



Señores:

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Ref.	Respuesta al Oficio N° 11822 de 26 de julio de 2021
Expediente No.	NC2019/0010902
Título:	COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE CONTIENE DANTROLENE SÓDICO
Solicitante:	ADVENTUM PHARMA S.A.S
Trámite:	Respuesta a la acción oficial 11822 de 26 de julio de 2021 de acuerdo con el Art. 45 de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, emitida por el Despacho de la Superintendencia de industria y Comercio.

Presentación de una solicitud de modificación de la solicitud en curso

Con el fin de superar las objeciones realizadas por el Examinador en el oficio 11822 del 26 de julio de 2021, se presentan modificaciones al capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se solicita amablemente al Examinador considerar el presente capítulo reivindicatorio, compuesto por 2 reivindicaciones, para su estudio en el trámite regular de la solicitud NC2019/0010902, 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.

De la solicitud de la patente

a. Título:

El examinador argumenta que el título es muy general para las composiciones desarrolladas en la solicitud.

El solicitante acepta la sugerencia del título para la solicitud ***“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE CONTIENE DANTROLENE SÓDICO, HIDROXIPROPIL BETA CICLODEXTRINA, UNA MEZCLA DE ALCOHOLES Y UN BUFFER DE FOSFATO”***

b. Reivindicaciones

Con el fin de brindarle mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio, la reivindicación principal modificada ampara los componentes esenciales que conforman la presente invención, los cuales se encuentran debidamente sustentados en la descripción (páginas 4 y 5).



Adicionalmente, el Examinador ha sugerido para la reivindicación 2: *“restringir la materia a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados”* y para la reivindicación 9: *“reemplazar la fórmula molecular por $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ”*.

Teniendo en cuenta las sugerencias del Examinador, las reivindicaciones modificadas presentan de forma concisa la ciclodextrina y el buffer preferidos. Además, se aclara que el búffer es un fosfato monobásico de sodio monohidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e hidróxido de sodio, y consecuentemente, se han corregido las notaciones de la fórmula molecular del fosfato monohidratado. Por otro lado, siguiendo las sugerencias del Examinador, se ha fusionado la reivindicación 12 original, con la reivindicación referente a la composición del búffer.

c. Descripción

De acuerdo con la amable sugerencia del Examinador, se corrige el error tipográfico del título del ejemplo 1, y se adjunta la página 5 modificada, así:

*EJEMPLO 1 – FORMULACIONES DE SOLUCIÓN **INYECTABLE** DE DANTROLENE SÓDICO*

Por otro lado, el Examinador argumenta que 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 $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$ e hidróxido de sodio (pág 5, ej. 1)”. Así mismo, se han llevado a cabo las correcciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio, restringiendo los componentes referentes a las ciclodextrinas y buffer para soportar y divulgar la invención de manera apropiada.

Examen de Patentabilidad

Los documentos del estado de la técnica que cita el Examinador son los siguientes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP3360539	“Pharmaceutical Formulation”	15 de agosto de 2018
D2	WO201706798 0	“Aqueous composition comprising Dantrolene”	27 de abril de 2017

Análisis de Novedad (Art 16 Decisión 486)

Según el Examinador, el documento D1, EP3360539, anticipa las características de la reivindicación 1 original, pues el documento enseña una solución acuosa inyectable que comprende dantroleno o su sal, con hidroxipropil beta ciclodextrina (HP β CD).



Se observa que el documento EP3360539 se refiere a una solución inyectable lista para usar en administración intravenosa y un método para preparar la formulación farmacéutica que comprende un complejo de dantroleno o sus sales y HP β CD, que además está caracterizada porque el valor de pH de la formulación está entre 8,5 y 10,5 (Resumen, EP3360539).

Dado que la reivindicación 1 ha sido modificada y que en ella se divulgan componentes estructurales de la composición que no son enseñados por el documento EP3360539, se concluye que la nueva reivindicación principal supera los problemas de novedad frente al documento EP3360539.

Análisis de Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

- Comentarios respecto al documento EP3360539**

En cuanto al documento D1, **EP3360539**, se observa que éste se refiere a una preparación lista para usar para administración intravenosa con estabilidad mejorada, la cual se mide con el nivel de absorbancia de las soluciones encontrando para la solución recién preparada el valor de 5.1610,01 mg / ml, y luego de 15 días se encontró un valor de 5,0310,13 mg / ml con signos visibles de impurezas.



Sin embargo, la materia divulgada por D1 presenta diferencias estructurales con la composición farmacéutica reivindicada, como en el manitol y el tipo de buffer empleado en la presente solicitud.

En cuanto a la estabilidad de la composición de la presente solicitud, en la materia descriptiva se ha indicado que exhibe una mayor estabilidad, conservando su color, la cantidad de dantroleno (ver ejemplo 6, casilla de valoración) y el aspecto inicial después de 7 días. Se considera que las diferencias estructurales de la presente solicitud le otorgan una ventaja en cuando a la estabilidad a dichas composiciones inyectables, y por lo tanto, se considera que la presente solicitud es inventiva.

- **Comentarios respecto al documento WO2017067980**

En cuanto al documento D2, **WO2017067980**, se desea manifestar que éste se refiere a una composición acuosa con dantroleno, ciclodextrina y un pH de 7, que al secarse permite obtener un polvo que es objeto de la protección, con el cual se prepara un kit:

The present invention relates to an aqueous composition comprising dantrolene or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and a cyclodextrin derivative wherein the pH of the aqueous composition is greater than 7. Further, the present invention relates to a powder obtained by drying the composition of the invention as well as a kit comprising said powder

...



In summary, the present invention provides an aqueous dantrolene solution which not only shows improved solubility but also increased stability, in particular in an alkaline environment. The best results were obtained in a pH range of 8 to 9, thus demonstrating that the degradation of dantrolene salts at higher pH can be avoided.

Por el contrario, la presente solicitud se refiere a una composición líquida que está lista para su uso, lo cual permite superar la dificultad de los costos de la reconstitución, como equipos y personal especializado. Teniendo en cuenta lo anterior, una persona versada en la materia en busca de mejoras técnicas para proveer composiciones líquidas de Dantroleno listas para su uso se alejaría de las enseñanzas del documento **WO2017067980**.

En conclusión, la presente solicitud es novedosa e inventiva en vista de las enseñanzas de los documentos **EP3360539** y **WO2017067980**.

En los anteriores términos se da respuesta a las observaciones realizadas de acuerdo a los lineamientos establecidos en la decisión 486 de 2000.

Sinceramente,

ANDRES FELIPE DIAZ AMAYA

C.C. No. 1.013.577.195 expedida en Bogotá

T.P. No. 270.039 del C.S. de la J.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición líquida de estabilidad mejorada que comprende:
 - a. Dantroleno o alguna de sus sales en una concentración de 20 mg,
 - b. Manitol en una concentración de 1.5% (15mg/mL) a 3% (30mg/mL).
 - c. Sorbitol en una concentración de 8% (80mg/mL) a 11% (111mg/mL)
 - d. Etanol en una concentración de 15%v/v a 18% v/v.,
 - e. Hidroxipropil Beta Ciclodextrina, que tiene un rango de sustitución molar de 0.4 a 0.9, en una concentración de 20% (200mg/mL) a 25% (250mg/mL).
 - f. búffer de fosfato monobásico de sodio monohidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e hidróxido de sodio
2. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el búffer comprende $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en una concentración de 1% (10mg/mL) a 2.5%(25mg/mL) e hidróxido de sodio en una concentración de 0.4%(4mg/mL) a 0.6% (6mg/mL), con un pH de 8.5 a 11.0, más preferiblemente de 9.0 a 10.0.



ANEXO 2

DESCRIPCION MODIFICADA

NaH₂PO₄.H₂O en la formulación acuosa es de 0.1%(1mg/mL) a 3% (30mg/mL) y específicamente de 1% (10mg/mL) a 2.5%(25mg/mL)

Además, se usa hidróxido de sodio como un agente alcalinizante inorgánico para generar una acción buferizante junto con NaH₂PO₄ H₂O y estabilizar el pH de 8,5 a 11,0; y preferiblemente de 9.0 a 10.0 para evitar la precipitación del activo. Preferiblemente la concentración de hidróxido de sodio en la formulación acuosa es de 0.1% (1mg/mL) a 1%(10mg/mL) y específicamente de 0.4%(4mg/mL) a 0.6%(6mg/mL).

La solución debe almacenarse bajo refrigeración (2°C a 8°C) y protegida de la luz. La composición acá revelada presenta una densidad preferiblemente de 0,8 g/mL a 1,5 mg/mL y específicamente de 1,0g/mL a 1,1 mg/mL.

La composición que comprende Dantrolene o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo a la presente invención, se presenta a continuación, sin que la materia divulgada limite la protección.

EJEMPLO 1- FORMILACIONES DE SOLUCION INYECTABLE DE DANTROLENE SÓDICO

COMPUESTO	CANTIDAD			
	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Dantroleno Sódico	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Polisorbato 80	3 g	3 g	--	--



Hidroxido de sodio c.s.p	pH 8.5 – 11.0	pH 9.2	pH 10.0	0,3 g
NaH ₂ PO ₄ H ₂ O	--	--	--	0,9 g
Hidroxipropil Beta Ciclodextrina	--	10 g	14 g	14 g
Etanol	--	10 mL	10 mL	10 mL
Buffer de Borato	--	pH 9.0	pH 9.5	--
Sorbitol 70 %	--	--	6 g	6 g
Manitol	--	--	3 g	1,5 g
Agua csp	60 mL	60 mL	60 mL	60 mL