

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20032 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015893

Señores
EAGLE PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIONES DE DANTROLENO Y MÉTODOS DE USO DE DICHAS FORMULACIONES”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/033260

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: 21/05/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/674,394

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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 13 de junio de 2023 bajo el número NC2020/0015893, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de contar con formulaciones nuevas de dantroleno que tengan una concentración y un pH adecuado, apropiadas para la administración intravenosa.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea composiciones farmacéuticas no acuosas o anhidras que comprenden dantroleno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una mezcla de estos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol de alquilo C1-6, un poliol, un poliéter, o una mezcla de estos.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 13 de junio de 2023 bajo el número NC2020/0015893

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

Oficio N° 20032 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015893

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0015893 el 13 de junio de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “FORMULACIONES NO ACUOSAS DE DANTRONELO Y UN VEHÍCULO QUE COMPRENDE PEG 400, PROPILENGLICOL O UNA MEZCLA DE ÉSTOS”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 9 y 10, el vehículo se caracteriza únicamente por la capacidad de este de ser apto para la administración intravenosa o intramuscular a un ser humano. Se recuerda al solicitante que esta forma de caracterizar el vehículo no describe sus características esenciales. Se requiere definir el vehículo farmacéuticamente aceptable por su composición química.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de mayo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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	US2017/143677	"Treatment using dantronele"	25 de mayo de 2017
D3	ES2389837	"Forma farmacéutica de administración vía intravenosa"	02 de noviembre de 2012

D1¹ divulga formulaciones inyectables de dantroleno de bajo volumen y seguras que ofrecen ventajas significativas sobre el dantroleno actualmente aprobado y comercializado para la hipertermia maligna (HM) (Resumen).

D3² divulga la influencia del pH en la formulación de soluciones parenterales y su incidencia en el riesgo de daño celular y tisular (Pág. 5, líneas 10 a 13)

Examen de Patentabilidad

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/046300941/publication/US2017143677A1?q=US2017143677>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/030469224/publication/ES2389837T3?q=ES2389837>

Oficio N° 20032 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015893

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0015893 del 13 de junio de 2023) refiere a: *“Una composición farmacéutica que comprende dantroleno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una mezcla de estos a una concentración de entre 55 mg/mL a 125 mg/mL, y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende PEG 400, propilenglicol, o una mezcla de estos, donde la composición tiene un pH efectivo de 4 a 9, donde la composición es una composición farmacéutica no acuosa o anhidra, donde la composición tiene una forma farmacéuticamente aceptable que es inyectable por vía intravenosa o intramuscular (...)”*.

A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Una composición farmacéutica no acuosa o anhidra, donde la composición tiene una forma farmacéuticamente aceptable que es inyectable por vía intravenosa o intramuscular y que comprende dantroleno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una mezcla de estos a una concentración de entre 55 mg/mL a 125 mg/mL, donde la composición tiene un pH efectivo de 4 a 9	Formulación inyectable de dantroleno en una composición de 80 mg/ml (Resumen, Ejemplo 1)	Composiciones farmacéuticas inyectables por vía intravenosa. pH oscila entre 5 y 8 para evitar daño celular y daño tisular (Resumen, Pág. 5, líneas 10 a 13)
un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende PEG 400, propilenglicol, o una mezcla de estos,	Vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende propilenglicol, polietilenglicoles (PEG 300, PEG 400, PEG 3350) una mezcla de estos (Pág. 4, Párr. [0044])	propilenglicoles y polietilenglicoles como tensioactivos (Página 4, líneas 35 a 49)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición que comprende dantroleno y un vehículo que comprende propilenglicol, polietilenglicoles y mezclas de estos (Resumen, Ej. 1, Pág. 4, Párr. [0044]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que tiene un pH entre 4 y 9.

El efecto que proporciona el ajustar el pH en la composición es prevenir el daño celular y tisular asociado a la administración parenteral a pH extremos.

Oficio N° 20032 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015893

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de proporcionar una composición inyectable de dantroleno previniendo el riesgo de daño celular y tisular.

Sin embargo, el ajustar el pH entre 5 y 8 para prevenir daño celular y tisular ya está divulgado en D3 (Resumen, Pág. 5, líneas 10 a 13).

Adicionalmente el riesgo de daño vascular asociado al pH de las soluciones parenterales ya es conocido en el estado de la técnica³

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a ajustar el pH de la composición entre 5 y 8 como lo divulga D3 en la composición inyectable de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2017/143677	1 a 13	Nivel inventivo
D3	ES2389837	1 a 13	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que *“Sin embargo, contrario a lo que señala el examinador la presente invención difiere de D1 en más de una característica esencial. Particularmente, D1 no divulga ni hace referencia a una formulación con un pH de 4 a 9, como claramente se reclama en la nueva reivindicación 1, de hecho, en el mejor de los casos D1 divulga que las composiciones comprenden opcionalmente un pH inferior a 9,5 (párr. [0081]). Adicionalmente, se indica en D1 que, de los diversos portadores líquidos, el vehículo preferido para la composición es agua (párr. [0043]), el cual no es un vehículo adecuado para la administración intramuscular o subcutánea, además, es importante resaltar que, en el capítulo descriptivo, se excluye directamente la administración intramuscular y subcutánea (párr. [0015]) y las composiciones se centran en la administración por vía intravenosa. De esta manera es completamente claro, que no existe ninguna motivación o sugerencia a partir de D1 para desarrollar un vehículo de administración intramuscular que comprenda PEG 400, propilenglicol, o una mezcla de estos teniendo en cuenta que D1 excluye la administración por vía intramuscular y además desarrolla composiciones cuyo vehículo principal es acuoso, y se centra en la administración intravenosa de este. Así, no es clara la razón por la cual una persona medianamente versada en la materia elegiría entre las numerosas combinaciones divulgadas en la referencia D1 en particular la combinación reivindicada. Adicionalmente, me permito señalar que, debido a los altos pH de las composiciones divulgadas en el arte previo, las formulaciones actuales no pueden administrarse por vía subcutánea ni intramuscular, solo por vía intravenosa, lo cual implica un riesgo asociado que está relacionado con la extravasación en los tejidos circundantes que puede generar la necrosis del tejido. Por lo cual, la composición*

3 Stranz M et al. “A review of pH and osmolarity”. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*6 (3) 2002

Oficio N° 20032 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015893

reclamada sí comprende un efecto técnico asociado ya que se refiere a una composición cuyo pH es menor al divulgado en el arte previo y además la concentración a la cual se encuentra el dantroleno la hace adecuada para su administración intramuscular e intravenosa”.

Esta oficina responde que le asiste la razón al solicitante en cuanto a que D1 no menciona composiciones que comprendan un pH entre 4 y 9; sin embargo D1 si proporciona las enseñanzas para preparar una composición parenteral de dantroleno disuelto en un vehículo que comprende polietilenglicoles y propilenglicoles. De otra manera esta superintendencia ha encontrado documentos que ya mencionan el riesgo de flebitis, de daño celular y daño tisular asociado a los pH extremos de las composiciones administradas por vía parenteral y por lo tanto la necesidad de ajustar el pH en las composiciones inyectables. De acuerdo a lo anterior la persona versada en la materia fácilmente ajustaría el pH de la composición inyectable de dantroleno divulgada en D1 mediante las técnicas conocidas en el estado de la técnica para obtener composiciones que permitan la administración segura de dantroleno por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Se indica también que efectivamente el documento D2 no divulga composiciones que presentan el pH entre 4 y 9; sin embargo se encontraron documentos en el estado de la técnica que divulgan composiciones parenterales en las que se ajusta el pH entre 5 y 8 y que comprenden polietilenglicoles y propilenglicoles como vehículos y como tensioactivos.

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 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° 20032 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015893

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0015893		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/033260		21 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
21 de mayo de 2018				x					
Solicitante									
EAGLE PHARMACEUTICALS, INC.									
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 13					
Palabras clave utilizadas				Dantrolene Sodium dantrolene Lyophilized composition Propilenglycol Polyethylenglycol (PEG) pH intravenous intramuscular subcutaneous					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 9/00, A61K 47/10, A61K 31/4178				
				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⁾		
ISA	US2017143677	25/05/2017	1 - 13	Párr. [0044], [0054], [0077], [0078], [0146], reiv. 14			Y		
EPO	US2003/045587	06/03/2003	-	-			A		
	US2009/093531	09/04/2009	-	-			A		
	WO2005/013919	17/02/2005	-	-			A		
USPTO	WO03/000057	03/01/2003	-	-			A		
	WO2017/067980	27/04/2017	-	-			A		
JPO	JP2007525438	06/09/2007	-	-			A		
GOOGLE PATENTS	WO2009/048698	16/04/2009	-	-			A		
	ES2389837	02/11/2012	1 - 13	Págs. 4 y 5			Y		
SCHOLAR GOOGLE	Stranz M et al. "A review of pH and osmolarity" (1).	2002	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O		1. Stranz M et al. "A review of pH and osmolarity". International Journal of Pharmaceutical Compounding6 (3) 2002							



Oficio N° 20032 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015893

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(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: (04/12/2023)	

