glicofurol, etanol, agua o glicofurol, etanol, polietilenglicol, agua. La viscosidad de dichos inyectables es menor a 28 cps. Adicionalmente, esta anterioridad divulga que los inyectables se pueden administrar por ruta intramuscular, intravenosa o como infusión intravenosa después de diluirla en uno de los fluidos rutinariamente utilizados intravenosamente. D1 describe formulaciones inyectables de paracetamol de 250 mg/mL de paracetamol (Pág. 10, párrafo 2).

Respuestas de la Solicitante

Dice la solicitante que ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio con el fin de clarificar las características esenciales que hacen novedosa e inventiva la presente solicitud con respecto a D1; en la nueva reivindicación 1 se discriminan los porcentajes de glicofurol entre 0 – 40%, alcohol de cadena inferior 0 – 30%, estabilizante de compuesto grado polimérico 0 – 5%, otro disolvente 0 – 55%, Con la salvedad de que si el estabilizador es 0% p/v, el otro disolvente se selecciona de tensioactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, transcuto, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos.

Por otro lado, la solicitante expresa que el documento D1 no le resta novedad a la reivindicación 1 modificada toda vez que D1 divulga una inyección de paracetamol de alta concentración (166 mg/ml a 250 mg/ml) usando un sistema solvente que comprende glicofurol, etanol, agua y opcionalmente polietilenglicol (PEG). Por lo tanto, el glicofurol (rango más amplio 25 a 42%) y el etanol (intervalo más amplio 10 a 37%)

Página 6 de 20

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

se usan como ingredientes esenciales de la formulación. Por lo tanto, a diferencia de D1, el glicofurol y el etanol no son componentes esenciales de la presente invención. Además, las formulaciones cubiertas en las reivindicaciones modificadas usan un estabilizador u otro disolvente o una combinación de los mismos como ingrediente esencial de la formulación. Esto no ha sido revelado ni enseñado por D1.

Finalmente, dice la solicitante que la presente invención se basa en una composición inventiva de inyección de paracetamol que no solo permite solubilizar la concentración deseada de 250 mg/ml de fármaco sino que también supera sorprendentemente el inconveniente asociado con la formulación de D1, dado que la solicitante de la presente invención ha establecido claramente las características inventivas de la presente formulación en comparación con la formulación de D1 en la memoria descriptiva tal como fue presentada, encontrando que las formulaciones de D1 tienen las siguientes deficiencias que se resuelven con la presente invención:

1. Causa flebitis cuando se administra en forma no diluida (vea la página 4 líneas 2 a 6).
2. Precipitación del fármaco cuando las formulaciones se diluyen para alcanzar 1 g de fármaco en 20 ml de la formulación. (Vea la página 5 líneas 5 a 7).

Respuesta del Examinador Técnico

Respuesta a Procaps

Este Despacho considera que el documento CO20120222733 si menciona aspectos característicos de la presente solicitud, ya que divulga composiciones farmacéuticas inyectables de paracetamol en concentraciones de 250 mg/mL y que contienen excipientes tales como glicofurol, etanol y agua. Adicionalmente esta anterioridad divulga que la viscosidad de dichos inyectables es menor a 28 cps. Por otro lado, esta anterioridad divulga que los inyectables se pueden administrar por ruta intramuscular, intravenosa o como infusión intravenosa.

Respuesta al solicitante

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

En cuanto a los rangos de glicofurol, etanol y agua que se encuentran revelados en el documento CO20120222733, este despacho encuentra que son similares a los reclamados en la presente solicitud y que, en ambos casos, debido al enorme rango de proporciones se consideran ingredientes esenciales de la formulación. Por otro lado, frente a la afirmación de que las formulaciones de la anterioridad son desventajosas porque causan flebitis, este despacho aclara que los estudios realizados por la solicitante falla en especificar cual de todas las formulaciones de dicha anterioridad utilizaron, de tal manera que, asumiendo que se utilizaran las formulaciones de 250 mg/mL de paracetamol, las concentraciones utilizadas en los estudios con las formulaciones de la anterioridad (62,5 – 187,5 - 312 mg/Kg) serían mucho mayores que las utilizadas con las formulaciones de la presente solicitud (15 – 25 - 35 mg/Kg), por lo cual no son comparables y no es posible establecer si las concentraciones de 62,5 – 187,5 - 312 mg/Kg aplicadas en las formulaciones de la presente solicitud podrían producir igualmente flebitis. Por otro lado, la anterioridad especifica que sus formulaciones son adecuadas para administración por vía intramuscular, ruta intravenosa o como infusión intravenosa después de diluir en uno de los fluidos intravenosos rutinariamente utilizados (Pág. 10, líneas 15 – 18; Pág. 13, líneas 14 - 22).

Adicionalmente, las modificaciones propuestas por la solicitante en el nuevo capítulo reivindicatorio, tal y como se encuentran escritas revelan que tanto el glicofurol, el alcohol de cadena inferior, el estabilizante o el otro disolvente no son necesarios en la formulación, de tal manera que la composición solicitada básicamente comprende paracetamol y agua. Igualmente, ante la afirmación hecha por la solicitante acerca de que las formulaciones cubiertas en las reivindicaciones modificadas, usan un estabilizador u otro disolvente o una combinación de los mismos como ingrediente esencial de la formulación y que esto no ha sido revelado ni enseñado por D1, este despacho aclara que tal como están escritas las actuales reivindicaciones indican que dicho estabilizador u otro disolvente no son necesarios en la formulación toda vez que pueden encontrarse en una proporción del 0%

Por otro lado, la solicitante enuncia que los componentes individuales utilizados en D1 así como en la presente solicitud son excipientes conocidos en el campo farmacéutico y la presente invención no se relaciona en el uso de ningún ingrediente específico o su proporción per se ante lo cual este despacho aclara que no es correcto toda vez

Página 8 de 20

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

que una composición farmacéutica debe caracterizarse por sus componentes específicos tales como ingredientes activos y auxiliares de formulación, así como la proporción de estos ya que ellos son los que confieren el efecto técnico.

Finalmente, dice la solicitante que las formulaciones de D1 tienen como deficiencia que en estas, se precipita el fármaco cuando las formulaciones se diluyen para alcanzar 1 g de fármaco en 20 mL de la formulación, ante lo cual este Despacho aclara que la solubilidad de una composición en otros solventes se considera un resultado a alcanzar y adicionalmente, no hay evidencia que permita establecer que las formulaciones del documento D1 se precipiten a concentraciones de 1 g en 20 mL de formulación, sin embargo, esta anterioridad revela que sus formulaciones son estables al diluirse en otros disolventes por periodos de tiempo superiores a 6 horas (Pág.).

En cuanto a la oposición presentada este Despacho considera que la misma sí afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por las razones anteriormente expuestas.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: diciembre 20 de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2012/001494	"PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING PARACETAMOL AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME"	05/Enero/2012
D2	WO2009/047634	"AQUEOUS FORMULATIONS OF ACETAMINOPHEN FOR INJECTION"	16/Abril/2009
D3	US6028222	"STABLE LIQUID PARACETAMOL COMPOSITIONS, AND METHOD FOR PREPARING SAME"	22/Febrero/2000

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

D4	WO2012/120337	"AQUEOUS PARACETAMOL COMPOSITIONS AND METHOD OF PREPARATION "	13/Septiembre/2012
----	---------------	---	--------------------

El documento D1¹ divulga composiciones farmacéuticas que comprenden altas concentraciones de paracetamol o sus sales y procesos para preparar el mismo; dicho documento establece que las concentraciones utilizadas son mayores a 150 mg/mL de paracetamol en un sistema de solventes que comprende glicofurol, etanol, agua o glicofurol, etanol, polietilenglicol, agua (Pág. 16, ejemplo 1; Pág. 19, ejemplo 7). La viscosidad de dichos inyectables es menor a 28 cps (Pág. 7, líneas 1 – 4, 12 - 15). Adicionalmente, esta anterioridad divulga que los inyectables se pueden administrar por ruta intramuscular, intravenosa o como infusión intravenosa después de diluirla en uno de los fluidos rutinariamente utilizados intravenosamente (Pág. 9, líneas 1 - 11). Finalmente, D1 describe formulaciones inyectables de paracetamol de 250 mg/mL de paracetamol (Pág. 10, párrafo 2).

El documento D2² divulga formulaciones acuosas de acetaminofén inyectable y procesos para su preparación (Pág. 1, párrafo [0002]), igualmente divulga el uso de estabilizantes tales como la povidona en sus composiciones (Pág. 2, párrafo [0012]).

El documento D3³ divulga composiciones líquidas que contienen paracetamol cuya administración es para uso parenteral (Col. 3, líneas 45 - 46); adicionalmente, esta anterioridad divulga que las concentraciones de paracetamol en la formulación están entre 100 – 250 mg/mL (Col. 3, líneas 54 - 56); finalmente, D3 divulga el uso de

1

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2012001494A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20120105&DB=&locale=en_EP#

2

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009047634A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20090416&DB=&locale=en_EP#

3

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6028222A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20000222&DB=&locale=en_EP#

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

solventes tales como polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, agua y etanol (Col. 4, líneas 49 – 67; Col. 5, líneas 40 - 56).

El documento D⁴ divulga formulaciones farmacéuticas de paracetamol adecuadas para administración parenteral (Pág. 1, líneas 2 - 5), esta anterioridad divulga el uso de excipientes tales como glycofurol y dimetilacetamida (DMAC) para conseguir composiciones parenterales estables (Pág. 9, ejemplo 2; Pág. 10, ejemplos 8, 8.1 y 8.2).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una formulación de paracetamol inyectable que comprende: ...”* (Radicado N°. NC2017/0006268 del 22 de junio de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Una formulación de paracetamol inyectable que comprende: 250 mg/ml de paracetamol o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en un sistema disolvente que comprende	Formulación de paracetamol inyectable que comprende: 250 mg/mL de paracetamol (Pág. 16, ejemplo 1) Sales farmacéuticamente aceptables (Reiv. 8)	Formulación de paracetamol inyectable que comprende: 1000 mg de paracetamol (Pág. 5, Tabla 1)

4

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2012120337A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20120913&DB=&locale=en_EP#

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

(a) 0 – 40% p/v de glicofurool	25 – 40% Glicofurool (Reiv. 7)	No se menciona
(b) 0 – 30% p/v de un alcohol de cadena inferior, seleccionado del grupo que comprende alcohol etílico, alcohol isopropílico y sus similares, o mezclas de los mismos.	23 – 35% Etanol (Reiv. 7)	No se menciona
(c) agua, y	Agua (Reiv. 7)	Agua (Pág. 5, Tabla 1)
(d) 0 – 5% p/v de un estabilizante seleccionado de compuestos grado polimérico ó 0 – 55% p/v de otro disolvente, o una combinación de los mismos; en donde, si el estabilizante es 0% p/v, el otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, Transcutol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos.	3 – 19% Polietilenglicol (Reiv. 8)	0.1% Povidona (Pág. 5, Tabla 1) 0 – 0,3% povidona (Reiv. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden altas concentraciones de paracetamol o sus sales y procesos para preparar el mismo; dicho documento establece que las concentraciones utilizadas son mayores a 150 mg/mL de paracetamol en un sistema de solventes que comprende glicofurool, etanol, agua o glicofurool, etanol, polietilenglicol, agua (Pág. 16, ejemplo 1; Pág. 19, ejemplo 7). La viscosidad de dichos inyectables es menor a 28 cps (Pág. 7, líneas 1 – 4, 12 - 15). Adicionalmente, esta anterioridad divulga que los inyectables se pueden administrar por ruta intramuscular, intravenosa o como infusión intravenosa después de diluirla en uno de los fluidos rutinariamente utilizados intravenosamente (Pág. 9, líneas 1 - 11). Finalmente, D1 describe formulaciones inyectables de paracetamol de 250 mg/mL de paracetamol (Pág. 10, párrafo 2).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **10045**

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación divulgada en D1 consiste en que la presente solicitud contiene un estabilizante seleccionado de compuestos grado polimérico en proporción 0 – 5%.

El efecto que logra el incluir esta característica es el de obtener formulaciones parenterales de paracetamol de alta concentración.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la formulación conocida en D1 para obtener composiciones parenterales de paracetamol de alta concentración alternativos?

Sin embargo, la utilización de estabilizantes seleccionados de compuesto grado polimérico en formulaciones farmacéuticas, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a formulaciones acuosas de acetaminofén inyectable y procesos para su preparación (Pág. 1, párrafo [0002]).

En la descripción pueden observarse los ensayos realizados tales como el estudio de toxicidad subaguda de inyección de paracetamol no diluido (1000 mg/4 mL) realizado en ratas y ratones y el estudio de toxicidad de dosis repetida de inyección de paracetamol (1000 mg/4 mL) en conejos cuyos resultados indican que no hay toxicidad en ratas, ratones y conejos al aplicar la formulación sin diluir y diluida. La solicitante utiliza como parámetro de comparación las formulaciones de la solicitud WO2012001494 (documento D1 del presente estudio) y reporta que estas formulaciones son desventajosas frente a las de la presente solicitud porque causan flebitis, sin embargo, la solicitante falla en especificar cuál de todas las formulaciones de dicha anterioridad utilizaron, de tal manera que, asumiendo que se utilizaran las formulaciones de 250 mg/mL de paracetamol, las concentraciones utilizadas en los estudios con las formulaciones de la anterioridad (62,5 – 187,5 - 312 mg/Kg) serían mucho mayores que las utilizadas con las formulaciones de la presente solicitud (15 – 25 - 35 mg/Kg), por lo cual no son comparables y no es posible establecer si las concentraciones de 62,5 – 187,5 - 312 mg/Kg aplicadas en las formulaciones de la presente solicitud podrían producir igualmente flebitis.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría los estabilizantes seleccionados de compuesto grado polimérico del documento D2 en

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

las formulaciones divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 3 es afectada por los documentos D1 y D2 los cuales enseñan el uso de agua como parte del sistema de solventes de la formulación (D1. Pág. 16, ejemplo 1) (D2. Pág. 5, tabla 1).

La reivindicación 6 es afectada por el documento D1 el cual divulga que la cantidad de agua en las formulaciones puede ser menor a 50% (Pág. 16, ejemplo 1).

La reivindicación 7 es afectada por los documentos D1 y D2 que enseñan ingredientes auxiliares adicionales tales como antioxidantes (D1. Pág. 10, líneas 16 - 21), agentes quelantes (D1. Pág. 10, líneas 22 - 24; Pág. 11, línea 1), modificadores de pH y reguladores (D1. Pág. 13, línea 18) (D2. Pág. 3, párrafo [0013]). De igual forma, la solicitud carece de información que permita establecer la ventaja o efecto técnico relacionado con los excipientes adicionales.

La reivindicación 8 es afectada por el documento D1 toda vez que divulga que el agente antioxidante se puede seleccionar de monotioglicerol y metabisulfito de sodio o similares tales como ácido ascórbico, ascorbato de sodio ácido eritorbico, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, cisteína, N-acetilcisteína, metionina sulfito de sodio, citrato de sodio (Pág. 10, líneas 16 - 21). Por otro lado, la solicitud carece de información que permita establecer la ventaja o efecto técnico relacionado con los antioxidantes incorporados.

La reivindicación 9 es afectada por los documentos D1 y D2 los cuales enseñan que la formulación puede contener modificadores de pH pueden comprender NaOH (D1. Pág. 16, ejemplo 1) (D2. Pág. 3, párrafo [0013]) o ácido clorhídrico (D2. Pág. 3, párrafo [0013]). De igual forma, la solicitud carece de información que permita establecer la ventaja o efecto técnico relacionado con los modificadores de pH adicionados.

La reivindicación 10 es afectada por los documentos D1 y D2 porque estos revelan el uso de fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico o similares como reguladores de la formulación (D1. Pág. 16. Ejemplo 2) (D2. Pág. 3, párrafo [0013]). Por otro lado, la solicitud carece de información que permita establecer la ventaja o efecto técnico relacionado con los reguladores incorporados.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

La reivindicación 4 consiste en: “*La formulación inyectable de las reivindicaciones 1 – 3, en el que el otro disolvente ...*” (Radicado N°. NC2017/0006268 del 22 de junio de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-3, en el que el otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, transcitol, N-metilpirrolidona o alcoholes polihídricos tal como propilenglicol, glicerina , sorbitol y polietilenglicoles o mezclas de los mismos.	La formulación de paracetamol inyectable que comprende: 3 – 19% Polietilenglicol (Reiv. 8)	Formulación de paracetamol inyectable que comprende: 10 – 60% Polietilenglicol 20 – 50% Propilenglicol 0 – 15% Tetraglicol 0,5 – 5% Glicerol (Col. 4, líneas 49 – 67)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden altas concentraciones de paracetamol o sus sales y procesos para preparar el mismo; dicho documento establece que las concentraciones utilizadas son mayores a 150 mg/mL de paracetamol en un sistema de solventes que comprende glicofurol, etanol, agua o glicofurol, etanol, polietilenglicol, agua (Pág. 16, ejemplo 1; Pág. 19, ejemplo 7). La viscosidad de dichos inyectables es menor a 28 cps (Pág. 7, líneas 1 – 4, 12 - 15). Adicionalmente, esta anterioridad divulga que los inyectables se pueden administrar por ruta intramuscular, intravenosa o como infusión intravenosa después de diluirla en uno de los fluidos rutinariamente utilizados intravenosamente (Pág. 9, líneas 1 - 11). Finalmente, D1 describe formulaciones inyectables de paracetamol de 250 mg/mL de paracetamol (Pág. 10, párrafo 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y la formulación divulgada en D1 consiste en que la presente solicitud involucra un listado más amplio de posibles agentes disolventes.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

El efecto que logra el incluir estos agentes disolventes consiste en obtener una formulación parenteral de paracetamol de alta concentración.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la composición conocida en D1 para obtener una formulación parenteral de paracetamol de alta concentración alternativa?

Sin embargo, la utilización de disolventes tales como polietilenglicol, propilenglicol, tetraglicol o glicerol en formas farmacéuticas inyectables, ya está divulgada en el documento D3 (Col. 4, líneas 49 – 67; Col. 5, líneas 40 - 56) que se refiere a composiciones líquidas que contienen paracetamol cuya administración es para uso parenteral (Col. 3, líneas 45 - 46); adicionalmente, esta anterioridad divulga que las concentraciones de paracetamol en la formulación están entre 100 – 250 mg/mL (Col. 3, líneas 54 - 56); finalmente, D3 divulga el uso de solventes tales como polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, agua y etanol.

Por otro lado, la solicitud carece de información que permita establecer la ventaja o efecto técnico relacionado con el uso de disolventes tales como tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida (DMAC), transcitol, o alcoholes polihídricos tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles o mezclas de los mismos.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría los otros disolventes tales como polietilenglicol, propilenglicol, tetraglicol o glicerol del documento D3 en las formulaciones divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 4 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 5 consiste en: *“La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-4, en el que el otro disolvente se selecciona ...”* (Radicado N°. NC2017/0006268 del 22 de junio de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

Características esenciales	D1	D4
La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-4, en el que el otro disolvente se selecciona más preferiblemente de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida , transcitol, N-metilpirrolidona.	La formulación de paracetamol inyectable que comprende: 3 – 19% Polietilenglicol (Reiv. 8)	La formulación de paracetamol inyectable que comprende: 15% Dimetilacetamida (Pág. 10, ejemplos 8, 8.1 y 8.2)

El documento D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden altas concentraciones de paracetamol o sus sales y procesos para preparar el mismo; dicho documento establece que las concentraciones utilizadas son mayores a 150 mg/mL de paracetamol en un sistema de solventes que comprende glicofurol, etanol, agua o glicofurol, etanol, polietilenglicol, agua (Pág. 16, ejemplo 1; Pág. 19, ejemplo 7). La viscosidad de dichos inyectables es menor a 28 cps (Pág. 7, líneas 1 – 4, 12 - 15). Adicionalmente, esta anterioridad divulga que los inyectables se pueden administrar por ruta intramuscular, intravenosa o como infusión intravenosa después de diluirla en uno de los fluidos rutinariamente utilizados intravenosamente (Pág. 9, líneas 1 - 11). Finalmente, D1 describe formulaciones inyectables de paracetamol de 250 mg/mL de paracetamol (Pág. 10, párrafo 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 5 y la formulación divulgada en D1 consiste en que la presente solicitud involucra un listado más amplio de posibles agentes disolventes.

El efecto que logra el incluir estos agentes disolventes consiste en obtener una formulación parenteral de paracetamol de alta concentración.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la composición conocida en D1 para obtener una formulación parenteral de paracetamol de alta concentración alternativa?

Sin embargo, la utilización de otros disolventes tales como dimetilacetamida (DMAD) en formas farmacéuticas inyectables, ya está divulgada en el documento D4 que se refiere formulaciones farmacéuticas de paracetamol adecuadas para administración parenteral (Pág. 1, líneas 2 - 5), esta anterioridad divulga el uso de excipientes tales

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

como glycofurol y dimetilacetamida (DMAC) para conseguir composiciones parenterales estables (Pág. 9, ejemplo 2; Pág. 10, ejemplos 8, 8.1 y 8.2).

Por otra parte, la solicitud carece de información que permita establecer la ventaja o efecto técnico relacionado con el uso de disolventes tales como tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida (DMAC) o transcutol.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría los otros disolventes tales como dimetilacetamida (DMAC) documento D4 en las formulaciones divulgadas en documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 5 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 3 – 10 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 y 3 – 10 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Las reivindicaciones 1 y 3 - 10 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 8 de este Oficio.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012/001494	1, 3 - 10	Nivel Inventivo
D2	WO2009/047634	1, 3, 7, 9 y 10	Nivel Inventivo
D3	US6028222	4	Nivel Inventivo
D4	WO2012/120337	5	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10045

Ref. Expediente N° NC2017/0006268

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Revisado: LEONARDO FERNANDEZ RODRIGUEZ

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ