

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. **10506** notificado el **29 de agosto de 2018**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Objeto de la invención

Indica el examinador en el punto 23 del oficio 10506 lo siguiente:

*“Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica líquida como concentrado para la producción de una solución de infusión, consistiendo de alprostadilo como principio activo disuelto (...) y de un ácido, respectivamente una sustancia que actúa como ácido respectivamente como donante de protones para estabilizar el principio activo, el **ácido teniendo un valor pKs1 de 0 a 4,85.**”*

Es de resaltar que en la solicitud original, el término era "valor pks1 de <4,85". También la descripción de la presente solicitud contiene <4.85.

Por lo tanto, la expresión correcta es <4.85, ya que también existen valores pks negativos.

2. Modificación al pliego reivindicatorio

2.1. La reivindicación 1 no indica la cantidad o la concentración de alprostadilo de la composición, lo cual se considera una característica técnica esencial. Adicional, el examinador recomienda revisar la redacción de la reivindicación 1 ya que

presenta inconsistencias que no dan claridad, como por ejemplo “donante de protones para estabilizador el principio activo”.

A fin de superar las objeciones de la reivindicación 1, se ha incluido en esta la o la concentración de alprostadilo de la composición, tal como se indicaba en la antigua reivindicación 20: “el alprostadilo contenido en una concentración de 1 a 1000 µg/ml”

De otra parte se ha corregido la redacción de la frase “como ácido o como donante de protones como estabilizador para el principio activo”.

2.2. 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.

Se solita tener en cuenta que el valor pKa no es ni "una característica técnica esencial del producto" ni "un resultado que debe lograrse", sino una constante del material, adecuada para distinguir entre los ácidos que son adecuados en el sentido de la invención (<4.85) y los ácidos que son no adecuado (= /> 4.85). Por lo tanto, en la primera oración, la expresión "deseado" también es incorrecta, correcta sería "adecuada".

Por ejemplo, la literatura¹ muestra la siguiente tabla de valores pKa:

Acid	HA	A ⁻	Ka	pKa	Acid Strength	Conjugate Base Strength
Hydroiodic	HI	I ⁻	Strong acids completely dissociate in aq solution (Ka > 1, pKa < 1). Conjugate bases of strong acids are ineffective bases.			
Hydrobromic	HBr	Br ⁻				
Perchloric	HClO ₄	ClO ₄ ⁻				
Hydrochloric	HCl	Cl ⁻				
Chloric	HClO ₃	ClO ₃ ⁻				
Sulfuric (1)	H ₂ SO ₄	HSO ₄ ⁻				
Nitric	HNO ₃	NO ₃ ⁻				
Hydronium ion	H ₃ O ⁺	H ₂ O	1	0.0	↑	
Iodic	HIO ₃	IO ₃ ⁻	1.6 x 10 ⁻¹	0.80		
Oxalic (1)	H ₂ C ₂ O ₄	HC ₂ O ₄ ⁻	5.9 x 10 ⁻²	1.23		
Sulfurous (1)	H ₂ SO ₃	HSO ₃ ⁻	1.54 x 10 ⁻²	1.81		
Sulfuric (2)	HSO ₄ ⁻	SO ₄ ²⁻	1.2 x 10 ⁻²	1.92		
Chlorous	HClO ₂	ClO ₂ ⁻	1.1 x 10 ⁻²	1.96		
Phosphoric (1)	H ₃ PO ₄	H ₂ PO ₄ ⁻	7.52 x 10 ⁻³	2.12		
Arsenic (1)	H ₃ AsO ₄	H ₂ AsO ₄ ⁻	5.0 x 10 ⁻³	2.30		
Chloroacetic	CH ₂ ClCOOH	CH ₂ ClCOO ⁻	1.4 x 10 ⁻³	2.85		
Citric (1)	H ₃ C ₆ H ₅ O ₇	H ₂ C ₆ H ₅ O ₇ ⁻	8.4 x 10 ⁻⁴	3.08		
Hydrofluoric	HF	F ⁻	7.2 x 10 ⁻⁴	3.14		
Nitrous	HNO ₂	NO ₂ ⁻	4.0 x 10 ⁻⁴	3.39		
Formic	HCOOH	HCOO ⁻	1.77 x 10 ⁻⁴	3.75		
Lactic	HCH ₂ H ₂ O ₃	CH ₂ H ₂ O ₃ ⁻	1.38 x 10 ⁻⁴	3.86		
Ascorbic (1)	H ₂ C ₆ H ₆ O ₆	HC ₆ H ₆ O ₆ ⁻	7.9 x 10 ⁻⁵	4.10		
Benzoic	C ₆ H ₅ COOH	C ₆ H ₅ COO ⁻	6.46 x 10 ⁻⁵	4.19		
Oxalic (2)	HC ₂ O ₄ ⁻	C ₂ O ₄ ²⁻	6.4 x 10 ⁻⁵	4.19		
Hydrazoic	HN ₃	N ₃ ⁻	1.9 x 10 ⁻⁵	4.72		
Citric (2)	H ₂ C ₆ H ₅ O ₇ ⁻	HC ₆ H ₅ O ₇ ²⁻	1.8 x 10 ⁻⁵	4.74		
Acetic	CH ₃ COOH	CH ₃ COO ⁻	1.76 x 10 ⁻⁵	4.75		
Propionic	CH ₃ CH ₂ COOH	CH ₃ CH ₂ COO ⁻	1.34 x 10 ⁻⁵	4.87		

De acuerdo con esta tabla, el ácido acético (marcado con amarillo) y todos los ácidos más fuertes serían adecuados, el ácido más débil no sería adecuado.

¹file:///G:/USER/DEPARTAMENTO%20DE%20%20PATENTES/PATENTES/44/P4429/DOCUMENTOS/Table%20of%20Acids%20w%20Kas%20and%20pKas.pdf

El valor pKa es una constante de material de cada ácido, independiente de la concentración de dicho ácido en agua. El valor que depende de la concentración es el valor de pH.

El valor de PKS de un ácido, 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/Ka 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 Ka <4,85.

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

3. Determinación del Estado de la Técnica

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

D1 Documento CN103110579: Alprostadil injection. 23/05/2013

4. Nivel Inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones de la presente solicitud en vista de D1, argumentando que no se evidencia un efecto técnico asociado al hecho a la selección propuesta de la composición específica.

En primer lugar, se considera que el arte previo a ser citado sería la solución de Alprostadil en etanol puro sin un ácido. No obstante, el documento D1 es una correcta aproximación como arte previo.

A este respecto se llama la atención que en la presente solicitud, **se 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.**

La diferencia entre D1 y la presente invención es que la formulación propuesta es una verdadera solución de alprostadil y un ácido en el disolvente orgánico. El documento **D1** es una emulsión de una fase oleosa y una fase orgánica, estabilizada con lecitina (fosfatidasa). Por lo tanto, con la presente invención se tiene una solución que consiste en Alprostadil, ácido y solvente orgánico (nada más). El documento **D1** describe un producto que comprende Alprostadil, un ácido orgánico, una fase oleosa, surfactantes y un ácido opcional como regulador de pH.

La presente invención afirma obligatoriamente **la adición de un ácido como sustancia separada y también independientemente de su efecto de pH y especialmente la adición de un ácido muy especial con un valor de pKa <4,85.**

El documento **D1** reclama solo un regulador de pH y proporciona ejemplos para dicha sustancia reguladora de pH. Esta lista de ejemplos no solo contiene ácidos, sino también bases, como hidróxido de sodio o etanolamina. El documento D1 se define como un rango de pH deseado entre 4 y 8.

Por lo tanto, la enseñanza de D1 no es agregar un ácido (más fuerte que pKa <4.85), sino agregar un ácido o una base para alcanzar un nivel de pH de 4 - 8.

El Alprostadil en sí mismo es un ácido con un valor pKa de 4,85 que crea en una solución acuosa de la concentración reivindicada un pH de aproximadamente 4,5. **Es de recordar que el objeto de la presente invención es emplear un ácido que sea más fuerte que el propio Alprostadil.**

Por lo tanto, un persona del oficio versada en la materia sabría que preparando la solución de Alprostadil en el solvente y midiendo el pH de aproximadamente 4.5 de acuerdo al documento D1, como consecuencia, no llegaría al objeto de la presente invención, porque para ese momento el pH ya está entre 4 y 8 o agregaría una base para ajustar el pH en el medio del rango de pH deseado en aproximadamente 6. Es decir, un experto en la materia nunca agregaría un ácido adicional, incluso más fuerte, ya que con esta adición el pH bajaría a 4 o estaría en peligro de caer debajo de 4. **Por lo tanto, D1 enseña a una persona experta exactamente lo contrario de la presente invención.**

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. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinte (20) reivindicaciones.

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 2do EXAMEN DE FONDO

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica líquida como concentrado para la producción de una solución de infusión, consistiendo de alprostadilo como principio activo disuelto en un solvente no acuoso, el alprostadilo contenido en una concentración de 1 a 1000 µg/ml

el solvente no acuoso siendo seleccionado del grupo que consiste de propilenglicol, 1,3-butandiol, acetato de etilo, etanol 96% PhEur (95,1 – 96,9% (V/V), etanol libre de agua PhEur (min. 99,5% (V/V)) respectivamente etanol absoluto y mezclas de esto,

y de un ácido, respectivamente una sustancia que actúa como ácido o como donante de protones como estabilizador para el principio activo,

el ácido teniendo un valor pKs1 de 0 a 4,85.

2. Composición de conformidad con la reivindicación 1, 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.

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

5. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el ácido es un ácido hidroxicarboxílico polivalente seleccionado del grupo que consiste de ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico.

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

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

8. Composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido es un ácido inorgánico seleccionado del grupo que consiste de ácido clorhídrico y 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.

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 $c_{min} = 1,45 * e^{(1,02 * pK_{s1})} \mu M (= \mu mol/l)$ y menor que $c_{max} = 11,75 * e^{(1,35 * pK_{s1})} \mu M (= \mu mol/l)$.

11. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el ácido tiene un valor de pK_{s1} 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 $c_{max} = 13,2 \mu M (= \mu mol/l)$.

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 $\mu g/ml$.

13. Composición de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el ácido tiene un valor de pK_{s1} 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 $\mu g/ml$.

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 $\mu g/ml$, en

particular entre 10 y 100 µg/ml.

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.

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.

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.

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. Método para la producción de una composición farmacéutica, caracterizado por:

disolver el principio activo alprostadilo de conformidad con una de las reivindicaciones precedentes en un solvente no acuoso

adicionar un ácido respectivamente una sustancia que actúa como ácido respectivamente como donante de protones de conformidad con una de las reivindicaciones precedentes como estabilizador para el principio activo.