JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5°. – Tel. 606-97-00 Fax 606-97-01

123
120

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002825 00000004 Folios: 16
Fecha (AMD): 2005-07-05 16:11:15
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**GRÜNENTHAL GmbH**.-Solicitud de Patente de Invención para "**COMPOSICIÓN DE ADMINISTRACION ORAL CON LIBERACIÓN CONTROLADA DE AL MENOS UN ANALGÉSICO**".-Clase **A.61**.-Expediente número **00-002.025**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese despacho notificado por fijación en lista de 24 de Febrero de 2005 y a mi memorial de plazo de fecha 19 de Mayo del mismo año.

2. **Modificaciones**:

Antes de discutir los argumentos que demuestran el nivel inventivo de la materia reivindicada en la presente solicitud, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que es deseo del solicitante **presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al que se encuentra actualmente bajo estudio**. En este sentido, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que **el nuevo capitulo reivindicatorio presentado se encuentra plenamente sustentado en el capítulo reivindicatorio original**, toda vez que la única modificación realizada ha sido la incorporación de la materia protegida en la reivindicación 3 original dentro de la nueva reivindicación independiente 1. De acuerdo con lo anterior, se han enumerado las reivindicaciones originales 4 a 20 como nuevas reivindicaciones 3 a 19, y sus dependencias se han modificado de conformidad con este cambio.

Adicionalmente, me permito presentar un nuevo texto del resumen objeto y finalidad de la invención, el cual ha sido modificado de acuerdo con el cambio anteriormente mencionado.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar al señor Examinador que la anterior modificación **no constituye de ninguna manera una ampliación** al alcance de la presente invención, toda vez que la misma corresponde a una limitación del objeto de la presente solicitud con el fin de definirlo más claramente y así diferenciarlo aún más de las enseñanzas del estado de la técnica.

3. **Unidad de Invención**:

En su Concepto Técnico No. **224**, el señor Examinador establece que la reivindicación 17 (correspondiente a la reivindicación 18 del capítulo reivindicatorio originalmente

124,21

estudiado) no mantiene el principio de unidad de invención, toda vez que allí se establece que las microtabletas son extraibles con ayuda de una unidad dosificadora, lo cual "no caracteriza a la composición".

Sobre este particular, me permito manifestar que el solicitante no comparte la objeción del señor Examinador, toda vez que sí se mantiene el **concepto único inventivo**, representado por las microtabletas que componen y caracterizan a la composición reivindicada, al proporcionarse una caracterización adicional acorde con el espíritu de la invención.

En efecto, tal como se define en la descripción, no es indispensable que **las microtabletas** estén envasadas en cápsulas, puesto que estas también pueden encontrarse envasadas en un dispensador (reivindicación 17), permitiendo su **extracción individual**, con lo cual es claro que se está versando sobre un mismo concepto inventivo, esto es, **las microtabletas como eje central de la solicitud**.

Para aclarar más este punto, me permito resaltar al señor Examinador que el dispensador sirve para asegurar la manipulación individual de las microtabletas cuando no se usan cápsulas u otros contenedores, y que es esta condición la que **permite la dosificación exacta que se ha logrado proveyendo las microtabletas de la invención** y la cual a su vez constituye el aporte más significativo de la solicitud para con el estado de la técnica.

Por lo tanto, es completamente claro que la reivindicación 17 (reivindicación 18 original) sí cumple a con el requisito de unidad de invención, toda vez que se encuentra directamente relacionada con el objeto enseñado en la solicitud, y en este sentido, conforma un único concepto inventivo.

4. **Claridad de la Solicitud**:

Por otra parte, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **224** objeta la claridad de la reivindicación 19 (reivindicación 20 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado) con base en el hecho de que "no se puede caracterizar una composición por el efecto o resultado a alcanzar, como lo es el tiempo de liberación del principio activo".

En relación con esta objeción, me permito manifestar al señor Examinador que la composición a la que se hace referencia en la reivindicación 19 (anterior reivindicación 20) no se caracteriza únicamente por la propiedad allí descrita. Por el contrario, esa composición ya ha sido suficientemente definida en las reivindicaciones que la preceden, por lo que es claro que **la finalidad de esta reivindicación es la de proporcionar una característica adicional como lo es el perfil de liberación que cumple la composición**, siendo esta una propiedad que al ser definida permite una mejor

diferenciación de la composición reivindicada frente a las enseñanzas del estado de la técnica.

Por lo tanto, la reivindicación 19 (anterior reivindicación 20) sí cumple con el requisito de claridad, toda vez que corresponde a una caracterización adicional de la composición objeto de la invención, la cual ya ha sido plenamente definida mediante las reivindicaciones anteriores, proporcionando así una mayor aclaración al lector versado a quien va dirigida la solicitud acerca de las características de la invención.

5. **Contenido de la presente invención**:

A continuación, me permito definir en forma más clara el problema técnico propuesto, así como la solución aportada por el solicitante de la presente invención, en aras de enseñar de una forma más sencilla la materia reivindicada para facilitar su análisis de patentabilidad.

a. **Problema técnico planteado**:

Tal y como claramente lo establecen los antecedentes presentados en la descripción de la presente solicitud, en el estado de la técnica ya se conoce una pluralidad de formulaciones analgésicas que aseguran una liberación controlada de la sustancia activa allí contenida.

En efecto, en documentos como la **EP-A-0647448** se describe una composición de efecto analgésico con liberación retardada de sustancia activa que consiste en una pluralidad de sustratos opiodes que se encuentran en forma retardada con un diámetro de 0,1 a 3 mm en forma de dosis unitaria diaria. Los sustratos adecuados pueden hallarse en forma de **esferoides, microesferas, glóbulos o granulados**. Sin embargo, para preparar este tipo de sustratos, **son necesarias generalmente técnicas relativamente complejas** de formulación tales como el procedimiento de estructuración estratificada para los glóbulos o el procedimiento de extrusión y esferonización para los esferoides.

Adicionalmente, para muchas aplicaciones terapéuticas existe la necesidad de un medicamento que contenga un analgésico que permita su dosificación individual, **tal como es posible en las formas de administración líquidas** de carácter oral (a través de gotas), y que en su preparación pueda hacerse uso de procedimientos de formulación convencionales relativamente no complejos, tales como la preparación de comprimidos.

b. **Solución propuesta**:

En consecuencia, la presente invención se enfrenta con el reto de proporcionar una composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico, **que permita una dosificación individual exacta comparable a la administración de gotas**, por ejemplo a partir de recipientes de reserva, o que **permita la subdivisión de una cantidad determinada de sustancia activa en una cantidad de sustratos, que pueda controlarse en forma fácil y exacta y que pueda ser preparada mediante técnicas de formulación convencionales poco complejas**.

Este problema es resuelto por el solicitante mediante la presente invención, al proponer una composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico opiode, **consistente en una microtableta con diámetro menor de 3 mm**, mediante la cual se logran las ventajas de dosificación oral exacta en forma sólida comparable a la administración líquida, cuya subdivisión es fácilmente controlable y que se pueda preparar mediante técnicas convencionales poco complejas, con lo cual se da respuesta a una necesidad largamente sentida en el estado de la técnica relacionado con las formas de dosificación sólidas orales.

6. **Argumentos que demuestran el nivel inventivo de la composición de la presente solicitud**:

En primer lugar, y con la finalidad de evitar posibles interpretaciones erróneas del objeto revelado por el solicitante, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que al definir **microtabletas** de una dimensión determinada (por ejemplo, menor de 3 mm de diámetro), significa de manera implícita que por el solo hecho de ser **tabletas** son el resultado de la compresión en un molde (para más datos sobre la fabricación de tabletas o comprimidos puede recurrirse a cualquier manual de tecnología farmacéutica), y por lo tanto, que una vez elegido el molde o matriz, **todas las tabletas tendrán diámetro idéntico**.

Sobre este particular, resulta de la mayor importancia resaltar que ninguno de los antecedentes citados menciona microtabletas, o sea tabletas de diámetro menor de 3 mm, **y que además que todas ellas sean idénticas entre sí**, de forma que incluso si una persona versada en la materia combinara dos o más de los antecedentes, tal como sugiere el señor Examinador, no podría encontrar motivación alguna que lo pudiera llevar, en forma **obvia o evidente**, a determinar las características de la composición tal como ha sido reivindicada, y mucho menos a solucionar un problema técnico que no ha sido abordado por dichas referencias.

Justamente, en la administración de opioides **es indispensable una dosificación exacta** para equilibrar sus efectos benéficos con efectos secundarios indeseables, **lo que hasta ahora sólo podía lograrse con preparaciones líquidas y un gotero, pero que no era posible con los comprimidos usuales**, los cuales debían fracturarse para llegar a la dosificación más adecuada para cada caso, dando lugar a trozos irregulares de distintas dimensiones y obviamente con distinto contenido de sustancia activa.

De esta forma, solamente con el desarrollo previsto por la presente invención se han podido equiparar las microtabletas con las gotas líquidas usuales, **reuniendo por una parte la exactitud de dosificación que ofrece el goteo de composiciones líquidas, con las ventajas de administrar composiciones sólidas**, para las cuales es posible usar todos los recursos disponibles en el estado del arte, tales como matrices y revestimientos retardantes, entre otros.

Por lo tanto, es completamente claro que la composición descrita en la presente invención, **caracterizada por estar constituida por microtabletas con un diámetro inferior a 3 mm y que presenta las ventajas anteriormente expuestas**, no puede resultar evidente a la luz de unos documentos que no se encuentran dirigidos a solucionar el mismo problema técnico, pero sobretodo, que ni siquiera mencionan el concepto de microtableta *per se*.

Adicionalmente, si bien **D1** y **D2** describen preparados multi-particulados basados en microesferas, microperlas (beads), granulados o pellets de granulometría similar, los cuales eventualmente pueden comprimirse en forma de tabletas o ser cargadas en cápsulas, **estas formas multi-particuladas no permiten una dosificación individual tan exacta como las composiciones de la invención** porque, como sabe todo perito en la materia, **las variaciones de granulometría, y por lo tanto también de proporción de sustancia activa**, de un pellet a otro o de una partícula de granulado a otra (incluso dentro de un mismo lote), **son enormes, generalmente encontrándose entre un 60 y un 70%**. Esto se debe a que los pellets o granulados y demás multiparticulados **no se fabrican por compresión dentro de un molde individual como las tabletas**, sino que por el contrario, se fraccionan de una barra extruida o por granulación en paila (ver **D2**, pág. 12, línea 9), **dando lugar a fracciones irregulares**.

Por lo tanto, **no puede garantizarse una dosificación confiable por recuento de pellets o granulados** para adaptar la dosis a las necesidades individuales de un paciente, **como efectivamente sería posible con las microtabletas de la invención**. Adicionalmente, la dosificación exacta con los microparticulados conocidos exigiría al menos el uso de una balanza de precisión de laboratorio, lo cual obviamente es imposible en la práctica médica diaria. Incluso, si se prepararan tabletas a partir de los pellets de 1 a 3 mm de diámetro que se describen en **D1** o **D2**, estas tabletas necesariamente tendrán un diámetro mayor de 3 mm, debido a las técnicas de compresión de tabletas, **y por lo**

tanto actuarán como comprimidos convencionales que deben ser fracturados para su adaptación a las necesidades de cada paciente.

En consecuencia, es claro que los documentos **D1** y **D2** no pueden ser considerados como referencias relevantes que pudieran conducir a una persona versada en la materia a la composición tal como ha sido reivindicada en la presente solicitud, toda vez que precisamente sus enseñanzas se encuentran dirigidas a los procesos de formulación convencionales para la obtención de **sistemas microparticulados que presentan los problemas para una dosificación exacta de opioides que son superados gracias a la invención bajo estudio**.

En conexión con lo anterior, es claro que los demás antecedentes tampoco pueden ser considerados elementos capaces de desvirtuar el nivel inventivo del objeto de la presente solicitud, toda vez que al igual que **D1** y **D2**, dichos documentos se encuentran dirigidos a solucionar problemas diferentes al problema subyacente de la presente invención, empleando para ello conceptos tecnológicos diferentes y, sobretodo, no enseñan ni mencionan la noción de microtabletas tal como debe ser entendida en el contexto de la solicitud en discusión.

Con el fin de demostrar lo anteriormente expuesto, me permito dirigir la atención del señor Examinador, en forma breve, a los siguientes argumentos, los cuales permiten demostrar cómo estos documentos **D3** a **D5** carecen de toda relevancia frente a la presente invención.

En primer lugar, me permito resaltar el hecho de que el documento **D3** describe **partículas formadas por múltiples capas**, cuya fabricación es sumamente compleja, **sin revelar ninguna forma de microtabletas que puedan cumplir con la finalidad de la invención**. Adicionalmente, en dicha referencia no se fabrican comprimidos, sino que por el contrario, los objetos descritos por **D3 se preparan en un granulador** (ver columna 6, parte inferior), lo cual presenta los inconvenientes arriba citados.

Por consiguiente, es completamente claro que a partir de un documento que enseña **partículas de múltiples capas** preparadas por medio de una **técnica de granulación convencional**, una persona versada en la materia no podría llegar a una composición constituida por **microtabletas de diámetro menor a 3 mm**, resultado de una **técnica de compresión en molde** gracias al cual todas las tabletas **tienen un diámetro idéntico**, lo que permite la dosificación exacta que los opiodes requieren toda vez que las microtabletas son equiparables a las gotas líquidas usualmente empleadas.

Por otra parte, el señor Examinador cita en forma sorprendente el documento **D4**, el cual se encuentra dirigido a fármacos para el tratamiento de la obesidad, la diabetes, etc.

(columna 1, líneas 16 y siguientes), y que por lo tanto corresponde a un documento que enseña una materia **totalmente distinta del objeto de la invención**.

En forma análoga con lo anterior, el señor Examinador cita el documento **D5**, que corresponde simplemente a un compendio de técnicas generales usuales en la industria farmacéutica, pero que **no contiene ninguna enseñanza que se refiera al problema particular encarado en la presente solicitud**.

7. **Enseñanzas del Manual Andino de Patentes para analizar el Nivel Inventivo**:

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a algunos de los apartes del **Manual Andino de Patentes**, publicación que ha sido preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, en donde se establece en su acápite de "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser aplicados en el presente caso.

Por ejemplo, el mencionado **Manual** establece que: "Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención o **trata de solucionar el mismo problema o uno semejante**. Por ejemplo, en el área química el estado de la técnica más cercano puede ser aquél que describa un producto estructuralmente semejante al producto de la invención o **un uso o actividad semejante al de la invención**"[1] (resaltado fuera de texto).

En este sentido, y de acuerdo con los argumentos presentados, es claro que la evaluación del requisito de nivel inventivo de la presente solicitud se llevó a cabo **partiendo de las enseñanzas de documentos que no se encuentran dirigidos a solucionar el mismo problema técnico, ni presentan composiciones con el mismo uso o actividad de los revelados por la presente solicitud**. En otras palabras, el señor Examinador está considerando un número significativo de referencias que no constituyen una anticipación relevante de la materia objeto en cuestión para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, y a partir de las cuales es claro que no se podría llegar a la solución propuesta por el solicitante.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el **Manual Andino de Patentes** también se pronuncia con respecto a los indicios que permiten establecer la presencia de altura inventiva de una solicitud de patente. Específicamente, en dicho Manual se establece lo siguiente:

[1] COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 77.

"**10.4 Indicios de la existencia de nivel inventivo**

En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:

- **el carácter inesperado del resultado**;
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta;
- **el hecho de haber superado dificultades técnicas reales**;
- **la originalidad de la solución**, que se aparta del camino conocido y abre una nueva vía; y
- **el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha**"[2] (resaltado fuera de texto)

Tal como se ha expuesto tanto en la descripción de la solicitud bajo estudio, como en el presente escrito, el estado de la técnica enseñaba composiciones de efecto analgésico con liberación retardada de sustancia activa consistentes en una pluralidad de sustratos opiodes de dosis unitaria diaria, que se hallan en forma de **esferoides, microesferas, glóbulos o granulados**. Sin embargo, para preparar este tipo de sustratos, **son necesarias técnicas relativamente complejas** de formulación, como por ejemplo el procedimiento de estructuración estratificada o el procedimiento de extrusión y esferonización.

Adicionalmente, para muchas aplicaciones terapéuticas existía la necesidad de un medicamento que contuviera un analgésico y que permitiera su dosificación individual **tal como es posible en las formas de administración líquidas** de carácter oral, como las gotas, y que además en su **preparación pudiera hacerse uso de procedimientos de formulación convencionales relativamente no complejos, tales como la preparación de comprimidos**.

Este problema ha sido solucionado por el solicitante mediante la presente invención, por medio de una composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico opiode, **consistente en una microtableta con diámetro menor de 3 mm**, mediante la cual se logran las ventajas de **dosificación oral exacta en forma sólida comparable a la administración líquida, cuya subdivisión es fácilmente controlable** y que **se puede preparar mediante técnicas convencionales poco complejas**, con lo cual se da respuesta a una necesidad largamente sentida en el estado de la técnica relacionado con las formas de dosificación sólidas orales.

[2] Ibid, p. 81

Más aún, gracias a la presente invención, la exactitud de dosificación con microtabletas incluso **supera a la de goteo de líquidos**, porque en este último caso la velocidad de salida de las gotas o el ángulo del gotero con relación a la vertical influye sobre el tamaño de las gotas, y en consecuencia sobre la cantidad de sustancia activa, **lo que no ocurre con las microtabletas de la presente solicitud**.

Por lo tanto, es claro que la invención bajo estudio sí cumple con varios de los indicios señalados por la Secretaría General de la Comunidad Andina para reconocer el nivel inventivo de una solicitud de patente, toda vez que **supera dificultades técnicas reales, se presenta como una solución original que responde a una necesidad ya antigua e insatisfecha**, y sobretodo, que **este resultado es claramente inesperado** para una persona versada en la materia, máxime si esa persona toma como base las enseñanzas de documentos como los citados, que no se encuentran dirigidos a solucionar el mismo problema técnico y que, en consecuencia, no pueden guiar a la persona versada en la materia para que llegue a la invención en forma **obvia o evidente**, tal como lo establece la norma andina para poder afirmar una falta de nivel inventivo.

8. CONCLUSIÓN

En primer lugar, se ha demostrado que las reivindicaciones 17 y 19 (originales 18 y 20) sí cumplen con los requisitos de unidad de invención y claridad de la solicitud respectivamente, toda vez que la reivindicación 17 mantiene efectivamente un **concepto inventivo único** acorde con el objeto de la solicitud, y la reivindicación 19 es suficientemente clara, dado que enseña una propiedad de la composición reivindicada **adicional** a la ya completa definición dada por las reivindicaciones anteriores, con lo cual la persona versada en la materia a quien va dirigida la invención puede identificar claramente las características de la invención.

Por otra parte, se ha demostrado de manera certera que las enseñanzas de los documentos **D1** a **D5** no contienen las indicaciones necesarias que permitirían, a una persona con conocimientos medios en la materia, llegar de manera obvia a los objetos revelados por la presente solicitud, toda vez que nada en la combinación de estas enseñanzas con el conocimiento promedio que debe poseer esta persona, le permitirían prever los inesperados y sorprendentes resultados obtenidos con la composición reivindicada constituida por microtabletas de diámetro menor a 3 mm, puesto que ninguna de dichas referencias se encuentra dirigida a solucionar el mismo problema técnico enfrentado y resuelto por el solicitante, como lo es el poder proporcionar una composición oral sólida fácilmente preparable y que en términos de la dosificación de agentes opioides sea tan o más exacta que las formulaciones líquidas.

132/19

Finalmente, se ha demostrado que en forma contraria a lo que afirma el señor Examinador, la presente invención sí representa un aporte técnico al estado del arte, toda vez que **representa un avance al proporcionar composiciones orales SOLIDAS para la liberación retardada de agentes analgésicos opioides que pueden ser dosificadas en forma exacta, cuya subdivisión es fácilmente controlable y que se pueden preparar mediante técnicas convencionales poco complejas**, siendo esta una serie de efectos técnicos y avances totalmente inesperados, que proporcionan una respuesta original y sencilla a necesidades técnicas reales y largamente sentidas que antes de la presente invención no tenían solución.

En consecuencia, se ha demostrado en forma contundente que la presente solicitud sí cumple con los requisitos de UNIDAD DE INVENCION, CLARIDAD DE LA SOLICITUD Y NIVEL INVENTIVO exigidos para ser merecedora del privilegio de patente.

9. Anexo me permito presentar:

(1) Recibo número 05 – 44,482 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

(2) Copia del Resumen - Objeto y Finalidad de la Invención y de las páginas 15 a 18, correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones, en los cuales se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente.

10. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

133130

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 44,482
FECHA : JUNIO 15 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077690	15/06/2005	6,757,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL : $	91,000.00

)ON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

00-002.025

134 131

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico que comprende al menos un opioide y constituida por microtabletas con diámetro < 3 mm.

REIVINDICACIONES

1.- Composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico, CARACTERIZADA porque el analgésico comprende al menos un opioide, estando constituida la composición por microtabletas de diámetro menor de 3 mm.

2.- Composición según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque las microtabletas tienen un diámetro de 1 a 3 mm, preferiblemente 1,5 a 3 mm.

3.- Composición según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque el opioide está elegido del grupo que comprende hidromorfona, oxicodón, morfina, levorfanol, metadona, dihidrocodeína, fentanil, codeína, dihidromorfina, petidina, piritramida, buprenorfina, tilidina, tramadol, sus sales o mezclas.

4.- Composición según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque el opioide está elegido del grupo que comprende tramadol, clorhidrato de tramadol, morfina, clorhidrato de morfina, y/o sulfato de morfina.

5.- Composición según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque las microtabletas presentan el analgésico uniformemente distribuido en una matriz retardante.

6.- Composición según la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque la matriz comprende al menos un polímero, cera, aceite, grasa, ácido graso, alcohol graso o su éster correspondiente.

7.- Composición según la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque en calidad de polímero se utilizan éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas.

8.- Composición según una de las reivindicaciones 5 a 7, CARACTERIZADA porque el material de la matriz está elegido del grupo que comprende etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, mono y/o diglicéridos de ácidos grasos C_{12}-C_{30} y/o alcoholes grasos C_{12}-C_{30}.

9.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque las microtabletas presentan al menos un revestimiento.

10.- Composición según la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque el revestimiento es retardante.

11.- Composición según la reivindicación 9 o 10, CARACTERIZADA porque el revestimiento está basado en una cera o polímero insoluble en agua.

12.- Composición según la reivindicación 11, CARACTERIZADA porque el polímero está elegido entre resinas acrílicas o derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa.

137-154

13.- Composición según la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque el material de revestimiento está elegido entre etilcelulosa y/o un poliacrilato y/o un polimetacrilato.

14.- Composición según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA porque las microtabletas están envasadas en una cápsula.

15.- Composición según la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque cada cápsula contiene una cantidad definida de microtabletas correspondientemente a la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar adaptadas a cada individuo.

16.- Composición según la reivindicación 15, CARACTERIZADA porque la cantidad de microtabletas en la cápsula es suficiente para una o dos aplicaciones por día.

17.- Composición según la reivindicación 1 a 13, CARACTERIZADA porque las microtabletas son extraibles con ayuda de una unidad dosificadora, preferiblemente un dispensador, en una cantidad mensurable correspondientemente a la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar correspondiente a cada individuo, de una reserva de microtabletas.

18.- Composición según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA porque una cantidad determinada de microtabletas correspondiente a la duración de liberación y cantidad de analgésico a liberar correspondiente a cada individuo están comprimidas con

138 135

auxiliares y aditivos convencionales, para formar una tableta.

19.- Composición según una o varias reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque el analgésico se libera hasta más de 75% en el término de 30 minutos.

1339 DG 136

United States Patent [19]

Pich et al.

[11] **Patent Number: 4,828,843**

[45] **Date of Patent: May 9, 1989**

[54] CYLINDRICAL MICROTABLETS

[75] Inventors: **Claus H. Pich; Thomas Moest,** both of Moorrege, Fed. Rep. of Germany

[73] Assignee: **BASF Aktiengesellschaft,** Ludwigshafen, Fed. Rep. of Germany

[21] Appl. No.: **210,852**

[22] Filed: **Jun. 24, 1988**

Related U.S. Application Data

[60] Division of Ser. No. 45,194, Apr. 30, 1987, Pat. No. 4,797,287, which is a continuation of Ser. No. 745,960, Jun. 18, 1985, abandoned.

[30] **Foreign Application Priority Data**

Jun. 19, 1984 [DE] Fed. Rep. of Germany 3422619
Jun. 19, 1984 [DE] Fed. Rep. of Germany 8418439

[51] **Int. Cl.**[4] **A61K 9/20;** A61K 9/28; A61K 9/36

[52] **U.S. Cl.** **424/480;** 424/464; 424/474

[58] **Field of Search** 424/464, 474, 480

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,175,521	3/1965	Hershberg	424/14
3,473,490	10/1969	Corvi-Mora	107/54
4,294,819	10/1981	Tencza	424/14
4,339,428	7/1982	Tencza	424/21

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

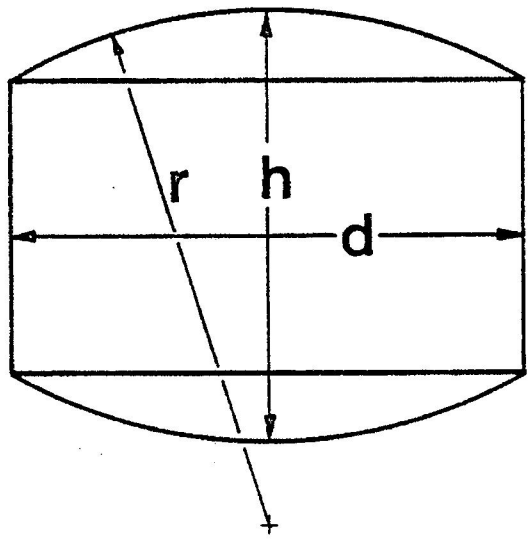
996819	6/1965	United Kingdom .
1204580	9/1970	United Kingdom .
2039737	8/1980	United Kingdom .
2091554	8/1982	United Kingdom .

Primary Examiner—Shep K. Rose
Attorney, Agent, or Firm—Keil & Weinkauf

[57] **ABSTRACT**

Cylindrical microtablets which have a convex upper face and a convex lower face and whose cylinder diameter and height independently of one another are each from 1.0 to 2.5 mm and the ratio of the said diameter to said height is from 1:0.5 to 1:1.5, an a process for their preparation.

2 Claims, 1 Drawing Sheet


r
h
d

CYLINDRICAL MICROTABLETS

This is a division of application Serial No. 045,194, filed Apr. 30, 1987 now U.S. No. 4,797,287, which is a continuation of application Serial No. 745,960, filed June 18, 1985, now abandoned.

For many purposes, it is desirable to have particles 1–2.5 mm diameter which possess a very uniform particle size and regular shape, high weight uniformity, very low porosity, a reproducible surface structure and a high content of active substance. For example, the administration of drugs in the form of pellets which can be introduced into, for example, capsules is generally preferred to the administration of compact tablets because very high local concentrations of active compound in the gastrointestinal tract are avoided with multi-unit-dose-system pellets, in contrast to single-unit-dose-system tablets. However, uniform filling of capsules necessitates uniform size and shape of the pellets. Moreover, the very steady release of active compound per unit time generally desired in the case of sustained-release pellets is only possible if the pellets are of uniform size and shape. The same applies to pellets which are provided with a coating resistant to gastric juice. Only regularly shaped particles permit uniform coating with a very small amount of coating agent.

It is also desirable to prepare pellets which have the stated properties and are of such uniformity that single-unit doses are possible. This means that each individual pellet particle must meet the requirements set by the European pharmacopeia with regard to the single-unit dose forms described there. The necessary weight uniformity for tablets is specified in the European pharmacopeia, vol. III, page 77.

The specifications regarding the disintegration times for uncoated tablets (loc. cit page 235), of coated tablets which are soluble in gastric juice (loc. cit page 237) and of tablets which are provided with a coating resistant to gastric juice (loc. cit page 237) must be met by each pellet particle.

Pellets are usually produced by a pelletizing process, for example using a disk or drum pelletizer, in a coating pan or with the aid of other apparatuses for agglomerative granulation, or by extrusion, cutting of the extrudates and rounding off the resulting cylindrical particles on appropriate conventional apparatuses. These processes are described, for example, by R. Voigt, in Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 2nd edition, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1975, 158–169, and in Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th edition, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971, VII A, 312–318.

All of these processes have the disadvantage that they give a broad particle size distribution, so that oversize and undersize particles have to be separated off. Moreover, the shape and/or the surface structure are frequently non-uniform. In all of these processes, a solvent is incorporated and then evaporated, so that a porous structure is produced. The weight of the individual particles fluctuates greatly. Single-unit doses are impossible since the requirements of the European pharmacopeia are not met.

These disadvantages are overcome if tablets are produced by pressing, but tablets having a diameter of less than 3 mm are unknown to date.

Skilled workers from the manufacturing sector for tableting presses and tools, ie. dies and punches, are

unanimous in the opinion that it is impossible to produce smaller tablets. The reasons for this are the sensitivity of the thin punches, which are compressed and break off when used in conventional presses, the required precision of the tableting presses, and the requirements with respect to the free-flowing properties, particle size and particle size distribution of the tableting material.

It is an object of the present invention to produce particles having the properties described at the outset.

We have found that this object is achieved by a process for the production of cylindrical microtablets which have a convex upper face and a convex lower face and whose cylinder diameter and height, independently of one another, are each from 1.0 to 2.5 mm, preferably from 2.0 to 2.3 mm, and their ratio is from 1:0.5 to 1:1.5, preferably from 1:0.9 to 1:1.1, wherein a free-flowing tableting material having a maximum particle diameter of 30%, preferably 20%, of the tablet diameter and containing less than 10, preferably less than 5, per cent by weight of dust (with particle diameters of less than 50 μm) is pressed with a force of from 0.4 to 3, preferably from 1 to 2, kN.

The required tableting materials having the stated particle size and the stated low dust content are advantageously obtained by milling larger particles, preferred mills being those which have a low shearing action. The process furthermore requires novel tableting presses unlike those available commercially to date. Not only must they possess correspondingly small dies and punches, but the measuring range for the applied compressive force must be adapted to the smaller dimensions of the microtablet. The tools must be controlled in a particularly precise manner. Sensitive control of the metering is required in order to avoid deviations of the mean tablet weight during the pressing procedure, since overfilling the dies leads to overloading of the tools. Finally, it is necessary to provide a very efficiently functioning scraper, which conveys the microtablets carefully and without damage, but also reliably without leaving a residue, from the die into the discharge device.

The radius of curvature r of the convex upper and lower faces of the cylindrical microtablet is from 0.6 to 1.5 times, preferably from 0.7 to 0.9 times, the diameter of the cylinder. With smaller radii of curvature (a spherical shape), the tools do not withstand the pressure required, while with larger radii flat upper and lower faces (infinite radius of curvature) are approached, with the disadvantage that the edges present problems during coating and are susceptible to mechanical damage.

The height of the tablet is the maximum dimension along the cylinder axis.

Free-flowing, as used herein, is intended to mean that the cotangent ϕ of the angle of slope determined in accordance with DIN 53916 is greater than 1.2, preferably greater than 1.4.

The term dust content, as used herein embraces the product fractions having particle diameters of less than 50 μm. The amount of such fractions in the material being pressed should be less than 10, preferably less than 5, per cent by weight.

Pharmaceutical microtablets contain one or more active pharmaceutical compounds in an effective amount, in addition to conventional pharmaceutical auxiliaries.

The novel microtablets weigh from 1 to 20, preferably from 5 to 10, mg. The relative standard deviations of the mean weights of 50 weighed microtablets prepared

by this process are less than 4%, in general even less than 2.5%. They meet the requirements of the European pharmacopeia in respect of weight uniformity of tablets. For a definition of the standard deviation, see textbooks of statistics, eg. Siegfried Noack, Auswertung von Mess- und Versuchsdaten mit Taschenrechner und Tischkomputer, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York 1980, pages 192–201.

After having been provided with a retarding lacquer coating, conventional pellets of non-uniform size and shape give characteristics for the release of active compound which exhibit pronounced scatter in individual cases. This is attributable to the different surface areas of pellets which have different diameters.

Smaller pellets which have a large surface area per unit weight require a larger amount of coating material than larger pellets with a smaller surface area per unit weight, in order to produce a coating which has the same thickness and is thus equally effective. This broad distribution of release rates is reinforced by the effects of shape factors, since particles with edges and corners or raised surface structures require a larger amount of coating material in order to cover these irregularities.

When an average amount of surface coating material is applied during the coating procedure, only a few pellets will achieve the desired average release characteristics. Release from large and flat particles will be slower, and that from small and irregular particles will be faster.

Mixing these different particles leads to addition of the individual release characteristics and hence to pronounced deviation from the desired linear characteristics. O-order release is not possible in the case of a large number of simultaneously releasing pellets, as are present, for example, after a hard gelatine capsule has been dissolved.

If the novel microtablets are provided with a retarding coating by a conventional method, for example by fluidized-bed coating or by coating in a perforated drum coater with coating solutions based on, for example, ethylcellulose or acrylic resins, the uniformity of size, shape and surface structure of the microtablets leads to coatings which ensure that each retard pellet releases the active compound present at a steady rate. A pellet ensemble, eg. the contents of a hard gelatine capsule, has the same narrow-band release characteristics, ie. linear variation with time.

The skilled worker is familiar with the problem of using coatings which are soluble in intestinal juice to formulate conventional pellets resistant to gastric juice so that the active compound present in the pellets is reliably protected from the action of the acidic medium in the stomach. Protection from gastric acid is necessary particularly for acid-sensitive substances, eg. the enzyme lipase. In the case of pellets of this type, a coating which is resistant to gastric juice usually requires a very large amount of coating material, which accounts for as much as 50% of the total weight of the coated pellets. Nevertheless, such resistant pellets too are generally only resistant to gastric juice in the sense that the active compound does not diffuse through the coating and into the gastric acid, but not in the required way whereby the gastric acid is not diffused in the opposite direction through the coating and into the interior of the pellet.

With the novel microtablets, pellets which are completely resistant to gastric juice can be produced without particular expense. With the aid of the above-mentioned coating procedures, pellets which are homogeneously resistant to gastric juice can be obtained by applying coatings based on conventional coating systems, such as cellulose acetate phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate. The consumption of coating material is not more than 25% (w/w), depending on the pellet size; in many cases 10% (w/w) is sufficient.

The novel microtablets can consist of a very wide range of materials and accordingly can be used for a very large variety of purposes. For example, they can be employed as catalysts in the petroleum and chemical industries, or as readily meterable starting materials or additives for solutions as used in a very wide variety of industrial processes, for example for finishing and dyeing textiles, tanning, impregnation, etc. However, the most important and very particularly preferred field of use is in the pharmaceutical sector. Their advantages are particularly utilized when they are provided with a retarding or gastric juice-resistant coating. Retardation can be effected by the matrix principle or, preferably, by means of a coating. The very particularly preferred novel microtablets provided with a coating resistant to gastric juice are those which contain panoreatin as the active compound.

Surprisingly, not only is it possible to produce microtablets having a diameter of less than 2.5 mm by pressing, but these microtablets furthermore possess unexpectedly good pressing characteristics, and the pressability of materials intended for pressing is, surprisingly, better in the case of such small tablets.

For example, it is possible to produce microtablets having a high content of substances which are difficult to press.

Paracetamol can be pressed, via PVP granules, to give mechanically stable microtablets containing 95% of active compound. These are so stable that they can be coated in a Wurster apparatus.

10 mm tablets prepared from the same granules by way of comparison cannot be coated since they undergo laminar cleavage under mechanical load.

This cannot be prevented by means of a higher compressive pressure, this resulting, on the contrary, in direct capping.

The mold release agent talc can likewise be pressed via PVP granules to give firm microtablets having a content of 95%. These microtablets, too, are so stable that they can be coated without difficulty in a Wurster apparatus.

10 mm tables prepared from the same granules by way of comparison possess only little strength. When they are fluidized in the Wurster apparatus, the mechanical abrasion is sufficient to cause the tablets to lose their shape.

Pancreatin can be pressed to give tablets having a content of 99.5%.

If these granules are pressed using conventional round tools of 10 mm diameter, either capping is observed or the strength of the resulting tablets is insufficient to permit them to be further processed.

In the Examples, parts and percentages are by weight.

EXAMPLE 1

Commercial coarse-particled ascobic acid which met the requirements of the pharmacopeia was comminuted on a roll mill so that 1.2% remained on a sieve having a mesh size of 0.4 mm. The fraction below 50 μm was 7.5%

1,940 g of this milled vitamin C were mixed with 50 g of microcrystalline cellulose and 10 g of magnesium sterate in a 5 liter mixer. The mixture, having free-flow characteristics according to DIN 53916 which corresponded to cotangent $\phi = 1.45$, was pressed on an eccentric press equipped with instrumentation and having precise punch control to give microtablets having a diameter of 1.5 mm and a height of 1.8 mm, the compressive force used being 0.9 kN. The radius of curvature was 1.0 mm.

The mean weight of 50 microtablets was 3.56 mg, the relative standard deviation being 2.9%. The microtablets met the pharmacopeia requirements in respect of weight uniformity for tablets.

After 300,000 microtablets had been prepared, the press tool still remained completely undamaged.

EXAMPLE 2

The oversize was removed from commercial potassium chloride which met the pharmacopeia requirements by means of a 0.5 mm sieve. The fine fraction contained 2.7% of dust having a size of less than 50 μm.

After 11,940 g of this potassium chloride fraction has been mixed with 60 g of magnesium stearate in a 50 liter mixer, the mixture had free-flow characteristics according to DIN 53916 which corresponded to cotangent $\phi = 1.49$.

This material for pressing was converted to pellet-like microtablets having a diameter of 2.0 mm and a height of 2.0 mm on a 24-punch rotary press with sensitive monitoring of the compressive force and control of metering, and with a very precisely operating scraper, the compressive force used being 1.5 kN. The radius of curvature was 1.4 mm, the mean weight of 50 microtablets was 11.2 mg and the relative standard deviation was 1.8%.

The microtablets met the pharmacopeia requirements for weight uniformity for tablets. After the preparation of 100,000 microtablets, the press tool was still undamaged.

The potassium chloride microtablets were coated continuously in a fluidized-bed spray granulator with an ethanolic ethylcellulose solution whose concentration was 5.5% (w/w). The specific viscosity of the ethylcellulose was 10 mPas. The polymer solution contained 20%, based on the weight of the polymer, of dibutyl phthalate as a plasticizer.

Talc was suspended in this solution, as a filler, in an amount of 50% (w/w), based on the weight of the polymer. The total amount of coating material was 5% (w/w), based on the coated potassium chloride microtablets. The fluidized-bed coating procedure was controlled so that the product temperature was from 23 to 25° C.

Filling of the retarded potassium chloride microtablets produced in this manner into hard gelatine capsules could be carried out very easily and precisely in conventional apparatuses.

Potassium chloride release as determined by the paddle method according to U.S. pharmacopeia XX showed the following behavior:

Time (h)	Amount liberated in %
1	14
2	30
4	62
8	98

COMPARATIVE EXPERIMENT

For comparison, potassium chloride pellets were prepared on a disk pelletizer, 4% (w/w) of hydroxypropylmethylcellulose being incorporated as a binder, and undersize particles smaller than 1.6 mm and oversize particles larger than 2.0 mm were separated off by means of a sieve. The useful fraction was retarded by a similar process, the total amount of coating material being 5.5% (w/w) based on the coated potassium chloride pellets.

Release of potassium chloride gave the following values:

Time (h)	Amount liberated in %
1	27
2	46
4	60
8	93

Comparison of the two products showed that the retarded potassium chloride microtablets used according to the invention approach ideal behavior, ie. 0-order release, whereas the conventionally prepared potassium chloride exhibits substantial deviations.

EXAMPLE 3

Pancreatin prepared by the extraction method was comminuted on a roll mill so that the fraction above 0.5 mm was 0.8%, and the dust fraction below 50 μm was 3.5%.

After 1,990 g of this pancreatin had been mixed with 10 g of magnesium stearate in a 5 liter laboratory mixer, the mixture had free-flow characteristics according to DIN 53916 which corresponded to cotangent $\phi = 1.35$.

This material for pressing was converted to microtablets having a diameter of 2.25 mm and a height of 2.2 mm on an eccentric press equipped with instrumentation, and having precise punch control, the compressive force used being 2 kN. The radius of curvature was 1.7 mm. The mean weight of 50 microtablets was 8.5 mg and the relative standard deviation was 2.4%.

The microtablets met the pharmacopeia requirements in respect of weight uniformity for tablets.

The pancreatin microtablets were coated in a rotating perforated drum (Accela Cota 24" from Manesty, Liverpool having a drum with 0.3 mm perforations produced by laser beam) with a solution of hydroxypropylmethylcellulose phthalate in a 3: 7 isopropanol/ methylenechloride mixture with the aid of a two-material nozzle. The concentration of the solution was 7% (w/w). The total amount of the coating polymer was 14% (w/w), based on the coated pancreatin microtablets. 20% (w/w), based on the polymer material, of dibutyl phthalate was added to the polymer solution, as a plasticizer.

The coating procedure was controlled so that when the coating solution was metered at a rate of 40 ml/min, the product temperature remained at 24–26° C.

The pancreatin microtablets resistant to gastric juice could be introduced into hard gelatine capsules very easily and precisely using conventional apparatuses.

The resistance to gastric juice was tested by the method described in Ph. Eur. Furthermore, the penetration of synthetic gastric acid into the pellets was determined by measuring the content of lipase after the acid had been allowed to act for 2 hours, and comparing this content with the initial value.

In the microtablets resistant to gastric juice and produced according to the invention, no decrease in the lipase activity could be detected.

For comparison a commercial product containing pellets resistant to gastric juice was investigated. Although this product was resistant to gastric juice according to the pharmacopeia specification, the lipase activity was found to decrease by 60% after exposure to synthetic gastric acid for 2 hours. The amount of coating in this product was determined as 38% (w/w).

To compare the tabletting behavior, circular 10 mm tablets were prepared from the same material for pressing, containing 99.5% of pancreatin.

These tablets possess only a low breaking strength and exhibit high abrasion. An attempt to coat them in a Wurster apparatus had to be terminated because fragments and particles produced by abrasion did not permit useful coating to be carried out.

EXAMPLE 4

Finely powered active carbon was granulated in an intensive mixer, together with starch paste, prepared by heating 10% of corn starch in water. The amount of starch paste was 15% (w/w). The moist granules were passed through a sieve of 1.6 mm mesh size, dried in a drying oven and then comminuted in a suitable mill so that the fraction above 0.5 mm was 2.8% and the dust fraction below 50 μm was 1.4%.

These granules were mixed with 3% of talc to give a mixture having free-flow characteristics according to DIN 53916 which corresponded to cotangent $\phi = 1.6$.

This material for pressing was converted to microtablets having a diameter of 2.0 mm and a height of 2.5 mm on a 24-punch rotary press with sensitive monitoring of the compressive force and control of metering and with a precisely operated scraper, the compressive force used being 1.5 kN. The radius of curvature was 1.4 mm, the mean weight of 50 microtablets was 8.2 mg and the relative standard deviation was 2.5% the microtablets met the pharmacopeia requirements in respect of weight uniformity for tablets.

EXAMPLE 5

Coarse-particled propafenone was comminuted using a roll mill so that the fraction above 0.6 mm was 0.2% and the dust fraction below 50 μm was 0.9%.

When 1,600 g of this propafenone had been mixed with 250 g of microcrystalline cellulose, 100 g of lactose, 40 g of talc and 10 g of magnesium stearate in a 5 liter laboratory mixer, the resulting mixture had free-flow characteristics according to DIN 53916 which corresponded to cotangent $\phi = 1.5$.

This material for pressing was converted to microtablets having a diameter of 2.1 mm and a height of 2.0 mm on an eccentric press equipped with instrumentation, and having precise punch control, the compressive force used being 1.5 kN. The radius of curvature was 1.5 mm. The mean weight of 50 microtablets was 7.0 mg and the relative standard deviation was 1.5%.

The propafenone microtablets were coated continuously, in a fluidized-bed spray granulator having a Wurster insert, with a 20% strength (w/w) aqueous solution of hydroxypropylmethylcellulose (specific viscosity 3 mPas). The total amount of the coating polymer was 5% based on the coated propafenone microtablets. The coating procedure was controlled so that the product temperature remained at 31–34° C.

EXAMPLE 6

Iron (III) oxide powder for catalytic purposes was granulated with a 20% strength (w/w) aqueous solution of polyvinylpyrrolidone (specific viscosity K=25) in an intensive mixer. The moist granules were passed through a sieve of 2 mm mesh size, dried in a drying oven and then comminuted using a roll mill so that the fraction above 0.5 mm was 3.4% and the dust fraction below 50 μm was 5.8%. The amount of polyvinylpyrrolidone was 2% (w/w).

These granules were mixed with 2% of graphite to give a mixture having free-flow characteristics according to DIN 53916 which corresponded to cotangent $\phi = 1.4$.

This material for pressing was converted to microtablets having a diameter of 2.25 mm and a height of 2.25 mm on an eccentric press equipped with instrumentation, and having precise punch control, the compressive forced used being 1.2 kN. The radius of curvature was 2.0 mm. The mean weight of 50 microtablets was 15.8 mg and the relative standard deviation was 3.5%. The catalyst microtablets could be fluidized in a fluidized bed without any noticeable mechanical abrasion.

We claim:

1. A cylindrical pharmaceutical microtablet consisting essentially of pancreatin and having a surface coating which is resistant to gastric juices, the cylindrical microtablet having a convex upper face and convex lower face, wherein the cylinder diameter and the height independently of one another are each from 1.0 to 2.5 mm, the ratio from the said diameter to the said height being from 1:0.5 to 1:1.5, and the radius of curvature r of the convex upper and lower faces of the cylindrical microtablet is from 0.6 to 1.5 times the diameter of the cylinder.

2. The microtablet of claim 1 wherein said surface coating is selected from the group consisting of cellulose acetate phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate.

* * * * *

142

145

375
2005.09.22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Septiembre 15 de 2005

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación No.	00 002 025
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	[illegible] 8572
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el nuevo capítulo descriptivo comprendido en los folios 7 - 20 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 135 - 138 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 19 se refieren a una composición oral (en cápsula o tableta) de liberación controlada de al menos un analgésico (opioide: hidromorfona, oxicodona, morfina, levorfanol, metadona, dihidrocodeina, fentanil, codeina, dihidromorfina, petidina, piritramida, buprenorfina, tilidina ó tramadol) caracterizada porque está constituida por microtabletas de menos de 3 mm; donde el analgésico está uniformemente distribuido en una matriz retardante (de un polímero como EC, HPMC, HPC, HMC, glicéridos de ácidos grasos, una cera, aceite, grasa, ácido graso, alcohol graso ó éster), las microtabletas están recubiertas (con cera o resinas acrílicas de polímero de poliacrilato, polimetacrilato, alquilcelulosa ó EC).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un medicamento que contiene un analgésico que permite dosificación individual.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición oral con liberación controlada de al menos un analgésico, consistente en una microtableta de menos de 3mm de diámetro.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la

IPC: A 61 K 9/22.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania No. 19901683.6 del 18 de enero de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Unidad de Invención

El Art 25 de la D 486 estable que *"la solicitud de patente solo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo".*

Se observa que el objeto de la reivindicación 17 menciona que las **microtabletas** pueden ser extraibles con una **unidad dosificadora**, unidad dosificadora que no caracteriza a la composición y no mantiene el principio de la unidad de invención. Aunque el sistema de dosificación está hecho para proveer las microtabletas, el hecho de no ser ni una cápsula ni una tableta, hace que no haya unidad de invención porque tal sistema se define por sus propias características físicas relacionadas con su estructura y se estudian en otra clasificación. No se hizo la corrección necesaria solicitada en el concepto técnico anterior. ✓

4. Claridad de la Solicitud

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero en cuanto a las reivindicaciones 15 - 18, se observa que no se define en forma precisa cuál es la cantidad (en unidades, gramos, %) de microtabletas. El decir que esta depende del tiempo y la cantidad requeridas para cada paciente, no define ni concreta tal cantidad. (No se hizo la corrección necesaria solicitada en el concepto técnico anterior.)

En cuanto a la reivindicación 19 se observa que no se puede caracterizar una composición por el efecto o resultado a alcanzar, como la cantidad y el tiempo de liberación del principio activo (expresado como: "el analgésico se libera hasta más de 75 % en un tiempo de 30 minutos"); porque las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales, no por el resultado a alcanzar porque allí estarían contenidas no sólo la solución propuesta ahora por el solicitante (microtabletas de diámetro < 3 mm.), sino también todas las soluciones alternativas dadas, presentes o posteriores, que dieran este resultado. No se hizo la corrección necesaria solicitada en el concepto técnico anterior. ✓

5. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al publico por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará

dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el articulo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 18 de enero de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0 548 448	Sustrato de liberación controlada estabilizado que tiene una cubierta derivada de una dispersión acuosa de polímero hidrofóbico	Jun 30, 1993
D2	EP 0 630 646	Formulaciones de liberación controlada con dispersiones acuosas de etilcelulosa	Dic 28, 1994
D6	US 4 828 843	Microtabletas cilíndricas	May 9, 1989

6. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Las reivindicaciones 1 a 19 se refieren a una composición oral (en **cápsula o tableta**) de **liberación controlada** de al menos un analgésico (opioide: hidromorfona, **oxicodona**, **morfina**, **levorfanol**, **metadona**, **dihidrocodeina**, fentanil, **codeina**, dihidromorfina, petidina, piritramida, buprenorfina, tilidina ó **tramadol**) caracterizada porque está constituida por **microtabletas** de menos de 3 mm donde el analgésico está uniformemente distribuido en una **matriz retardante** (de un polímero como EC, HPMC, HPC, HMC, glicéridos de ácidos grasos; una cera, aceite, grasa, ácido graso, alcohol graso ó éster), las microtabletas tienen un **revestimiento retardante** (con **cera** o **resinas acrílicas** de polímero de poliacrilato, polimetacrilato, alquilcelulosa ó EC).

D1 enseña formas de dosis de liberación controlada como cápsulas, tabletas,

supositorios, esferoides, **microesferas recubiertas** con polímeros como derivados de celulosa, **resinas acrílicas**, **ceras**, alcoholes alifáticos superiores y ácidos poliláctico y poliglicólico. El principio activo puede ser analgésico como aspirina, **codeína**, **morfina**, **dihidromorfona**, **oxicodona**, etc. Los microgránulos recubiertos se colocan dentro de una **cápsula** o una **tableta** (ver pág 21).

D2 enseña formas de dosis de **liberación controlada** como cápsulas, tabletas, supositorios, esferoides, **microesferas recubiertas con polímeros** como derivados de celulosa, **resinas acrílicas**, **ceras**, alcoholes alifáticos superiores y ácidos poliláctico y poliglicólico, HPMC, PVP, PEO (ver folio 94). El principio activo puede ser analgésico como aspirina, **codeína**, **morfina**, **dihidromorfona**, **oxicodona**, **hidromorfona**, **levorfanol**, **metadona**, meperidina, **dihidrocodeina**, heroina, buprenorfina, **tramadol**, etc. (ver folios 95, 98). Los microgránulos recubiertos se colocan **dentro de una cápsula o una tableta** (ver folio 100).

D6 enseña microtabletas que tienen de 1.0 – 2.5 mm. Estas tienen forma, peso y tamaño de partícula uniformes. Y para administrar se introducen en cápsulas. Pueden contener uno o más compuestos activos. Pueden recubrirse con una laca retardante convencional como EC ó resinas acrílicas.

Se observa que la combinación de tan solo dos de estas anterioridades: D1 que enseña esferoides ó **microesferas recubiertas con polímeros** de **liberación controlada** donde el principio activo puede ser **analgésico opioide** y están **dentro de una cápsula o una tableta** ó D2: que enseña esferoides ó **microesferas recubiertas con polímeros** de **liberación controlada** donde el principio activo puede ser **analgésico opioide** y están **dentro de una cápsula ó una matriz** junto con D6 que enseña **microtabletas recubiertas** que tienen de **1.0 – 2.5 mm**; sugiere la **composición** de **liberación controlada en microtabletas** de menos de 3 mm (en **cápsula o tableta),** de al menos un **analgésico opioide**, que es objeto de esta solicitud. Entonces debido a que: (a) la conformación de la composición de esta solicitud, a partir de las anterioridades, es evidente para una persona conocedora de la materia; porque siendo bien conocidas las **microtabletas de liberación controlada de menos de 3 mm** y los **analgésicos opioides**, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar la composición de esta solicitud de manera similar, teniendo en cuenta estos componentes; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban los compuestos activos (**analgésicos**) y las estructuras (**microtabletas con revestimientos de liberación controlada**) requeridas en esta solicitud, así que el incluirlas de forma simultánea, era obvio para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de proporcionar un medicamento que contiene un analgésico que permite dosificación individual, se resuelve proporcionando una composición oral de al menos un analgésico, consistente en microtabletas de liberación controlada de menos de 3mm de diámetro que se suministran dentro de una cápsula, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades; las reivindicaciones son obvias y evidentes para una persona versada en la materia.
Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la composición, así que esta es obvia y evidente para una persona versada en la materia. De manera que no tiene **nivel inventivo**.

7. Respuesta a los Argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante en el folio 123 que adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio.

Se aclara al solicitante que se acepta el nuevo capítulo.

2. Dice el solicitante en el folio123 – 124 que el dispensador permite la dosificación exacta de las microtabletas.

Se reitera al solicitante que, como según se explicó en el apartado correspondiente, dicho dispensador, que además no está definido, si es diferente a las cápsulas farmacéuticas, entonces no cumple con el requisito de unidad de invención.

3. Dice el solicitante en los folios 124 – 125 que la reivindicación 19 sí es clara.

Se reitera al solicitante que no se puede caracterizar una composición por el efecto o resultado a alcanzar, como la cantidad y el tiempo de liberación del principio activo. Esta "propiedad" se puede incluir dentro de la descripción, pero la composición en sí se define perfectamente mencionando los compuestos que la conforman y la proporción en que se incluyen.

4. Dice el solicitante en los folios 125 – 129 que esta solicitud propone "una composición de administración oral con liberación controlada de al menos un analgésico opioide, consistente en una microtableta con diámetro menor de 3 mm" Y agrega que las anterioridades tratan sobre microgránulos ó pellets mas no sobre microtabletas de tamaño uniforme.

Se remite al lector al análisis de nivel inventivo,donde se observa que las microtabletas recubiertas con polímeros retardantes (de liberación controlada) eran conocidas en D6. Dichas microtabletas se elaboran por compresión y tienen peso, tamaño y forma uniformes.

8. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0 548 448	1 a 19	Nivel Inventivo
D2	EP 0 630 646	1 a 19	Nivel inventivo
D6	US 4 828 843	1 a 19	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la 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.

150 147

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 22 SET. 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 1421	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007