

Doctora María José Lamus

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0006268**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *Formulaciones inyectables de paracetamol*

Solicitante: Troikaa Pharmaceuticals Limited

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 8080. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Modificaciones presentadas

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, el solicitante ha decidido presentar un capítulo reivindicatorio modificado constituido por 12 reivindicaciones, totalmente soportado por la Descripción, con el cual se superan las objeciones de claridad hechas por el examinador al último capítulo reivindicatorio presentado al modificar su redacción para claridad.

2. Reivindicaciones

2.1 Las reivindicaciones 1, 4 y 5 no son concisas debido a que las expresiones: “derivados de dimetilacetamida” (Reiv. 1 y 5), “otro disolvente” (Reiv. 1), “compuestos grado polimérico” (Reiv. 1) y “alcoholes polihídricos” (Reiv. 4) y los términos “tensioactivos” (Reiv. 1, 4 y 5), “ciclodextrinas” (Reiv. 1, 4 y 5) y “estabilizante” (Reiv. 1),

son expresiones o términos generales que no permiten establecer cuál es el verdadero alcance de lo que se desea proteger. Con fundamento en la materia sustentada y ensayada los excipientes favoritos de la formulación corresponden a:

Excipientes	Soporte de los ejemplo presentados
Estabilizante	Povidona/PVP (Plasdone C17) Povidona/PVP (Plasdone C30)
Solvente	Glicofurol Alcohol etílico Agua
Otro disolvente	N-metilpirrolidona

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. Se aclara al solicitante que, si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, lo que se observa como evidencia técnica en la presente solicitud es proporcionada por un grupo muy limitado de componentes evaluados como se observa en la tabla anterior, con respecto a todas las modalidades reivindicadas.

A este respecto, primero hacemos notar al examinador que la nueva reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de limitar los componentes de la invención de acuerdo a una "generalización razonable" de la materia ensayada.

Hacemos notar que el soporte para "el **otro disolvente** se selecciona de **tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida**, Transcutol, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos" se proporciona en la página 6, líneas 32-34 y página 7 líneas 1-2 de la descripción tal como fue presentada; reproducido a continuación:

"El **otro disolvente** se selecciona de **tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida**, transcutol, N-metilpirrolidona, o alcoholes polihídricos tal como

propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles. El otro disolvente se selecciona preferiblemente de N-metil pirrolidona, dimetilacetamida, transcutol, ciclodextrinas, o mezclas de los mismas." (Ver página 6, líneas 32-34 y página 7 líneas 1-2 de la descripción tal como fue presentada).

Adicionalmente, los componentes **tensioactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida** se usan en la presente invención como un ingrediente opcional (otro disolvente). Además de los términos mencionados "tensioactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida" mencionados en las reivindicaciones 1, 4 y 5, son términos bien conocidos en la técnica y también están bien descritos y definidos en la presente descripción tal como fue presentada. Por lo tanto, el solicitante afirma que el uso de dichos términos no le resta claridad el alcance de la reivindicación.

Sin embargo, a manera de prueba, el solicitante desea hacer llegar a este Despacho ensayos adicionales que demuestran la utilización de "otros disolventes" de la invención diferentes a los exigidos por el examinador como limitación de la reivindicación 1. Con esta prueba, mi representada solicita amablemente al examinador que acepte el alcance dado a la nueva reivindicación 1.

Asimismo, el solicitante ha modificado de manera adecuada la reivindicación 1 para incluir la definición de estabilizante: "el estabilizante se selecciona de compuestos grado polimérico tales como Plasdon (Povidona/PVP) por ejemplo Plasdon (Povidona/PVP) C17, Plasdon (Povidona/PVP) C30, o cualquier combinación de los mismos" en la reivindicación 1.

El soporte para "estabilizante" se proporciona en la página 7, líneas 7-10 de la descripción tal como fue presentada; reproducido a continuación:

"El estabilizador se selecciona de compuestos grado polimérico tal como plasdon por ejemplo plasdon C17, plasdon C30 y similares o cualquier combinación de los mismos. El estabilizador es 0% p/v a 5% p/v, preferiblemente de 2% p/v a 4% p/v de la formulación".

El soporte para **"alcoholes polihídricos"** se proporciona en la página, líneas 32-34 de la especificación completa tal como se presenta; reproducido a continuación:

"El otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, transcutol, N-metilpirrolidona, o **alcoholes polihídricos tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles**. El otro disolvente se selecciona preferiblemente de N-metil pirrolidona, dimetilacetamida, transcutol, ciclodextrinas, o mezclas de los mismas." (Ver página 6, líneas 32-34 y página 7 líneas 1-2 de la descripción tal como fue presentada).

2.2 El examinador afirma que: "Las reivindicaciones 1, 6 y 8 a 10 no son concisas porque las expresiones "sus similares" (Reiv. 1), "o similares" (Reiv. 8 a 10) y " $\leq$ " (Reiv. 5) son imprecisos y no permiten diferenciar la solicitud con respecto al estado de la técnica."

Frente a lo anterior el solicitante hace notar que estas expresiones fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

2.3 El examinador afirma que: "La reivindicación 10 no es clara toda vez que la expresión "reguladores de la formulación" no permite establecer qué tipo de reguladores son o que regulan. Se sugiere realizar las correcciones o aclaraciones respectivas."

Frente a lo anterior, el solicitante agradece al examinador su aclaración y deseamos aclarar que la falta de claridad talvez se debe a una traducción alternativa dada a la palabra "buffer" en inglés.

Por lo tanto, la reivindicación 10, se refiere a ingredientes auxiliares que podrían hacer parte de la formulación de la invención. Entre estos, "buffers" o reguladores que son escogidos de fosfato de sodio dibásico o fosfato de sodio monobásico.

2.4 El examinador afirma que: "Las reivindicaciones 11 y 12 se refieren únicamente a las siguientes frases: "no aparecen cristales durante un período de por lo menos 5 a 8 minutos" y "es estable de 2 a 10 minutos después de dilución de la formulación" respectivamente, los cuales sugieren resultados a alcanzar y no definen al producto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto."

Frente a esta objeción aclaramos que dichas características se encuentran en las reivindicaciones 11 y 13. De conformidad el solicitante ha decidido eliminar estas frases del nuevo capítulo reivindicatorio.

3. Novedad

El Examinador ha objetado la Novedad de la reivindicación 1 en vista de lo divulgado por el documento WO2012/001494 "*Pharmaceutical compositions comprising paracetamol and process for preparing the same*" (**D1**).

Con respecto a las afirmaciones de falta de novedad relacionadas con la reivindicación 1 original, en donde el Examinador afirma que las características esenciales de la invención han sido divulgadas por **D1**, el solicitante desea llamar la atención del examinador a las limitaciones hechas a dicha reivindicación en el capítulo reivindicatorio modificado, de las cuales resaltamos las que permiten hacer una clara distinción con el estado del arte a continuación.

De la reivindicación 1 modificada se hace evidente que con respecto al componente (d), pueden existir las siguientes tres realizaciones de la invención:

Realización	Ingredientes utilizados en el componente	Comentarios que indican que la novedad de la presente invención no se ve afectada por D1
I. Formulación usando SOLO estabilizante seleccionado de Plasdon (Povidona/PVP) por ejemplo Plasdon (Povidona/PVP) C17, Plasdon (Povidona/PVP) C30, o cualquier combinación de los mismos	"El estabilizante se selecciona de compuestos grado polimérico tales como Plasdon (Povidona/PVP) por ejemplo Plasdon (Povidona/PVP) C17, Plasdon (Povidona/PVP) C30, o cualquier combinación de los mismos" (ver página 7, líneas 7-10 de la descripción tal como fue presentada)	Esto no se revela ni se concibe en la referencia D1
II. Formulación utilizando SOLO	"donde si el estabilizante es 0% p/v el otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de	Cuando no se usa estabilizante en la formulación de la presente invención, la lista de

Realización	Ingredientes utilizados en el componente	Comentarios que indican que la novedad de la presente invención no se ve afectada por D1
otro disolvente seleccionado de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos.	dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos” (ver la reclamación modificada 1) (Nota: este grupo no contiene PEG)	otros solventes que se usan NO INCLUYE Polietilenglicol (Véase la reivindicación modificada 1). Mientras que D1 no usa estabilizante en absoluto y el disolvente opcional (otro diferente a Glicofurol y alcohol) usado por D1 es polietilenglicol (PEG) SOLO . Así, la novedad de la presente invención no se ve afectada por D1
III. COMBINACIÓN de "estabilizante seleccionado de Plasdon (Povidona/PVP) por ejemplo Plasdon (Povidona/PVP) C17, Plasdon (Povidona/PVP) C30, o cualquier combinación de los mismos" y "otro disolvente"	Combinación de estabilizante y Otro solvente En donde el "El estabilizante se selecciona de compuestos grado polimérico tales como Plasdon (Povidona/PVP) por ejemplo Plasdon (Povidona/PVP) C17, Plasdon (Povidona/PVP) C30, o cualquier combinación de los mismos" Y El "el otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos". (ver reivindicación 4 modificada)	En las formulaciones de la presente invención, el polietilenglicol se usa como otro disolvente solo en presencia de (en combinación con) un estabilizante. Esto no se describe ni se concibe en la referencia D1.

Nota: La descripción y discusión anteriores muestran que la formulación de la presente invención (componente (d) de la reivindicación 1) **no usa PEG como ingrediente en el sistema disolvente en ausencia de estabilizante (es decir, Plasdon C 17, Plasdon C 30 o combinación de los mismos)**. Como se mencionó anteriormente, solo se usa en presencia/combinación de estabilizante.

Además, la formulación de la presente invención usa Plasdon C 17, Plasdon C 30 o una combinación de los mismos como estabilizante. Esto no se describe en absoluto en D1.

Por lo tanto, D1 no afecta la novedad de la formulación de la presente invención.

4. Nivel Inventivo

Adicionalmente, el examinador afirma que la reivindicación 5 carece de nivel inventivo en vista de la combinación de los documentos WO2012/001494 "*Pharmaceutical compositions comprising paracetamol and process for preparing the same*" (D1) y WO2009/143558 "*Injectable formulations*" (D2).

El solicitante se encuentra en desacuerdo con la objeción del examinador y para eso provee los siguientes argumentos:

WO2012/001494 (D1):

De las discusiones anteriores, es claramente visible que D1 no anticipa la formulación de la presente invención. Por lo tanto, las formulaciones de la presente invención son novedosas sobre las revelaciones de D1.

Además, el solicitante presenta los siguientes comentarios en apoyo del nivel inventivo de la presente invención en el contexto de la técnica anterior citada, D1.

En la descripción de la presente solicitud se demuestra que cuando las formulaciones de la presente invención que contienen 1 g de fármaco (es decir, 4 ml x 250 mg/ml de Paracetamol) se diluyen con fluidos acuosos hasta 20 ml, se produce una solubilización completa de Paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable y no conduce a precipitación (o recrystalización). Por lo tanto, la formulación de la presente invención es adecuada para vía de administración lenta en bolo IV arriba y por encima de la intra muscular y ruta de infusión IV. Las divulgaciones relevantes en la descripción tal como se presentan se reproducen a continuación:

[Página número 7, líneas 11-15 - "En una de las realizaciones, estas formulaciones cuando se diluyen utilizando volumen bajo de fluidos acuosos, pueden proporcionar la dosis terapéutica

de **1 gm de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en 20 ml de la formulación sin ninguna recristalización** durante por lo menos hasta 5 minutos después de dilución. En otra realización, **dichas formulaciones no presentan recristalización en por lo menos 8 a 20 minutos después de dilución**".]

[Página número 7, líneas 27-31: "**Estas formulaciones resultan en completa solubilización de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable**. Las formulaciones que contienen 1 gm de fármaco cuando se diluyen con fluidos acuosos hasta 20 ml, no presentan ninguna recristalización por lo menos hasta 5 minutos después de dilución, más preferiblemente hasta un período de por lo menos 8 minutos después de dilución".]

[Página número 7, líneas 32-37- "**Formulaciones inyectables que comprenden 250 mg/ml de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable, el sistema disolvente de la presente invención con un estabilizador en un rango específico proporciona formulaciones inyectables 35 que, en dilución con fluidos acuosos hasta 20 ml de formulación, son adecuados para ruta de administración de bolo IV lento con efectos colaterales significativamente minimizados tal como flebitis**".]

[Página numero. 18, líneas 16-23 de la especificación tal como se presenta: "La presente invención ha encontrado sorprendentemente que las formulaciones inyectables que comprenden 250 mg/ml de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable, un sistema disolvente que comprende Glicofurol, alcohol de cadena inferior, un estabilizante, agua que cuando se diluye con fluidos 20 acuosos a no más de 20 ml **permanecen estables**. En otra realización de la presente formulación se puede utilizar el otro componente disolvente. Estas formulaciones **también adecuadas para administración de bolo IV lento con efectos colaterales minimizados tal como flebitis**".

Es de notar que cuando la formulación en D1 (WO2012001494) se diluyó en 20 ml de líquido, esto condujo a la precipitación del fármaco, lo que la hizo inadecuada para la administración a través de una ruta de bolo IV lenta. Referencia reproducida a continuación:

[Página no. 5, líneas 7 a 9 de la especificación tal como se presenta: " Mientras que, cuando la formulación en D1 (WO2012001494) se diluyó en 20 ml de líquido, condujo a la precipitación

del fármaco, lo que la hizo inadecuada para la administración a través de una ruta de bolo IV lenta. Referencia reproducida a continuación:

[Página no. 5, líneas 5-7 de la descripción tal como se presenta: "*Cuando estas formulaciones se diluyen para lograr 1 g de fármaco en 20 ml de formulación, la precipitación del fármaco se establece y, por lo tanto, no es adecuado para la administración a través de una ruta de bolo IV lenta*".]

Además, la formulación de D1 cuando se administró a través de la ruta de bolo IV después de la dilución causó efectos secundarios tales como flebitis que los hizo inadecuados para la ruta de bolo IV. Referencia reproducida a continuación:

[Página no. 4, líneas 7-15 de la descripción tal como fue presentada: "*El documento WO2012001494 divulga formulaciones acuosas de paracetamol de alta concentración que proporcionan 500 mg del fármaco en un volumen de inyección tan bajo como 2 a 3 ml, manteniendo la viscosidad en el rango de 7 a 28 CPS cuando se miden mediante el viscosímetro Ostwald a 25°C. Estas formulaciones sufren de efectos colaterales tales como flebitis haciéndolos inestables para la ruta de bolo IV y, por lo tanto, sin dilución, la ruta intra-muscular es la única ruta de administración disponible para estas formulaciones. Llevamos a cabo estudios de toxicidad preclínicos detallados de las formulaciones divulgadas en el documento WO2012001494*".]

Sorprendentemente, la formulación de la presente invención no condujo a flebitis cuando se administró por vía intravenosa en bolo IV después de la dilución. (Ver página 7, líneas 32-37; página 18, líneas 16-23 de la descripción tal como fue presentada)

A diferencia de la formulación según la presente invención, la formulación descrita en D1 no comprende un estabilizante, otro disolvente mencionado en la reivindicación 1 o una combinación de un estabilizante y otro disolvente como se reivindica. La formulación descrita en D1 comprende un sistema disolvente que es glicofurol, etanol y agua, o que es glicofurol, etanol, polietilenglicol y agua. Nuevamente, la presente invención no usa PEG como ingrediente en el sistema disolvente en ausencia de estabilizador. Sin embargo, con el presente sistema disolvente único, la presente invención proporciona ventajas sorprendentes que no se describen ni enseñan mediante la formulación de D1. Por lo tanto, la presente invención en todas sus realizaciones es nueva e inventiva en vista del documento D1 citado."

WO2009/143558 (D5):

El examinador ha citado la página 3, ejemplos 1-4 de D5 que describe la formulación inyectable de paracetamol (concentración mayor de 250 mg/ml) que comprende agua y N-metil pirrolidona y de esta manera objetó el nivel inventivo de la presente invención.

El solicitante afirma respetuosamente que las enseñanzas de D5 son irrelevantes en el contexto de la presente invención y no afectan el nivel inventivo; con el apoyo de los argumentos proporcionados a continuación:

El documento del estado del arte D5, enseña acerca de soluciones inyectables altamente concentradas de paracetamol que comprenden agua y N-metil pirrolidona (Ver Resumen, Ejemplos 1-4).

Sin embargo, D5 (página 2, línea 8) enseña que: "Las soluciones del orden de 1 g/10 ml (es decir, 100 mg/ml) son preferidas para las formulaciones de la invención". Esto se ve respaldado por las divulgaciones en las reivindicaciones y Ejemplos 1, 2 que muestran formulaciones acuosas de Paracetamol con una concentración de 100 mg/ml.

Los ejemplos 3 y 4 de D5 (en la página no. 3) describen formulaciones de Paracetamol con una concentración de 500 mg/ml. Sin embargo, debe observarse que estos ejemplos 3 y 4 de D5 **son formulaciones no acuosas** y solo contienen N-metil pirrolidona como disolvente. El sistema disolvente de estos ejemplos 3 y 4 en D5 es totalmente distinto del utilizado en la presente invención.

Una persona experta en la técnica nunca aplicaría las enseñanzas del sistema disolvente no acuoso en los ejemplos 3 y 4 de D5 a las formulaciones de D1 para llegar al sistema disolvente acuoso único de la presente invención. Esto se ve respaldado por el hecho de que el sistema de disolvente acuoso en los ejemplos 1 y 2 de D5 proporciona una solución inyectable de paracetamol de solo hasta 100 mg/ml.

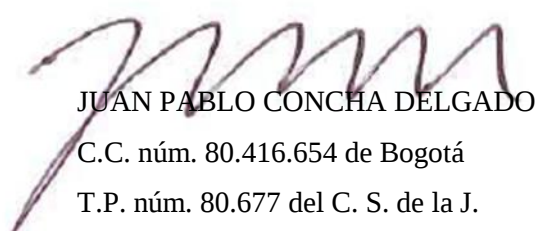
La presente invención proporciona inyecciones acuosas estables de alta concentración de paracetamol (250 mg/ml) y una viscosidad aceptable (no más de 35 CP) y, además, logra la ventaja de ser adecuado para la administración por vía intravenosa en su solución diluida (1 g/m 20 ml) o sin diluir (250 mg/ml) con efectos secundarios minimizados como la flebitis.

Debe observarse que el aporte técnico de la presente solicitud no está simplemente en la concentración de Paracetamol, el intervalo de viscosidad o en el uso de cualquier ingrediente específico per se. El nivel inventivo de la presente invención radica en el sistema de disolvente cuidadosamente seleccionado que es capaz de administrar un inyectable acuoso logrando un equilibrio entre la concentración de Paracetamol, la viscosidad de la formulación y permitiendo simultáneamente una vía adicional (Bolus IV) de administración más allá de las rutas convencionales. (Ver Resumen de la presente descripción)

Del análisis resulta claro que una persona experta en la técnica, usando las enseñanzas de las referencias citadas D1 y D5, ya sea solas o en cualquier combinación, no estará en condiciones de llegar a las formulaciones de la presente invención sin experimentación excesiva. Por lo tanto, D1 y D5 no afectan el nivel inventivo de la presente invención.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO
C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá
T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 12 reivindicaciones
 - Anexo C: ensayos adicionales.
 - Pago de examen de patentabilidad