

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010902

Señor
ADS PHARMA SAS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE CONTIENE DANTROLENE SÓDICO”.

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. 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 12 del radicado N° NC2019/0010902 del 01 de octubre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer una forma farmacéutica líquida que contiene dantroleno para administración intravenosa, que no requiera un proceso de solubilización previo a la administración y que exhiba una estabilidad mejorada.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica líquida que comprende dantroleno o alguna de sus sales, hidroxipropil beta ciclodextrina, una mezcla de alcoholes y un buffer.

2. De la solicitud de patente

2.1. 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° NC2017/0012987 el 18 de diciembre de 2017, tituló la invención como: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE CONTIENE DANTROLENE SÓDICO”. Este título es muy general para las composiciones desarrolladas en la solicitud, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE CONTIENE DANTROLENE SÓDICO, HIDROXIPROPIL BETA CICLODEXTRINA, UNA MEZCLA DE ALCOHOLES Y UN BUFFER DE FOSFATO”.

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)



Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010902

- La reivindicación 2 no es concisa porque refiere una composición que contiene una “*ciclodextrina*” y un “*buffer*”, los cuales abarcan una gran cantidad de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en la descripción. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.
- La reivindicación 3 no es clara dado que la frase “*en donde el Sorbitol y se encuentra dentro*” presenta una redacción inapropiada al incluir la conjunción “y”. Se sugiere reemplazar dicha frase por la expresión “*en donde el Sorbitol se encuentra dentro*”.
- La reivindicación 9 no es clara porque la fórmula molecular (NaH_2PO_4) del Fosfato monobásico de sodio monohidratado no es la correcta, ya que no incluye la molécula de agua del fosfato monohidratado. Se sugiere reemplazar la fórmula molecular por $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.
- La reivindicación 12 se refiere únicamente a un valor de pH de 8.5 a 11, y preferiblemente de 9.0 a 10.0, el cual es un resultado a alcanzar y no define a la composición, 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 fusionar con la reivindicación 9.

2.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

- El término “INTECTABLE” presenta un error tipográfico (pág. 5, ej. 1). Se sugiere reemplazarlo por la palabra “INYECTABLE”.
- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), dado que las reivindicaciones 2 y 6 reclaman una composición que comprende “*ciclodextrinas*” y un “*buffer*”, los cuales abarcan una cantidad indeterminada de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en la descripción, pues solo se evidencian composiciones que comprenden hidroxipropil beta ciclodextrina y el buffer $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e hidróxido de sodio (pág 5, ej. 1).

3. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

La sociedad opositora solicita que se niegue el beneficio patentario a la presente solicitud, con base a los siguientes argumentos:

Refiere que existe arte previo que antecede e incide sobre el nivel inventivo de la solicitud, puesto que el documento WO2017067980 del 27 de abril de 2017 titulado “*Aqueous composition comprising dantrolene*” divulga una composición acuosa que comprende dantroleno y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de ciclodextrina seleccionado del grupo: “ β - ciclodextrina, 2,6-dimetil[^]-ciclodextrina, 2-hidroxietil $\sim$ β -ciclodextrina, 2-hidroxietil-y-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-y-ciclodextrina, (2-carboximetoxi) propil $\sim$ β -ciclodextrina, sulfobutileter-p-ciclodextrina y 2-hidroxipropil[^] -ciclodextrina”; esta composición presenta un pH mayor a 7 y puede contener además, un ajustador de pH como el fosfato y un agente de osmolaridad preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en “*manitol, fructosa, glucosa, gluconolactona,*



Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010902

gluconato, sacarosa, lactosa, trehalosa, dextrosa, dextrano, hidroxilatil almidones y mezclas de los mismos; glicina, gelatina, gluconoglucoheptonato de calcio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de sodio y sus mezclas”.

Adicionalmente, la sociedad opositora indica que la publicación “Mengmeng, Chen et al. ‘Preparation, characterization and in vivo evaluation of a formulation of dantrolene sodium with hydroxypropyl- β -cyclodextrin’, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2017, 135. pp. 153-159” enseña que la hidroxipropil-ciclodextrina (HP- β -CD) es un derivado soluble en agua de la β -CD, utilizada para mejorar la solubilidad acuosa de fármacos a través de la formación de complejos inclusión. Esta publicación además revela el complejo Dantroleno-HP- β -CD, el cual puede presentar una solubilidad y biodisponibilidad oral mejoradas en comparación del dantroleno puro.

Teniendo en cuenta lo previamente descrito, la sociedad opositora concluye que la solicitud carece de nivel inventivo, pues la composición farmacéutica líquida que contiene dantroleno se deriva en forma obvia del arte previo para una persona con conocimiento técnico en la materia.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de octubre de 2019 que corresponde a la fecha de presentación nacional.

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
D1	EP3360539	“Pharmaceutical Formulation”	15 de agosto de 2018
D2	WO2017067980	“Aqueous composition comprising Dantrolene”	27 de abril de 2017

El documento D1¹ divulga una solución inyectable para administración intravenosa, y el método para producir la formulación (Resumen).

El documento D2² divulga una composición acuosa que comprende dantroleno o una sal farmacéuticamente del mismo y un derivado de ciclodextrina, caracterizada por presentar un pH superior a 7. El documento también refiere un polvo obtenido por secado de la composición y un Kit que comprende dicho polvo (Resumen).

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

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición líquida de estabilidad mejorada que comprende Dantroleno o alguna de sus sales” (Radicado N° NC2019/0010902 del 01 de octubre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Composición líquida que comprende:	Solución acuosa inyectable que comprende: (párr. [0012]) y (Reiv. 8)

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/058009730/publication/EP3360539A1?q=EP3360539>

²https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2017067980&tab=PCTBIBLIO&_cid=P12-KPZN1N-80265-1

Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010902

Dantroleno o alguna de sus sales	Dantroleno o su sal Hidroxipropil beta ciclodextrina (HPβCD). (párr. [0012]) y (Reiv. 8)
----------------------------------	--

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habrían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga una solución acuosa inyectable que comprende un complejo de inclusión de dantroleno o su sal, con Hidroxipropil beta ciclodextrina (HPβCD). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: “La composición de la reivindicación 1 que además comprende Manitol, Sorbitol, Etanol, Ciclodextrina y Búffer” (Radicado N° NC2019/0010902 del 01 de octubre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición líquida que comprende:	Solución acuosa inyectable que comprende: (párr. [0012][0022])	Composición acuosa que comprende: (Reiv. 1)
Dantroleno o alguna de sus sales	Dantroleno o su sal. (párr. [0012][0022])	Dantroleno o su sal farmacéuticamente aceptable (Reiv. 1)
Manitol	Glicerol (Reiv. 7)(párr. [0021]) (párr. [0041], Tabla. 1)	Manitol (pág. 12, párr. [0006])
Sorbitol		Sorbitol (pág. 12, párr. [0006])
Etanol	Etanol (Reiv. 7)(párr. [0021]) (párr. [0041], Tabla. 1)	Etanol (pág. 12, párr. [0003])
Ciclodextrina	Hidroxipropil beta ciclodextrina (HPβCD) (párr. [0012]) (Ej. 1)	Derivados de ciclodextrina Hidroxipropil beta ciclodextrina (HPβCD) (Reiv. 1)(pág. 20, Tabla.1)
Buffer	Compuestos para ajustar el pH como hidróxido de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y/o ácido cítrico. (Reiv. 7)(párr. [0019])	Compuestos para ajustar el pH como el fosfato (Reiv. 6)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga soluciones acuosas inyectables que comprenden dantroleno o su sal, hidroxipropil beta ciclodextrina (HPβCD) (párr. [0012], [0022]), un buffer como el hidróxido de sodio y el dihidrogenofosfato de sodio (Reiv. 7)(párr. [0019]), polímeros y compuestos para modificar los enlaces de hidrógenos tales como el etanol y glicerol (Reiv. 7)(párr. [0021]) (párr. [0041], Tabla. 1). La solución inyectable de D1 se desarrolló con el objetivo de proporcionar una solubilidad y estabilidad mejoradas del dantroleno, y para permitir la administración intravenosa de una manera más fácil y rápida (párr. [0004]).

Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010902

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y las composiciones divulgadas de D1 consiste en que la composición de la solicitud incluye manitol y sorbitol.

No se evidencia un efecto asociado a incluir manitol y sorbitol, toda vez que las composiciones divulgadas en D1 ya eran estables químicamente, manteniendo concentraciones de dantroleno del 102% ($5,17 \pm 0,04$ mg/ml) y del 97.4% ($5,03 \pm 0,13$ mg/ml) después de una semana e incluso por dos semanas de almacenamiento a temperatura ambiente (párr. [0048]), mientras que en la composición de la invención, se muestran resultados hasta 7 días.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las composiciones conocidas en D1 con el fin de obtener una formulación alternativa?

Sin embargo, el incluir al manitol y sorbitol para obtener la composición, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a composiciones acuosas de dantroleno y derivados de ciclodextrina como la hidroxipropil beta ciclodextrina (HP β CD), las cuales comprenden diluyentes acuosos (pág. 10, párr. [0005]) como el etanol (pág. 12, párr. [0003]), manitol y sorbitol (pág. 12, párr. [0006]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir al manitol y sorbitol, de las composiciones del documento D2 en la formulación de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que la solución inyectable comprende del 15 al 25% (Reiv.3) de hidroxipropil beta ciclodextrina (HP β CD) con un grado medio de sustitución entre 2.5 y 6.3 (equivalente a un rango de sustitución molar entre 0.36 a 0.9) (Reiv. 4), la cual se caracteriza por presentar un pH entre 8.5 y 10.5 (Reiv.1).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 tampoco cumplen con el requisito de 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
D1	EP3360539	1	Novedad
		2 a 12	Nivel Inventivo
D2	WO2017067980	2 a 12	Nivel inventivo

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto

Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010902

de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010902

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2019/0010902				1°	x	2°		3°		Revoca	
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
01/10/2019									x		
Solicitante											
ADS PHARMA SAS											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 12
Palabras clave utilizadas	Pharmaceutical composition AND liquid AND Dantrolene Mannitol AND Sorbitol AND ethanol AND (cyclodextrin OR Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin) AND (buffer OR phosphate)
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/4178, A61K 9/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
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⁾
SIPI	10156300	13/10/2010			A
Espacenet	WO2017067980	27/04/2017	2 a 12	(Reiv. 1, 6) (pág. 10, párr. [0005]) (pág. 12, párr. [0003],[0006]) (pág. 20, Tabla.1)	Y
	EP3360539	15/08/2018	1 a 12	(párr.[0004],[0012],[0019],[0021],[0022])(párr. [0041], Tabla. 1)(Reiv. 1, 3, 4, 7, 8) (Ej. 1)	X, Y
	WO2006052921	18/05/2006	-	-	A
	EP2583670	24/04/2013	-	-	A
Derwent	US6294192	25/09/2001	-	-	A
	CA2365536	31/08/2000	-	-	A
Patbase	US4834985	30/05/1989	-	-	A
	US2005186267	25/08/2005	-	-	A
	US2006105045	18/05/2006	-	-	A
	US2015250784	10/09/2015	-	-	A
	WO2018146187	16/08/2008	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.			Chen, M., Wu, Q., Jiang, J., Jin, X., Liu, S., Wang, M., & Zhao, C. (2017). Preparation, characterization and in vivo evaluation of a formulation of dantrolene sodium with hydroxypropyl-β-cyclodextrin. <i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> , 135, 153–159. doi:10.1016/j.jpba.2016.12.022 Liu, R., Chen, Y., Zhao, S., Zhao, M., Zhao, C., & Wang, M. (2019). Determination and tissue distribution studies of dantrolene sodium with hydroxypropyl-β-cyclodextrin in rat tissue by HPLC/MS/MS. <i>Biomedical Chromatography</i> , e4616. doi:10.1002/bmc.4616		

Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010902

(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.	
Fecha del reporte de búsqueda: 16/06/2021	
Examinador: Laura Alejandra Martínez Contreras	