

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2962 de 23 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000525

Señor(a)
GEBRO HOLDING GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIÓN LÍQUIDA DE ALPROSDATIL QUE CONTIENE AL MENOS UN ÁCIDO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/AT2016/060020

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 25 de julio de 2016.

PRIORIDAD: AT A50666/2015 del 27 de julio de 2015

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones del capítulo reivindicatorio radicadas el 22 de marzo de 2019, bajo el número NC2019/0002637, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20 del radicado N° NC2019/0002637 del 22 de marzo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una composición líquida de alprostadil que, reduzca la carga fisiológica durante la administración, pueda producirse de forma sencilla y rentable y sobre todo pueda envasarse más fácilmente en las ampollas, pero que además sea de administración sencilla, que sea fácil de analizar y que presente al mismo tiempo una estabilidad mejorada y una caducidad más larga y contenga una concentración más baja de productos de descomposición, y requiera una pauta de refrigeración menos estricta.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una solución para infusión, que contiene alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y agua, caracterizada porque 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)), etanol anhidro PhEur (mín. 99,5% (v/v)), etanol absoluto o mezclas de los mismos, porque la proporción de agua total en la mezcla de disolventes se encuentra en el intervalo del 8 al 85 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de mezcla de disolventes, y porque contiene uno o más de un ácido o una sustancia que actúa de ácido o de donante de protones como estabilizador para el principio activo, en el que el ácido presenta un valor de pK_{s1} < 4,85, en donde el ácido es un ácido que se selecciona del grupo de ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, acetilcisteína, ácido cítrico o ácido clorhídrico.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2962 de 23 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000525

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0000525 del 22 de marzo de 2019 solicitó la modificación del título a “COMPOSICIÓN LÍQUIDA DE ALPROSDATIL QUE CONTIENE AL MENOS UN ÁCIDO”, la cual no se acepta porque es demasiado general y tiene un error tipográfico en “Alprosdatil” que es Alprostadil. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN PARENTERAL HIDROALCOHÓLICA ÁCIDA DE ALPROSTADIL”

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 1, 2 y 3 no son claras, ya que la concentración de agua está referida a la cantidad total de mezcla de disolventes. Debido a que la cantidad de disolventes no está especificada en las reivindicaciones no es posible determinar la cantidad de agua en la composición. Se sugiere caracterizar la composición por sus ingredientes y sus proporciones.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras, ya que el término “al menos” no es limitativo, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 2 no es concisa, ya que siendo dependiente de la reivindicación 1 es más general que esta. Se aclara que las reivindicaciones dependientes contienen todas las características de la reivindicación de la cual dependen y además adicionan una o más características que limitan el objeto a proteger.

La reivindicación 7 no es concisa, ya que reclama como un tipo de ácido un ácido hidroxicarboxílico polivalente. Se aclara que siendo dependiente de la reivindicación 1 no puede reclamar materia más general que la reclamada en la reivindicación independiente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de julio de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	Younger, <i>Prostaglandins</i>	“The stability of prostaglandin E1 in dilute physiological solutions at 37 degrees C”	Mayo de 1986

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2962 de 23 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000525

D3	Lee, <i>International journal of pharmaceuticals</i>	“An intravenous formulation decision tree for discovery compound formulation development”	Marzo de 2003
----	--	---	---------------

El documento D2¹ divulga una composición farmacéutica líquida estable para infusión que comprende prostaglandina E1, en una solución acida de etanol y agua (Resumen; Pág. 924, Métodos).

El documento D3² divulga que el 85% de las composiciones intravenosas desarrolladas se formulan ajustando el pH con un ácido y adicionando un cosolvente (Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una solución para infusión, que contiene alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y agua, caracterizada por 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)), etanol anhidro PhEur (mín. 99,5% (v/v)), etanol absoluto o mezclas de los mismos, porque la proporción de agua total en la mezcla de disolventes se encuentra en el intervalo del 8 al 85 % en peso de H2O, referido a la cantidad total de mezcla de disolventes, y porque contiene uno o más de un ácido o una sustancia que actúa de ácido o de donante de protones como estabilizador para el principio activo, en el que el ácido presenta un valor de $pK_s1 < 4,85$, en donde el ácido es un ácido que se selecciona del grupo de ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, acetilcisteína, ácido cítrico o ácido clorhídrico*” (Radicado N° NC2019/0002637 del 22 de marzo de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una solución para infusión, que contiene	Composición farmacéutica líquida para infusión, que comprende (Resumen; Introducción)	Composición farmacéutica líquida intravenosa, que comprende (Título; Resumen)
Alprostadil (prostaglandina E1),	Prostaglandina E1 (Pág. 924, Métodos)	No revela
Disolvente orgánico seleccionado del grupo de propilenglicol, 1,3-butanodiol, acetato de etilo, etanol al 96 % (95,1-96,9 % (v/v)), etanol anhidro (mín. 99,5% (v/v)), etanol absoluto o mezclas de los mismos,	Etanol (Pág. 924, Métodos)	Etanol (Pág. 113, Tabla 3)
Agua	Agua (Pág. 924, Métodos)	Agua (Pág. 113, Tabla 3)
Uno o más ácidos, seleccionados del grupo de ácido málico, ácido acético, ácido	Solución ácida (Resumen; Pág. 924, Métodos)	Ácidos como málico, acético, tartárico o láctico (Pág. 113, Tabla 2)

¹Younger, E. W., & Szabo, R. M. (1986). The stability of prostaglandin E1 in dilute physiological solutions at 37 degrees C. *Prostaglandins*, 31(5), 923-927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3726155>

²Lee, Y. C., Zocharski, P. D., & Samas, B. (2003). An intravenous formulation decision tree for discovery compound formulation development. *International journal of pharmaceuticals*, 253(1-2), 111-119. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517302007044>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2962 de 23 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000525

tartárico, ácido láctico, acetilcisteína, ácido cítrico o ácido clorhídrico.		
--	--	--

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica líquida estable para infusión que comprende prostaglandina E1, en una solución acida de etanol y agua (Resumen; Pág. 924, Métodos).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D2 consiste en que definen el ácido entre el grupo de ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, acetilcisteína, ácido cítrico o ácido clorhídrico.

No se evidencia un efecto al definir que el ácido se selecciona del grupo de ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, acetilcisteína, ácido cítrico o ácido clorhídrico, pues la solicitud indica que las formulaciones con ácido clorhídrico no fueron estables (Pág. 40, línea 8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición farmacéutica líquida para infusión de prostaglandina E1 que defina que contiene un ácido del grupo de ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, acetilcisteína, ácido cítrico o ácido clorhídrico?

Sin embargo, el incluir ácidos como málico, acético, tartárico o láctico en una composición intravenosa, ya está divulgado en el documento D3 que revela que el 85% de las composiciones intravenosas desarrolladas se formulan ajustando el pH con un ácido y adicionando un cosolvente (Resumen).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir ácidos como málico, acético, tartárico o láctico revelados en la composición del documento D3 en la composición del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 revela que la composición está libre de otros constituyentes, excipientes o aditivos, libre de sales, aditivos de isotonización o ciclodextrinas (Pág. 118, Conclusión) y que la concentración del ácido se puede ajustar de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch (Pág. 114, Ajuste de pH y combinación cosolvente).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Younger, <i>Prostaglandins</i>	1 a 20	Nivel Inventivo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2962 de 23 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000525

D3	Lee, <i>International journal of pharmaceuticals</i>	1 a 20	Nivel inventivo
----	--	--------	-----------------

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante dice que la composición del documento D1 no contiene alcoholes C1-C4, ya que este se encuentra contenido en un segundo recipiente y no se encuentra combinado con la prostaglandina.

Esta Oficina advierte que no obstante el D1 no se utiliza para realizar el presente análisis de patentabilidad, este documento sí revela una composición donde se mezcla la prostaglandina con etanol (Col. 9, Ej. 2), por lo tanto se revela esta característica de la invención en una misma composición.

El solicitante dice que para el estudio de novedad solo pueden tenerse en cuenta las enseñanzas explícitas del estado del arte, no las enseñanzas implícitas, y el documento D1 no enseña de manera explícita la presencia de un ácido en la composición que comprende la prostaglandina.

Esta Oficina aclara que el contenido técnico de un documento del estado de la técnica no es solamente el divulgado expresamente en dicho documento, sino también el contenido técnico que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda derivar directamente de la divulgación de un documento considerado como estado de la técnica pertinente, como lo fue D1.

El solicitante argumenta que las formulaciones de D1 son para uso tópico en tanto que las de la solicitud son para administración parenteral.

Esta Oficina aclara, que en el examen de novedad, los documentos del estado de la técnica pueden ser de campos de la tecnología no relacionados con la solicitud.

El solicitante dice que para aclarar la naturaleza del ácido que se emplea en la formulación se elimina la referencia al ácido fosfórico.

Esta Oficina aclara que en el nuevo examen al capítulo reivindicatorio modificado no se afecta la novedad, pero si el nivel inventivo realizado con los nuevos documentos D2 y D3 ahora trasladados, como se puede ver en la sección 5.1 de este documento.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

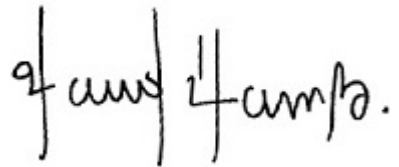


REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2962 de 23 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000525

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2962 de 23 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000525

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000525		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/AT2016/060020		25 de julio de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
27 de julio de 2015				X					
Solicitante									
GEBRO HOLDING GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25	-		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 20
Palabras clave utilizadas	Aprostadil, PFE1, pH intravenous formulation
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61K 47/10, A61K 47/12, A61K 9/08, A61K 31/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
EPO	EP0407148	9/01/1991	-	-	A
	WO9511683	4/05/1995	-	-	A
	CN102048687	11/05/2011	-	-	A
GoogleAcad	Younger ¹	1986	-	Pág. 924, Métodos	Y
	Lee ²	2003	-	Tablas 2 y 3-	Y
Patbase	US7560489	11/10/2006	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.

1. Younger, E. W., & Szabo, R. M. (1986). The stability of prostaglandin E1 in dilute physiological solutions at 37 degrees C. *Prostaglandins*, 31(5), 923-927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3726155>

2. Lee, Y. C., Zocharski, P. D., & Samas, B. (2003). An intravenous formulation decision tree for discovery compound formulation development. *International journal of pharmaceuticals*, 253(1-2), 111-119. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517302007044>

⁽²⁾ Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2962 de 23 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000525

Fecha del reporte de búsqueda: 11 de abril de 2019
Examinador: EDWARD BAUDILIO SUESCA QUINTERO