

Señores

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Ref. Respuesta al Oficio N° 273 de 12 de enero de 2021

Expediente No. NC2017/0002309

Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

Solicitante: ADVENTUM PHARMA S.A.S

Presentación de una solicitud de modificación de la solicitud en curso

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio original estaba compuesto por 7 reivindicaciones, se solicita amablemente al Examinador considerar que el presente capítulo reivindicatorio modificado que está compuesto por 4 reivindicaciones para su estudio en el trámite, las cuales no aumentan el alcance inicialmente reivindicado por la solicitud original.

Las correcciones a las reivindicaciones están completamente sustentadas por la Solicitud original y, en consecuencia, no se extienden más allá de la misma, como se puede observar en el siguiente cuadro:

Reivindicaciones	Modificación
Independiente 1 modificada	se eliminaron los términos ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico por falta de sustento en la descripción. Se adicionó la cantidad de cada componente de la formulación. Y se ha corregido el término butilenglicol por butilenglicol.
Reivindicación 2 original	Eliminada. La característica descrita en esta reivindicación se colocó en la reivindicación 1
Reivindicacion 3 y 6 originales	eliminadas

i. De la solicitud de la patente

a. Título:

El examinador argumenta que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

La solicitante acepta la sugerencia del título para la solicitud **“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LEVOSIMENDAN, ETANOL, PROPILENGLICOL Y ÁCIDO FOSFÓRICO PARA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA”**

b. Reivindicaciones

Según el examinador

*“La reivindicación 1 no es clara dado que refiere uno de sus componentes como **“butilenglicol”**, dado que en la descripción se encuentra el término **“butilenglicol”**. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.*

Además, no presenta completo sustento en el capítulo descriptivo, toda vez que la composición que presenta los ensayos corresponde a aquella que comprende levosimendán 12,50 mg, ácido fosfórico 0,85 mg, propilenglicol 407,25 mg y etanol absoluto csp 5 mL (3651,40 mg); de esta manera el solicitante no puede asegurar los mismos resultados para las composiciones que comprendan diferentes excipientes.

También se considera pertinente adicionar las cantidades de cada componente de la formulación esto con el fin de diferenciar la solicitud del estado del arte previo.

La reivindicación 6 reclama como característica la densidad de la composición, sin embargo, se aclara que esta no corresponde a una característica técnica esencial, siendo estas en una composición los componentes que la conforman y proporciones de estos. Se sugiere eliminar la reivindicación”

Con el ánimo de superar éstas objeciones se ha corregido el término **“butilenglicol”**, y ahora se lee **butilenglicol**.

Adicionalmente, el alcance de la reivindicación principal ha sido reducido de manera tal que ahora todas sus realizaciones se encuentran debidamente sustentadas en la descripción (páginas 6 a 8).

En cuanto a la reivindicación dirigida a la densidad de la composición, se ha eliminado.

De acuerdo a lo anterior, las objeciones por claridad han sido superadas siguiendo las amables observaciones del Sr. Examinador.

c. Nivel inventivo

El examinador cita el documento D1 (US6730673B1) titulado “*Pharmaceutical solutions of levosimendan*” de Orion Corporation considerando que afecta el nivel inventivo de la invención, pues anticipa soluciones de levosimendan que tienen una estabilidad mejorada, útiles para inyectar o para infusión.

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una solución concentrada para infusión intravenosa que comprende levosimendán 2.5 mg/mL, un ácido orgánico aceptable que tiene un pKa en el rango de 2 a 4, un agente que aumenta la solubilidad y un solvente orgánico (col. 2, lín. 40 a 50), donde estos corresponden respectivamente a ácido cítrico 2 mg/mL, polivinilpirrolidona (Kollidon PF12) 10 mg/mL y etanol deshidratado 1 mL (785 mg) (col. 6, ej. 1), para proporcionar composiciones con estabilidad mejorada útiles en el tratamiento de falla cardíaca congestiva (col. 1, lín. 13 a 18).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la invención presenta como agente cosolvente propilenglicol, sorbitol o glicerina mientras que el documento D1 comprende polivinilpirrolidona.”

Se observa que D1 presenta en el ejemplo 1 una composición concentrada para infusión en los cuales se emplea levosimendan, kollidon, ácido cítrico, etanol deshidratado. (pág.4, columna 6)

EXAMPLE 1

Concentrate Solution for Intravenous Infusion

(a) levosimendan	2.5 mg/ml
(b) Kollidon PF12	10 mg/ml
(c) citric acid	2 mg/ml
(d) dehydrated ethanol	ad 1 ml (785 mg)

Adicionalmente, el ejemplo 3 se refiere a una infusión de pH 3,9, la cual contiene levosimendan 0,025 mg/ml, Kollidon, ácido cítrico, etanol, cloruro de sodio, y agua. (pág. 5, columna 7)

EXAMPLE 3

Aqueous Solution for Infusion, pH 3.9

(a) levosimendan	0.025 mg/ml
(b) Kollidon PF12	0.10 mg/ml
(c) citric acid	0.02 mg/ml
(d) ethanol	7.85 mg/ml
(e) sodium chloride	9.0 mg/ml
(e) water	ad 1 ml

No obstante, el inventor de la presente invención, desea resaltar las diferencias estructurales que existen entre D1 y la composición de la presente invención:

- a. El agente acidificante de preferencia en la presente solicitud es el **ácido fosfórico**, mientras que en D1, es el ácido cítrico

El ácido fosfórico usado como agente acidificante ofrece una mayor estabilidad; a un costo mucho más económico y con una mejor capacidad bactericida y fungicida.

Por otro lado, el ácido fosfórico ayuda a estabilizar el levosimendan a pH fisiológico después de su administración debido a las constantes de disociación del acidulante.

Adicionalmente, el inventor considera que los compuestos ricos en fosfato ayudan con el restablecimiento del músculo miocárdico. Por esta razón, acidificar con ácido fosfórico tiene un valor agregado de compuestos a base de grupos fosfatos.

- b. En la presente invención se emplea **propilenglicol** y no glicerina como se presenta el documento D1

El inventor desea aclarar que en la presente invención se prefiere el empleo de propilenglicol frente a la glicerina, toda vez que es un excelente coosolvente, dando alcance a la literatura farmacéutica¹, y, a diferencia de la glicerina que se encuentra catalogada básicamente como un solvente.

¹ "Handbook Pharmaceutical Excipients" de Raymon C. Rowe y otros, 4ª Edición página 521 y 522.

Adicionalmente, el LD50 del Propilenglicol es (Ratones IV): 6.63gr/kg, mientras que, respecto a la glicerina el LD50 (Ratones IV) es de 4.1gr/ kg, significando esto su beneficio en la formulación farmacéutica, de cara al nivel de toxicidad.

- c. La forma farmacéutica de Levosimendan contiene como vehículo alcohol absoluto

El inventor de la presente solicitud destaca que a diferencia de D1, el etanol no está relacionado como cosolvente sino, como solvente o vehículo.

Así mismo, manifiesta que la elección del etanol depende en gran medida de las características fisicoquímicas del agente activo, como lo es la solubilidad del levosimendan en alcohol absoluto, toda vez que la concentración a utilizar en la solución es variable.

Adicionalmente, se destaca que gracias a la formulación reivindicada al realizarse la dilución del producto para la administración, es compatible con solución salina y dextrosa al 50%.

Teniendo en cuenta las aclaraciones del inventor y las realizaciones enseñadas por la anterioridad D1, se considera que la materia reivindicada es novedosa e inventiva, pues no había indicaciones en D1 que motivaran la elección del ácido fosfórico y/o del polietilenglicol como excipientes preferidos en una composición de levosimendan, que además exhibiera una mayor estabilidad.

En conclusión, la forma farmacéutica de Levosimendan reivindicada tiene como vehículo el alcohol absoluto, lo cual permite mayor solubilidad del principio activo; y contiene un componente rico en fosfato (ácido fosfórico) que coadyuda en el restablecimiento del músculo miocárdico.

(se anexa capítulo reivindicatorio modificado)

Atentamente,



ANDRES FELIPE DIAZ AMAYA

C.C. No. 1.013.577.195 expedida en Bogotá

Representante Legal de Adventum Pharma S.A.S.