106 103

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

A B O G A D O S
BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
FAX: 57-1-3264272 57-1-6069702
FAX: 57-1-6069703 57-1-6069704
C A B L E S : L L O R E D A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllcco@lloredacamacho.com

GUSTAVO TAMAYO ARANGO
ALICIA LLOREDA RICAURTE
IGNACIO SANTAMARIA ESCOBAR
SANTIAGO GUTIERREZ BORDA
CLARA INES GOMEZ RIOS
ENRIQUE ALVAREZ POSADA
PUBLIO PERILLA LOZANO
TATIANA CARRILLO IREGUI
ANA MARIA CASTRO WEY
JAVIER SOLER ROJAS
ANA LUCIA RODRIGUEZ
ALEXANDRA ESTEBAN D'VERA
LUIS FREDY SANCHEZ CASAS
ANA LUCIA GONZALEZ RODRIGUEZ
MILENA PATRICIA RODADO ACOSTA
ANDRÉS HIDALGO SALAZAR
JINNA PAOLA PASTRANA ACOSTA
SILVIA MARGARITA MOTTA ROA
EDUARDO CORTES MARTINEZ
PAOLA JUDITH CARRANZA MORENO
EDGAR ARTURO LEON BENAVIDES
ANA MARIA ORJUELA PEREZ
MARCELA ORAMAS FONSECA

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00302028 00000005 Folios: 22
Fecha (AMD): 2005-09-21 16:06:07
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-**GRÜNENTHAL GmbH**.-Solicitud de Patente de Invención para **"PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE GLOBULOS CON UN CONTENIDO >= 50% EN PESO DE SUSTANCIA ACTIVA FARMACEUTICA"**.-Clase **A.61**.-Expediente número **00-002.028**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 30 de Junio de 2005.

2. **Aspectos relacionados con la claridad de la invención**

a) **Modificaciones que realzan la Claridad de la invención**

Con el fin de superar la objeción de claridad de la solicitud expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **944**, me permito manifestar que **es deseo del solicitante reivindicar un novedoso e inventivo procedimiento para la preparación de glóbulos, en vista de lo cual se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones**, las cuales corresponden a la misma materia objeto protegida por la patente concedida en los Estados Unidos número **US 6,558,704 B1**, concedida el 6 de Mayo de 2003, **que se encuentra dirigida a reivindicar el procedimiento para la fabricación de glóbulos con un contenido mayor del 50% de principio activo, el cual es objeto de la presente solicitud**. El sustento requerido para el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra a lo largo de la descripción, en particular en las enseñanzas de la página 1, líneas 1 a 5 de la misma, y en el anterior capítulo reivindicatorio presentado.

Adicionalmente, se han realizado leves modificaciones en las reivindicaciones presentadas, en relación a aquellas concedidas por parte de la Oficina de

Marcas y Patentes de los Estados Unidos, con el fin tanto de limitar las sustancias susceptibles de ser empleadas en el procedimiento reclamado a sustancias con una hidrosolubilidad ≥ 1 g/ml (ver página 4, línea 2 de la descripción de la presente solicitud), como para aclarar que el procedimiento reivindicado comprende las etapas específicas de: (i) preparación de una mezcla con características físicas definidas que dependen de los materiales que hacen parte de la composición, además de (ii) la granulación en fase acuosa, (iii) extrusión para formar glóbulos, (iv) esferonización y finalmente, y (v) el secado de los glóbulos. Por lo tanto, es claro que el procedimiento reivindicado se caracteriza en forma correcta por sus etapas y por las condiciones específicas que debe reunir la mezcla para que dicho procedimiento permita llegar a obtener el producto final deseado.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que las modificaciones mencionadas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente solicitud. Por el contrario, dichas modificaciones **obedecen a superar las objeciones a la claridad de la presente solicitud, definiendo en forma mucho más clara y precisa las etapas que involucra el procedimiento reclamado en la presente invención, para evitar que se confunda con un objeto que no es del interés del solicitante reivindicar tal como una composición (producto).**

b) **Argumentos que realzan la Claridad de la invención**

De otra parte, el señor Examinador pide definir la sustancia activa que integra la composición, cuando afirma lo siguiente: "*[...] tal como se reivindica, se pretenden proteger todas las composiciones que contengan más del 50% de todas las sustancias activas con solubilidad en agua >= 0.5 g/ml y celulosa microcristalina y HPC. Lo cual es muy general. Se debe restringir en forma precisa, concreta y concisa cuál es el contenido de la composición que realmente se quiere proteger*". Sobre este particular, me permito manifestar que el procedimiento reclamado en la presente solicitud no implica una interacción química de componentes específicos, que pudiera estar influenciada por la naturaleza de la sustancia activa. Adicionalmente, se debe comprender que el problema de pelletización, extrusión y esferonización es común entre todas las sustancias farmacéuticas altamente solubles en agua, especialmente **cuando se trata de la granulación en fase acuosa (a la cual se encuentra limitada la presente invención).**

Por lo tanto, no es necesario limitar el procedimiento reivindicado a una sustancia activa específica, toda vez que el mismo permite la obtención de glóbulos con altos contenidos de sustancia activa (hasta del 90%), sin importar la sustancia activa empleada. Aún más, al reivindicar el procedimiento

empleando en forma específica una sustancia activa particular, se estarían limitando en forma arbitraria los derechos que posee el solicitante, al permitir que exista la posibilidad de una infracción de la patente por parte de un tercero, quien podría aplicar el procedimiento revelado cambiando la sustancia activa por otra que cumpla con los requisitos de solubilidad exigidos en la presente invención.

Finalmente, vale la pena llamar la atención de ese Despacho al hecho de que ni siquiera en la patente **US 6,558,704 B1** se ha hecho tal limitación a una sustancia activa particular, a pesar que es sabido que la práctica estadounidense es muy severa para estos casos, lo cual claramente indica que los examinadores norteamericanos entienden la importancia del procedimiento para obtener glóbulos con altas concentraciones de principio activo, a partir de los principios activos que cumplan con las características de solubilidad requeridas. Sin embargo, con el fin de establecer una limitación aún mayor para la sustancia activa, se ha aumentado el límite de solubilidad a ≥ 1 g/ml en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

3. **Problema técnico y solución al mismo planteados en la presente invención**

Como se manifestó en el anterior memorial de 19 de Mayo de 2005, presentado como respuesta a las objeciones hechas por el señor Examinador mediante Concepto Técnico No. **270**, es ampliamente conocido en el estado del arte que cuanto mayor sea la solubilidad de una sustancia activa en agua, tanto menor será la cantidad de sustancia activa que pueda incorporarse en glóbulos obtenidos por granulación húmeda. En consecuencia, **el problema abordado por el solicitante de la presente invención es el de proporcionar un nuevo procedimiento que permita emplear sustancias activas con alta solubilidad en agua, para llegar a disponer de glóbulos con una concentración de sustancia activa muy superior a la concentración que actualmente se puede obtener por los métodos convencionales, la cual tan solo llega a ser del 60% en peso (como máximo)**, con ayuda de la extrusión por vía húmeda en fase acuosa.

Teniendo en cuenta el problema técnico planteado, la presente invención se encuentra dirigida a presentar una solución a la necesidad **existente de un procedimiento para obtener glóbulos que contienen sustancias activas farmacéuticas de alta solubilidad en agua, mediante extrusión en fase acuosa, que convenientemente presentan una granulometría muy definida, buen redondeado, y una concentración de principio activo muy superior a la de los glóbulos convencionales, llegando incluso al 90 % de sustancia activa.**

Por lo tanto, el problema técnico propuesto se resuelve mediante el procedimiento reivindicado en la presente invención toda vez que, por una parte, se establece que la

mezcla formada para granular debe tener una composición determinada y que por otra parte, una condición esencial del procedimiento es que se agregue solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización, sin disolver el principio activo. Adicionalmente, el señor Examinador debe tener en cuenta que **NO** pueden separarse entre sí estas dos condiciones, porque su combinación es indispensable y constituye la esencia del procedimiento reivindicado.

4. **Consideraciones con respecto a las objeciones al requisito de Nivel Inventivo contenidos en el Concepto Técnico No. 944**

El señor Examinador cita nuevamente los documentos **Remington Farmacia (D1), WO 9406416 (D2)**, y **US 5645858 (D3)** con el fin de **objetar el nivel inventivo** del procedimiento revelado en la presente invención, basándose de nuevo en los argumentos presentados en el anterior Concepto Técnico No. **270**, en donde se sustenta la obviedad del procedimiento reivindicado en la combinación de las enseñanzas de al menos dos de los documentos citados, de la siguiente manera: "*Se observa que la combinación de tan solo dos de estas anterioridades, como p. ej. **D1** y D3 ó **D2** y D3 sugiere la contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC de esta solicitud*".

Sobre este particular, me permito nuevamente llamar la atención de ese Despacho al hecho de que dicha afirmación **resulta equivocada** debido a que, a pesar de que las enseñanzas de los documentos citados se encuentran dentro del mismo campo técnico de la presente solicitud, **ninguno de los documentos citados por el señor Examinador aborda, o al menos intenta solucionar el mismo problema técnico** resuelto en la presente solicitud. Es decir, ninguno de los documentos citados le enseña o indica a una persona medianamente versada en la materia cómo llegar a diseñar **un procedimiento que implica la granulación en fase acuosa de sustancias activas de muy alta solubilidad en agua**, tal como el tramadol, **para obtener glóbulos con un contenido de sustancia activa alto, incluso del 90%**.

En efecto, ninguna de las enseñanzas de los documentos citados resulta relevante para desvirtuar el nivel inventivo del procedimiento de la presente solicitud, toda vez que **D1 solamente describe en forma muy general principios básicos para llevar a cabo revestimientos de película sobre formulaciones medicamentosas sólidas**. Además, en dicho documento **D1** se **proponen algunas soluciones para obtener la velocidad de liberación deseada, que se apartan del objeto de la presente invención, tales como:** (i). **aumentar el tamaño de partícula** y (ii) incluir la droga en una matriz (ver página 2526, último párrafo de la columna 1 y la columna 2), las cuales **claramente van en contra del espíritu inventivo del procedimiento que se propone en la presente solicitud**.

De otro lado, **D2** revela **composiciones múlticapa para la liberación controlada de fármacos**, en donde **el problema técnico es el de mejorar la liberación**

controlada de los fármacos y, finalmente, **D3** está dirigido a **revelar pellets de varias capas superpuestas. Sin embargo, su propósito es el de proporcionar una liberación retardada de drogas en el organismo**, en donde dichas drogas presentan una muy alta solubilidad.

En vista de lo anterior, es completamente claro que una persona medianamente versada en la materia no encontraría obvio o evidente recurrir a la combinación propuesta por el señor Examinador de las enseñanzas de **D1** y **D3** toda vez que, al hacerlo, se encontraría con que **D1 indica cómo realizar revestimientos** en formulaciones sólidas, **y cómo obtener una velocidad de liberación controlada, aumentando el tamaño de partícula** y, combinado esto con las enseñanzas de **D3, el cual revela una formulación con un núcleo inerte y múltiples recubrimientos**, se conduciría a la persona medianamente versada en la materia a un objeto completamente diferente al reclamado en la presente solicitud, el cual corresponde a un procedimiento para obtener glóbulos por granulación acuosa, en donde los glóbulos **NO** presentan un núcleo inerte recubierto como en **D3**, y en donde el tamaño de partícula de los componentes es muy pequeño y específico, de 15 a 25 µm, lo que resulta diferente a las enseñanzas de **D1**. Por lo tanto, la combinación de las enseñanzas de **D1** y **D3** no constituye una indicación o sugerencia obvia para llegar a diseñar el mismo procedimiento que, mediante extrusión por vía húmeda, permite obtener **un alto contenido de agente activo (incluso del 90%) en los glóbulos fabricados**.

De otra parte, la combinación de los documentos **D2** y **D3** que también ha sido propuesta por el señor Examinador, igual que en el anterior caso, resulta completamente irrelevante para desvirtuar la altura inventiva del procedimiento reclamado, en vista de que **D2 enseña composiciones multicapa de liberación controlada**, en donde lo que se pretende es mejorar la liberación controlada de los fármacos y, al combinar estas enseñanzas con las del documento **D3**, el cual enseña **un núcleo de material inerte que se recubre con la droga altamente soluble, y esta a su vez se recubre con una capa de polímero, y así sucesivamente** (como puede leerse en la columna 2, líneas 12 a 32 del citado documento **D3**), tampoco constituirían una motivación obvia o evidente que llevara a la persona con conocimientos medios en la técnica a diseñar el procedimiento reivindicado para solucionar el problema particular abordado en la presente solicitud, aún menos, cuando ninguno de los documentos **D2** y **D3** menciona o siquiera sugiere la existencia del problema técnico propuesto.

Finalmente, vale la pena llamar la atención de ese Despacho al hecho de que el objetivo de la presente invención no se trata de mezclar una sustancia activa altamente soluble en agua, en cualquier forma con los excipientes celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, lo que correspondería a las combinaciones propuestas de enseñanzas. Por el contrario, el mérito de la invención reside en haber llegado a determinar que **solamente con una granulometría determinada de los**

ingredientes, y con cierta relación de sus proporciones, es posible lograr un procedimiento en el que se obtengan como resultado glóbulos o pellets con alta concentración de sustancia activa, incluso del 90% un rango de tamaños de partícula (espectro granulométrico) de los glóbulos muy estrecho, y glóbulos bien redondeados, debido a que la granulometría promedio de la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa, y su relación ponderal son factores críticos del proceso reivindicado, los que aparentemente no han sido tomados en cuenta para evaluar la patentabilidad de la presente solicitud.

5. **Consideraciones sobre la respuesta contenida en el Concepto Técnico No. 944, a los argumentos del solicitante**

a) **Respuesta a los argumentos del solicitante con relación al documento citado D1**

En primer lugar, el señor Examinador responde a los argumentos presentados por el solicitante en el memorial de 19 de Mayo de 2005, de la siguiente manera: "*Se aclara al solicitante que **D1** enseña (página 2474, folio 97) que la acción solvente del agua sobre algunos componentes cambia el materia pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales adherirse entre si cuando se los comprime. [...] lo normal en granulación es el hecho de utilizar tan solo la cantidad de agua indispensable para dar la plasticidad necesaria para la extrusión y esferonización [...]*".

Sobre este particular, nuevamente se llama la atención de ese Despacho al hecho de que **D1** es un tratado general de farmacología, y toda persona medianamente versada en las ciencias farmacéuticas se encuentra familiarizada con dicho documento. Sin embargo, es claro que al hacer la anterior afirmación citada, el señor Examinador nuevamente determina el nivel inventivo de la presente invención, sin tomar en cuenta el problema técnico planteado que pretende solucionar el solicitante, y el cual se resuelve al proponer un procedimiento que permita la granulación y pelletización de **sustancias activas de muy alta solubilidad en agua**, mediante granulación en fase acuosa, obteniendo altas concentraciones de sustancia activa, hasta ahora no alcanzadas por los procesos convencionales.

Ahora bien, vale la pena recordar que cuando se trata de granular una sustancia activa que presente una muy alta hidrosolubilidad, utilizando solamente agua como agente granulante, el agua tiende primero a disolver la sustancia activa, y justo después de disolver una cierta cantidad de la misma, empieza a actuar como agente granulador. Por lo tanto, **es claro que si se agrega a la sustancia activa más de la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad adecuada para la granulación y el**

pelletizado, se debe llegar a obtener gránulos o pellets con una concentración de sustancia activa solamente del 60%. Por lo anterior, nunca antes pudieron prepararse glóbulos con una concentración de sustancia activa superior al 60%.

El anterior tema no es contemplado por el documento **D1**, toda vez que el mismo no se ocupa de temas tan puntuales, sino que simplemente se limita a enseñar técnicas farmacéuticas generalizadas. Por ejemplo, **D1** enseña **técnicas de granulación en solvente**, las cuales permiten alcanzar concentraciones muy superiores de sustancia activa, con el inconveniente de una mayor contaminación ambiental con los restos de los solventes empleados y, es precisamente por esto, que dichos método de granulación con solventes no son deseables.

Adicionalmente, vale la pena llamar la atención del señor Examinador al hecho de que lo realmente inventivo del procedimiento enseñado en las nuevas reivindicaciones 1 a 11, reside en el hecho de que al emplear una mezcla de la sustancia activa altamente soluble, con una combinación de celulosa microcristalina de granulometría 15 a 25 micrometros con una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con una granulometría promedio de 10 - 25 micrómetros, en el procedimiento de granulación con agua, se llega a obtener glóbulos con concentraciones de sustancia activa superiores al 60% obtenido convencionalmente. Las características físicas de la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y su concentración relativa, son críticas en el procedimiento reclamado, y no se encuentran siquiera sugeridas por las enseñanzas del documento **D1** y, el hecho de poder agregar el agua en la cantidad indispensable para lograr la plasticidad suficiente, es una consecuencia y no una premisa de esa criticidad.

b) **<u>Respuesta a los argumentos del solicitante con relación a la combinación de los documentos D1 y D3</u>**

De otra parte, se pretende desvirtuar en forma errónea los argumentos presentados para demostrar lo irrelevantes que resultan las combinaciones propuestas para objetar el nivel inventivo, de la siguiente manera: "*Se aclara al solicitante que tanto D1 como D3 enseñan composiciones de sustancias activas de muy alta solubilidad en agua. D1 enseña composiciones de liberación sostenida (incluyendo a, p.ej., en una matriz junto con excipientes tales como celulosa microcristalina y HPC) para drogas que se administran en <u>dosis elevadas</u>, pero cuya liberación demasiado rápida (a causa de ser ellas <u>altamente solubles</u>) [...]. Se aclara que el <u>incluir la droga en una matriz</u>, es mezclar el compuesto activo con excipientes como celulosa microcristalina (Avicel) y hidroxipropilcelulosa (HPC), que son conocidos aglutinantes, para*

luego humectar esta mezcla y formar el granulado, [...] De la misma manera D3 enseña formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua (menciona específicamente tramadol), con el fin de que su velocidad de liberación sea constante".

En este punto, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que parece existir una divergencia entre las definiciones habitualmente usadas en la industria farmacéutica y las que se utilizan en el Concepto Técnico No. **944**, toda vez que cuando en farmacotécnia se dice que la sustancia activa se incluye en una matriz, esto significa que ***la sustancia activa está uniformemente distribuida en un polímero***. En conexión con lo anterior, vale la pena mencionar que existen sistemas matriciales homogéneos en los cuales la sustancia activa está disuelta en el polímero, y sistemas matriciales heterogéneos, en los cuales la sustancia activa no está disuelta sino dispersa en la matriz, y el acceso a la misma para su liberación tiene lugar a través de poros en la matriz.

Ahora bien, el mismo señor Examinador indica textualmente que **D1** enseña composiciones de liberación sostenida que **se incluyen en una matriz junto con excipientes tales como celulosa microcristalina y *HPC***, lo cual es cierto. **Lo contradictorio es que** unas pocas líneas después de esta afirmación, el señor Examinador **afirma que incluir la droga en una matriz es mezclarla con excipientes como celulosa microcristalina y *HPC***, lo cual no concuerda con la realidad. **Un aglutinante como celulosa microcristalina y/o la *HPC* no es un material matricial ni produce retardo o liberación controlada de la sustancia activa**, y esto está muy bien expuesto en el mismo documento **D1** y en toda la bibliografía en la materia. El documento **D1 en ningún lugar menciona que incluir una droga en una matriz significa mezclarla solamente con celulosa microcristalina y *HPC***. Es imposible producir liberación retardada o controlada de una sustancia activa, por el simple hecho de mezclarla solamente con celulosa microcristalina y *HPC* y, si esto fuera cierto, sería un invento que proporcionaría un importantísimo aporte a la industria farmacéutica actual.

Además, ya hemos mencionado anteriormente que es justamente el empleo habitual de la celulosa microcristalina y la *HPC*, con los inconvenientes también conocidos, los que no permitían llevar a cabo la granulación en fase acuosa hasta una concentración mayor de 60%. En vista de lo anterior, es claro que resulta completamente imprevisible que, al diseñar un procedimiento en el que se establece una criticidad dimensional y cuantitativa de las proporciones de los componentes, tal como se define en las nuevas reivindicaciones 1 a 11, se

pudiera llegar al resultado de granular con agua glóbulos de concentraciones hasta del 90% de principio activo.

c) **Respuesta a los argumentos del solicitante con relación a la combinación de los documentos D2 y D3**

De otra parte, el señor Examinador intenta justificar la citación que hace de las enseñanzas del documento **D2**, las cuales no resultan relevantes para objetar la altura inventiva del objeto de la presente invención, de la siguiente manera: "*Se aclara al solicitante que el objeto de presentar esta anterioridad es enseñar que celulosa microcristalina (Avicel) y hidroxipropilcelulosa (HPC), son conocidos polímeros para elaboración de tabletas de liberación inmediata o controlada. De manera que este documento, junto con D3 que enseña también formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua y menciona específicamente tramadol afecta el nivel inventivo de esta solicitud*".

Nuevamente, parece desconocerse la interacción de los componentes en una composición farmacéutica. El hecho que **D2** enseñe una composición que contiene tramadol, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa, no significa que todas las composiciones con los mismos ingredientes sean similares, sin tener en cuenta los restantes integrantes de la composición, lo cual no corresponde a la realidad, toda vez que una persona medianamente versada en la materia pensaría en el conjunto de las partes y sus interacciones, y no solo en un par de los componentes, como se hace erradamente en el presente Concepto Técnico. En efecto, una persona medianamente versada en la materia sabe que las interacciones entre todos y cada uno de los componentes de una formulación, afectan sus características de biodisponibilidad, de tal forma que incluso dos drogas ingeridas conjuntamente pueden actuar sinérgicamente en el organismo, aún cuando no ocurra lo mismo en la composición farmacéutica misma.

Adicionalmente, no resulta comprensible para qué se cita el documento **D2, cuando este solamente enseña una tableta de tres capas, y NO un procedimiento que solucione el problema técnico contemplado en la presente solicitud**. Aún más, en las enseñanzas del documento **D2** se mencionan expresamente "sustancias poliméricas hinchables o erosionables o solubles", las cuales no son reveladas en el procedimiento reclamado en la presente solicitud. Adicionalmente, el documento **D2**, tampoco enseña una etapa de granulación en fase acuosa, de modo que no hay siquiera una mínima aproximación al objeto de las nuevas reivindicaciones 1 a 11 de la presente

invención, además del hecho que **los componentes esenciales empleados en el procedimiento reclamado en la presente solicitud, tienen características críticas que aparentemente no se han tenido en consideración para el examen de patentabilidad realizado por ese Despacho**.

Finalmente, el señor Examinador afirma con respecto a los argumentos presentados por el solicitante, frente a las enseñanzas del documento **D3**, lo siguiente: "*Se aclara al solicitante que D3 enseña composiciones de liberación inmediata y de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua, con el fin de que su velocidad de liberación sea constante; las partículas comprenden un núcleo que contiene un material inerte (HPMC, PEG y PG) que se cubre o se granula con un compuesto activo soluble en agua (...) y luego puede ser recubierto con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. Esta anterioridad también aclara que el compuesto activo puede ser Tramadol.HCl,[...] De manera que la anterioridad sí sugiere el granulado del compuesto activo soluble en agua, [...] por lo cual es claro que este documento no afecta la novedad, pero sí el nivel inventivo, porque enseña los elementos granulado del compuesto activo soluble en agua (...) y enseña partículas de liberación sostenida que contienen tramadol al 68%*".

En este punto, me permito manifestar a ese Despacho que **NO** se comprende la extremada simplificación que se ha hecho de las enseñanzas del documento **D3**, ni **cómo puede confundirse un proceso de granulación**, específicamente de granulación en fase acuosa, **con un proceso de acumulación sucesiva de capas sobre un núcleo de material farmacéuticamente inerte que, conforme a dicho documento D3, es una esfera de azúcar** (ver **D3**, columna 3, línea 66).

Evidentemente, no es pertinente cómo se preparan las esferas de azúcar, y si una esfera de azúcar se recubre con una solución de sustancia activa y se seca (como se enseña en **D3**), sino lo que realmente debe resultar relevante para una persona medianamente versada en la materia, es qué relación podría existir entre un proceso de impregnación de esferas de azúcar y un procedimiento para la formación de un granulado a partir de una mezcla de sustancias, como la que se especifica en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, y cómo esta impregnación de esferas de azúcar puede llegar a sugerirle a la persona versada en la materia una granulación como la que se lleva a cabo para la preparación de glóbulos o pellets a partir de sustancias en forma de polvo.

Aún más, la prueba que demuestra que el documento **D3** se aleja del objeto de la presente solicitud, se encuentra en ese mismo documento, específicamente en la columna 2, renglón 13, donde dice "un núcleo de material inerte que se cubre o granula con un compuesto activo soluble en agua", en donde claramente puede comprobar el señor Examinador que el núcleo de material inerte al que se refiere dicho documento no existe en la presente invención. Además, las enseñanzas de **D3** no enseñan que se forma un granulado a partir de materiales polvoreados, y menos aún que estos gránulos puedan ser extruídos, como se lleva a cabo en el procedimiento de la presente invención sino que, por el contrario, lo que **D3** enseña es el empleo de los gránulos o esferas de azúcar previamente preparadas para recubrimiento con una película para la liberación retardada, lo cual es completamente diferente al principio inventivo del procedimiento de la presente solicitud.

Lo anterior es más claro de la lectura de la columna 5, renglones 19-22 del mismo documento **D3**, en donde dice que: "*..el aparato preferido de recubrimiento de la invención es un granulador GLATT GPGC-5 a rotor..*", lo que significa simplemente que se usa un equipo existente para otra finalidad. A esto se le suma el hecho que en la reivindicación 1 de **D3**, se menciona como componentes del núcleo a la sustancia activa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilen-glicol y propilen-glicol, **sin celulosa microcristalina y sin las características críticas del capítulo reivindicatorio de la invención**.

En conclusión, como ya se ha manifestado anteriormente a ese Despacho, la presente solicitud reivindica un procedimiento para la obtención de glóbulos con un alto contenido de sustancia activa altamente soluble en agua, en donde resultan importantes todas las características físicas críticas de los componentes celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa, y ninguno de los antecedentes menciona alguna de dichas características críticas.

De otra parte, es claro que el hecho que estos componentes ya sean conocidos en el estado del arte agrega aún más mérito a la invención, toda vez que resulta completamente imposible prever, o anticipar, que un cambio en sus características físicas y proporciones dentro de la mezcla empleada en el procedimiento reivindicado pudiera producir resultados tan diferentes de los ya conocidos. Por lo anterior, resulta evidente que es necesario estar bien familiarizado con los problemas técnicos que se presentan en el área de la farmacotécnia, para poder apreciar el progreso fundamental obtenido al poder disponer de un procedimiento nuevo y mejorado para

la fabricación de drogas con un mayor contenido de principio activo, en donde el proceso reivindicado resulta mucho más económico y ecológicamente más conveniente, por el hecho de prescindir de los solventes convencionalmente empleados y/o publicados en la bibliografía para otros procesos similares.

6. **Enseñanzas del Manual Andino de Patentes para la evaluación del nivel inventivo de la solicitud**

En vista de lo expuesto anteriormente, resulta completamente claro que el señor Examinador insiste en objetar el nivel inventivo de la presente solicitud, por el simple hecho de que los documentos citados enseñan en forma independiente algunos elementos comunes con el proceso de la presente solicitud. Sin embargo, la lectura de los argumentos presentados en el Concepto Técnico No. **944**, permite colegir que el análisis de patentabilidad llevado a cabo por el mismo señor Examinador falla al **no enfocarse en el problema técnico resuelto, ni en los aspectos técnicos sobre los cuales recae el nivel inventivo de la presente invención**. Aún más, ninguno de los argumentos presentados por el señor Examinador, bien sea en el análisis de patentabilidad, o como respuesta a los argumentos del solicitante, demuestra en forma contundente cómo resultaría derivable de dichas enseñanzas el procedimiento reclamado, teniendo en cuenta que no existe en las enseñanzas de los documentos citados, ninguna motivación o enseñanza que permitiera a la persona medianamente versada en la materia llegar a pensar en combinar dichas enseñanzas, en la forma en que lo hace el señor Examinador.

De hecho, como se manifestó en el memorial de 19 de Mayo de 2005, el **Manual Andino de Patentes** divulgado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, enseña en su acápite **10.2 Método para la evaluación del nivel inventivo** lo siguiente: "*Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto,* ***el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida****, es decir antes de la invención*[*]" (resaltado fuera de texto).

En conexión con las enseñanzas del **Manual Andino de Patentes**, y en vista de las diferencias técnicas existentes entre las enseñanzas de los documentos **D1**, **D2** y **D3** frente al procedimiento de la presente invención, es claro que el Examinador no tienen en cuenta para hacer su análisis, el hecho de que **se debe partir del problema** técnico existente en el estado de la técnica en el momento en que **la presente invención no era conocida. Por el contrario, en el presente caso el Examinador enfoca su análisis en el momento en que el problema ya ha sido resuelto**. De aquí que es necesario

[*] Secretaria General de la Comunidad Andina. "**Manual Andino de Patentes**". 2ª Edición. Lima, Perú, Junio de 2004. Página 78.

que el Examinador tenga en cuenta para llevar a cabo el análisis del nivel inventivo, lo importante que resulta el problema técnico planteado y los medios utilizados para llegar a su solución, y no debe simplemente limitarse a encontrar cada una de las características técnicas reveladas en los diferentes documentos citados, armando a pedazos el procedimiento reivindicado a partir de documentos que de ninguna forma se encuentran conectados entre sí.

De esta manera, para que el Examinador desvirtúe la presente invención por falta de altura inventiva, debe enfocar primero su atención en la **comprensión del problema técnico planteado** y **la solución suministrada en ese momento por el solicitante**, y no incurrir en el error de analizar el problema técnico después de que este ya ha sido resuelto. Además, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que una invención no deja de ser novedosa e inventiva por el simple hecho de que para llegar a cumplir su objetivo utilice materiales convencionales como materias primas de partida o por el simple hecho de que en el estado de la técnica sean conocidos los diferentes elementos individuales que componen el procedimiento reivindicado, sin dar mayor importancia a cada una de las características fundamentales, las cuales constituyen una nueva alternativa para solucionar un problema que hasta el momento no había sido resuelto por los procedimientos de preparación de glóbulos existentes en el estado de la técnica.

Aún más, como ya se ha mencionado anteriormente, **la capacidad inventiva que involucra la presente invención gira en torno al hecho de suministrar un nuevo procedimiento que involucra el mezclado de la sustancia activa con los excipientes, bajo condiciones específicas en las cuales se requiere de una granulometría determinada y de una cierta relación de sus proporciones** para que, mediante una granulación en fase acuosa, se obtengan como resultado glóbulos o pellets con alta concentración de sustancia activa, incluso del 90% de sustancia activa. **Precisamente, es en la forma de manipulación de las materias primas comunes mediante el nuevo procedimiento reivindicado, que se llega a la fabricación de glóbulos con características mejoradas frente a los glóbulos tradicionalmente obtenidos.**

7. **CONCLUSIÓN**

Los anteriores argumentos son contundentes a la hora de demostrar cómo ninguna de las combinaciones de los documentos **D1**, **D2** y **D3**, citadas por el señor Examinador, resultan relevantes para desvirtuar la altura inventiva que reviste **el procedimiento reclamado** en la presente solicitud.

Adicionalmente, las **claras diferencias técnicas existentes entre el procedimiento revelado en la presente invención y las enseñanzas de los documentos citados, permiten demostrar en forma irrefutable que una persona medianamente versada en la materia no encontraría en los documentos citados ni la más mínima sugerencia o indicación que la motivara a diseñar el procedimiento reivindicado, a partir de las enseñanzas generales de D1, y las composiciones reveladas en D2 y D3, las cuales resultan completamente diferentes a los glóbulos que se obtienen mediante el proceso de la presente solicitud**. Aún más, ninguno de los documentos citados, bien sea solos en las combinaciones propuestas por el Examinador, pueden ser considerados como relevantes para desvirtuar la patentabilidad de la presente invención, dado que ninguno de dichos documentos enseña o siquiera sugiere una solución al mismo problema técnico propuesto o al menos a uno similar, toda vez que dicho problema técnico ni siquiera es considerado por los autores de los documentos citados.

En conclusión, es claro que el procedimiento de la presente invención **SI posee el NIVEL INVENTIVO** requerido sobre la combinación de las enseñanzas de las referencias citadas **D1** y **D3**, o **D2** y **D3**, toda vez que ninguno de dichos documentos permitiría a una persona versada en la materia llegar de manera obvia a diseñar un procedimiento como el descrito en la presente solicitud, con las nuevas características técnicas específicas que brindan una solución efectiva al problema técnico propuesto.

8. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo No. 05 – 69,982 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones realizadas;

(ii) Copia de las nuevas páginas 15, 16 y 17 de las reivindicaciones que reemplazan aquellas presentadas mediante memorial de 19 de Mayo de 2005, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y

(iii) Copia de la carátula y las reivindicaciones de las correspondientes patentes concedidas por parte de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, bajo el número **US 6,558,704 B1**, como se expuso anteriormente.

9. En vista de 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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 21 SEP 2005
Ante mi JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparecieron: Lloreda Ricaurte
quien (es) exhibió(eron) la(s) C.C. 39690713
T.P. 53214
y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya ( ) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

NOTARIA SEXTA BOGOTA, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
Juan Manuel Rotero Medina
Notario Sexto
BOGOTA, D.C.

~~T2T~~ 118

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002828 00030005
Fecha (AMD): 2005-09-21 16:06:07 Folios: 22
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 69,982
FECHA : SEPTIEMBRE 12 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	39077327	12/09/2005	3,845,000.00

***** 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

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de glóbulos (pellets) con un contenido ≥ 50% en peso de sustancia activa farmacéutica de hidrosolubilidad ≥ 1,0 g/ml CARACTERIZADO por comprender las etapas operatorias de:

- preparar una mezcla que está compuesta por:
  - A) al menos 50% en peso de dicha al menos una sustancia activa, y
  - B) como máximo 50% en peso de una combinación de:
    - a) una celulosa microcristalina con una granulometría promedio de 15 - 25 µm, y
    - b) una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con una granulometría promedio de 10 - 25 µm,

  siendo la relación ponderal de a):b) de 4:6 hasta 6:4; incorporar a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización;
- someter la mezcla que contiene agua a granulación en fase acuosa;
- extruir la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets);
- esferonizar (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos, y
- secar los glóbulos (pellets) redondeados.

~~123~~
120

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque la sustancia activa es clorhidrato de tramadol con una hidrosolubilidad > 3,0 g/ml, metamizol-Na con una hidrosolubilidad de 1 g/ml, o clorhidrato de difenhidramina, con una hidrosolubilidad de 1 g/ml.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la relación ponderal de a) : b) es 1:1.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque la sustancia activa es clorhidrato de tramadol con una hidrosolubilidad > 3,0 g/ml, metamizol-Na con una hidrosolubilidad de 1 g/ml, o clorhidrato de difenhidramina, con una hidrosolubilidad de 1 g/ml.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque se preparan glóbulos (pellets) con una proporción de sustancia activa mayor de 50% y hasta 90% en peso.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO por comprender la etapa de proveer los glóbulos (pellets) con un revestimiento que tiene acción de liberación controlada.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO por comprender la etapa de proveer los glóbulos (pellets) con un revestimiento resistente a jugos gástricos.

~~124~~
121

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO por comprender la etapa de proveer los glóbulos (pellets) con un revestimiento que tiene acción de liberación controlada, y revestir los glóbulos (pellets) con un revestimiento resistente a jugos gástricos.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO por comprender la etapa de envasar los glóbulos (pellets) en cápsulas.

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO por comprender la etapa de comprimir los glóbulos (pellets) en forma de tabletas.

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la mezcla contiene al menos 65% en peso de la componente A) y como máximo 35% en peso de la combinación B).

00-002.028

125 122



US006558704B1

(12) **United States Patent**
Bartholomaeus et al.

(10) **Patent No.: US 6,558,704 B1**
(45) **Date of Patent: May 6, 2003**

(54) **PROCESS FOR PREPARING PELLETS CONTAINING UP TO 90 WT.% OF A PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENT**

(75) Inventors: **Johannes Heinrich Bartholomaeus**, Aachen (DE); **Iris Ziegler**, Rott-Roetgen (DE)

(73) Assignee: **Gruenenthal GmbH**, Aachen (DE)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/484,015**

(22) Filed: **Jan. 18, 2000**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jan. 18, 1999 (DE) 199 01 692

(51) **Int. Cl.**[7] **A61K 9/14**; A61K 9/50; A61K 9/20; A61K 9/48

(52) **U.S. Cl.** **424/489**; 424/489; 424/490; 424/499; 424/502; 424/464; 424/451

(58) **Field of Search** 424/489, 490, 424/464, 451, 499, 502

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,352,460 A 10/1994 Sipos

OTHER PUBLICATIONS

Hileman et al., "A Factorial Approach to High Dose Product Development by an Extrusion/Spheronization Process", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(4), pp. 483–491.

Jover et al., "Evaluation, by a Stastically Designed Experiment, of an Experimental Grade of Microcrystalline Cellulose, Avicel 955, as a Technology to Aid the Production of Pellets with High Drug Loading", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 85, No. 7, Jul. 7, 1996, pp. 700–705.

Bains et al., "The Influence of Moisture Content on the Preparation of Spherical Granules of Barium Sulphate and Microcrystalline Cellulose", Nov. 7, 1990.

Lundqvist et al., "Influence of Disintegrant Type and Proportion on the Properties of Tablets Produced from Mixtures of Pellets", *International Journal of Pharmaceutics*, Nov. 7, 1996, pp. 95–107.

Hileman et al., "Response Surface Optimization of High Dose Pellets by Extrusion and Spheronization", *International Journal of Pharmaceutics*, Apr. 22, 1993, pp. 71–79.

Dressman et al., Storage Effects on Release from Phenylpropanolamine HCl Pellets Coated with an Ethylcellulose–based film, Proceedings of the 18th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Jul. 8–11, 1991, pp. 654–655.

Kleinebudde, "The Crystallite–Gel–Model for Microcrystalline Cellulose in Wet–Granulation, Extrusion, and Spheronization", *Pharmaceutical Research*, vol. 14, No. 6, 1997, pp. 804–809.

Lustig et al., "The Influence of the Properties of Drug on the Preparation of Spherical Pellets by Extrusion/Spheronization", *1st World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, May 9–11, 1995, pp. 349–350.

Kleinebudde, "Shrinking and Swelling Properties of Pellets Containing Microcrystalline Cellulose and Low Substituted Hydroxypropylcellulose: I. Shrinking Properties", *International Journal of Pharmaceutics*, Feb. 28, 1994, pp. 209–219.

Newton, "The Preparation of Spherical Granules by Extrusion/Spheronisation", Sciences Pharmacéutiques Revue, 1990, pp. 396–398.

Schmidt et al., "Comparison Between a Twin–Screw Extruder and a Rotary Ring Die Press. I. Influence of Formulation Variables", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, May 30, 1997, pp. 169–176.

Newton et al., "The Effect of Excipient Source of Spherical Granules Made by Extrusion/Spheronization", *Pharmaceutical Technology International*, Oct. 1992, pp. 52–58.

Hileman et al., "Drug Solubility Effects on Predicting Optimum Conditions for Extrusion and Spheronization of Pellets", *Pharmaceutical Development and Technology*, 1977, pp. 43–52.

O'Connor et al., "Spheronization II: Drug Release from Drug–Diluent Mixtures", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1985, pp. 1837–1857.

Bianchini et al., "Oral Controlled Release Optimization of Pellets Prepared by Extrusion–Spheronization Processing", *Il Farmaco*, 1989, pp. 645–654.

Follonier et al., "Evaluation of Hot–Melt Extrusion as a New Technique for the Production of Polymer–Based Pellets for Sustained Release Capsules Containing High Loadings of Freely Soluble Drugs", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1994, pp. 1323–1339.

Vervaet et al., "Influence of Impeller Design, Method of Screen Perforation and Perforation Geometry on the Quality of Pellets Made by Extrusion–Spheronization", *International Journal of Pharmaceutics*, 1996, pp. 29–37.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Thurman K. Page
Assistant Examiner—Amy E Pulliam
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Crowell & Moring LLP

(57) **ABSTRACT**

A process for the preparation of pellets containing ≧50 wt. % of a pharmaceutical active ingredient having a solubility in water of ≧0.5 g/ml, by aqueous granulation of the mixture containing the active ingredient, extrusion, rounding and drying of the moist granules, using a mixture consisting of

A) at least 50 wt. % of at least one active ingredient having a solubility in water of ≧0.5 g/ml, and

B) at most 50 wt. % of the combination of

a) a microcrystalline cellulose having an average particle size of 15 to 20 μm and

b) a low-substituted hydropropyl cellulose having an average particle size in the range of 10 to 25 μm,

the weight ratio of a):b) being in the range of 4:6 to 6:4.

11 Claims, No Drawings

-continued

low-substituted hydroxypropyl cellulose (1-HPC LH 31) average particle size 20 μm	1100 g
Tramadol-HCl	2750 g

The active ingredient and the auxiliary substance were initially mixed for 10 minutes in a Diosna P25 granulator and then granulated for 10 minutes with 2100 g of purified water. The moist granular material was extruded in an extruder, model NICA E140, having a 1×2 mm die and was then rounded for 10 minutes in a spheroniser, model NICA S450, at 900 $min^{-1}$and with a loading of 3 kg in each case. The moist pellets were dried overnight at 45° C. in a drying oven and then packaged.

The screen analysis was carried out using 100 g pellets in a vibrating screen tower from the firm Fritsch (10 min) and analytical screens having mesh sizes of 630 μm to 2000 μm. The residues on the individual screen decks were determined by weighing and the weights of the individual screen fractions were recorded as wt. % of the total sample. In each case the recorded fractions were the result of n=3 screen analyses.

Screen fraction in μm	wt. %
<800	3
800–1250	94
1250–1400	3

The yield of round pellets having a particle size of 800 to 1250 μm was 94%.

Example 2

Preparation of Tramadol Hydrochloride Pellets with an Active Ingredient Content of 70 wt. %

microcrystalline cellulose average particle size 20 μm (Avicel PH 105)	77.5 g
low-substituted hydroxypropyl cellulose-average particle size 20 μm (1-HPC LH 31)	72.5 g
Tramadol-HCl	350.0 g

The pellets were prepared in a manner similar to Example 1, except mixing of the powder and granulation were carried out with 108 g purified water in a Kenwood Chef mixer. The sample was extruded using a 1.2×2.4 mm die and spheronised; the loading of the spheroniser was approximately 600 g. The screen analysis of the pellets was performed as in Example 1.

Screen fraction in μm	wt. %
<1000	1
1000–1600	98
1600–2000	1

The yield of round pellets having a particle size of 1000 to 1600 μm was 98%.

Example 3

Preparation of Tramadol Hydrochloride Pellets with an Active Ingredient Content of 90 wt. %

microcrystalline cellulose (Emcocel SP 15) average particle size 15 μm	27.5 g
low-substituted hydroxypropyl cellulose-average particle size 20 μm (1-HPC LH 31)	22.5 g
Tramadol-HCl	450.0 g

The granulation was carried out using 70 g of purified water; otherwise the pellets were prepared and tested as in Example 2.

Screen fraction in μm	wt. %
<1000	2
1000–1600	90
1600–2000	8

The yield of round pellets having a particle size of 1000 to 1600 μm was 90%.

Example 4

Preparation of Metamizol Sodium Pellets with an Active Ingredient Content of 80 wt. %

microcrystalline cellulose (Avicel PH 105) average particle size 20 μm	100.0 g
low-substituted hydroxypropyl cellulose-average particle size 10 μm (1-HPC LH 41)	100.0 g
Metamizol-Na	800.0 g

The granulation was carried out using 200 g of purified water; a 1×2 mm die was used for the extrusion, and the loading of the spheroniser was 1200 g. Otherwise the pellets were prepared and tested as in Example 2.

Screen fraction in μm	wt. %
<800	2
800–1250	95
1200–2000	3

The yield of round pellets having a particle size of 800 to 1250 μm was 95%.

The foregoing description and examples have been set forth merely to illustrate the invention and are not intended to be limiting. Since modifications of the disclosed embodiments incorporating the spirit and substance of the invention may occur to persons skilled in the art, the invention should be construed broadly to include all variations falling within the scope of the appended claims and equivalents thereof.

What is claimed is:

1. A process for preparing pellets containing ≧50 wt. % of at least one pharmaceutical active ingredient having a solubility in water of ≧1 g/ml, said process comprising the steps of:

~~127~~
124

providing a mixture consisting of:

A) at least 50 wt. % of said at least one active ingredient, and

B) at most 50 wt. % of a combination of:

a. a microcrystalline cellulose having an average particle size of 15 to 20 μm, and

b. a low-substituted hydroxypropyl cellulose having an average particle size in the range of 10 to 25 μm;

the weight ratio of a):b) being in the range of 4:6 to 6:4;

working only so much water into the mixture that the mixture has adequate plasticity for extrusion and spheronization;

subjecting the water-containing mixture to aqueous granulation;

extruding the granulated mixture to pellets;

rounding the extruded pellets, and

drying the rounded pellets.

2. A process according to claim **1**, wherein the active ingredient is tramadol hydrochloride having a solubility in water of >3.0 g/ml, or metamizol-Na having a solubility in water of 1 g/ml, or diphenhydramine hydrochloride having a solubility in water of 1 g/ml.

3. A process according to claim **1**, wherein the weight ratio a):b) is 1:1.

4. A process according to claim **3**, wherein the active ingredient is tramadol hydrochloride having a solubility in water of >3.0 g/ml, or metamizol-Na having a solubility in water of 1 g/ml, or diphenhydramine hydrochloride having a solubility in water of 1 g/ml.

5. A process according to claim **1**, wherein the pellets have an active ingredient content from greater than 50 wt. % up to 90 wt. %.

6. A process according to claim **1**, further comprising the step of coating the pellets with a coating having a controlled-release action.

7. A process according to claim **1**, further comprising the step of coating the pellets with a coating which is resistant to gastric juices.

8. A process according to claim **1**, further comprising coating the pellets with a coating having a controlled-release action, and coating the pellets with a coating which is resistant to gastric juices.

9. A process according to claim **1**, further comprising enclosing the pellets in capsules.

10. A process according to claim **1**, further comprising molding the pellets into tablets.

11. A process according to claim **1**, wherein the mixture contains at least 65 wt. % of component A) and at most 35 wt. % of the combination B).

* * * * *

D4

~~120~~ 125

US005352460A

United States Patent [19]

Sipos

[11] Patent Number: 5,352,460

[45] Date of Patent: * Oct. 4, 1994

[54] **COMPOSITIONS OF GASTRIC ACID-RESISTANT MICROSPHERES CONTAINING SALTS OF BILE ACIDS**

[75] Inventor: **Tibor Sipos**, Lebanon, N.J.

[73] Assignee: **Digestive Care Inc.**, Lebanon, N.J.

[*] Notice: The portion of the term of this patent subsequent to Nov. 9, 2010 has been disclaimed.

[21] Appl. No.: **65,780**

[22] Filed: **May 24, 1993**

Related U.S. Application Data

[62] Division of Ser. No. 902,578, Jun. 22, 1992, Pat. No. 5,234,697.

[51] **Int. Cl.**[5] **A61K 9/16**

[52] **U.S. Cl.** **424/490**; 424/486; 424/495

[58] **Field of Search** 424/490, 497, 486; 514/182, 887

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,260,074 11/1993 Sipos 424/497

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0321527 6/1988 European Pat. Off. .

Primary Examiner—G. S. Kishore
Assistant Examiner—William E. Benston, Jr.

[57] **ABSTRACT**

Disclosed are gastric acid-resistant polymer-coated ursodeoxycholate compositions, process for their preparations and methods of treating digestive disorders, impaired liver function, autoimmune diseases of the liver and biliary tract, prevention of colon cancer following cholecystectomy, cystic fibrosis, dissolving gallstones and regulating dietary cholesterol absorption by administering said compositions to a mammal in need of such treatment.

11 Claims, No Drawings

COMPOSITIONS OF GASTRIC ACID-RESISTANT MICROSPHERES CONTAINING SALTS OF BILE ACIDS

This is a continuation of divisional application under 37 CFR 1.60 of prior application Ser. No. 07/902,578 filed Jun.22, 1992 now U.S. Pat. No.5,234,697.

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

This invention relates to salts of ursodeoxycholic acid compositions for ingestion by a mammal, a process for preparing said compositions, and a method for treating digestive disorders, impaired liver function, autoimmune diseases of the liver and biliary tract, prevention of colon cancer following cholecystectomy, cystic fibrosis, dissolving gallstones, and regulating dietary cholesterol absorption by administering said compositions to a mammal in need of such treatment.

2. Reported Developments

It is known in the prior art that ursodeoxycholic acid (hereinafter UDCA) administered to mammals can remedy various diseased conditions of the liver, gallstones, liver toxicity due to toxic metabolites, alcohol induced hang-over, drug related toxicity, colon cancer following gallbladder surgery, and deficiency associated with poor digestion of fats and lipids in the intestine. UDCA requires the presence of certain conditions in order for it to be safe and effective as will be described hereunder.

UDCA, conjugated-UDCA and other bile salts are produced by the patient's liver, stored in the gall bladder and released into the duodenum in response to a meal, the pH of which is slightly alkaline. Under these alkaline pH conditions UDCA is soluble and biologically active, and digestion of food by UDCA proceeds normally in the upper segment of the intestine. However, when UDCA is administered exogenously to the patient, the gastric conditions in the stomach, namely the presence of acid, will render the UDCA insoluble. The insoluble UDCA is biologically inactive. Therefore, orally administered Na-UDCA must be protected against gastric inactivation so that it remains intact during its transit through the stomach into the duodenum.

Once the exogenously introduced UDCA reaches the duodenum, another requirement must be satisfied: the UDCA must be released from its protective environment and intimately mixed with the food transferred from the stomach to effect digestion.

U.S. Pat. No. 4,079,125, incorporated herein by reference, addresses these requirements in a composition containing pancreatic enzymes, which closely approximate the behavior of Na-UDCA in the acidic environment of the stomach and in the neutral-to-basic environment of the upper intestine, and provides preparative methods for making the compositions. The compositions provided by said patent comprise: an enzyme concentrate formulated with a binder/disintegrant and is coated with a non-porous, pharmaceutically acceptable enteric coating polymer which is insoluble in the pH range of from about 1.5 to about 5 normally present in gastric fluids, and soluble at a pH of from about 6 to about 9, the normal pH range for mammalian intestinal fluids. The orally administered composition passes through the stomach while being protected against the acidic environment by its acid-insoluble coating which then disintegrates in the neutral to basic environment of the upper intestine releasing the enzymes from the composition. The process of making the compositions includes the provision of using a solvent and avoiding the presence of water in the blending step of the enzyme/-binder/disintegrant, since it is believed that water deactivates some of the enzymes.

It is known that ursodeoxycholic acid is capable of augmenting liver function, dissolving gallstones and improving the nutritional state of patients having cystic fibrosis caused by hepatobiliary complications. (See for example: Ursodeoxycholic acid dissolution of gallstones in cystic fibrosis. Sahl. B., Howat, J., Webb, K., Thorax, 43:490–1(1988); Effects of Ursodeoxycholic Acid Therapy for Liver Disease Associated with Cystic Fibrosis. Colombo. C., Setchell, K. D., Podda, M., Crosignani, A., Roda A., Curcio, L., Ronchi, M. and Giunta, A., The Journal of Pediatrics, 117:482–489(1990); Effects of Ursodeoxycholic Acid Treatment on Nutrition and Liver Function in Patients with Cystic Fibrosis and Longstanding Cholestasis. Cotting, J., Lentze, M. J. and Reichen, J., Gut 31:918–921(1990). Also, UDCA has recently gained acceptance as an effective therapeutic modality to dissolve small to medium size cholesterol gallstones in gallstone afflicted patients. (See for example: The Effect of High and Low Doses of Ursodeoxycholic Acid on Gallstone Dissolution in Humans, Salen, G., Colalillo, A., Verga, D., Bagan, E., Tint, G. S. and Shefer, S., *Gastro.*, 78:1412–1418(1980); Ursodeoxycholic Acid: A Clinical Trial of a Safe and Effective Agent for Dissolving Cholesterol Gallstones, Tint, G. S., Salen, G., Colalillo, A., Graber, D., Verga, D. Speck, J. and Shefer, S., *Annals of Internal Medicine .*, 91:1007–1018(1986); Clinical Perspective on the Treatment of Gallstones with Ursodeoxycholic Acid, Salen, G., *J. Clin. Gastroenterology* , 10 (Suppl. 2):S12–17(1988); Nonsurgical Treatment of Gallstones, Salen, G. and Tint, G. S., *New England J. Med .*, 320:665–66(1989); and Reducing Cholesterol Levels, A. H. Weigand, U.S. Pat. No. 3,859,437. The recommended dosage is 10 to 15 mg/kg of body weight. In some patients much higher dosages (for example, about 30 mg/kg of body weight) are required to achieve limited benefits. However, in some patients undesirable side effects (such as severe diarrhea) seriously limit the use of this drug. The reasons for this wide variation of dosage requirements for therapeutic effectiveness and associated side effects are not completely understood. One hypothesis is that the acidic form of UDCA is only partially neutralized in the upper intestine to its sodium salt form. Many patients, such as patients with cystic fibrosis, pancreatitis or Billroth I & II and many elderly are deficient in bicarbonate secretion and lack neutralization capacity. These patients will only partially benefit from UDCA therapy. The insoluble acidic form of UDCA is poorly absorbed from the intestine, and a good portion of the administered dosage is excreted intact with feces. When a higher dosage of the acidic form of UDCA is administered to the patient, a large portion of it is neutralized in the distal parts of the intestine which in turn induces diarrhea, a highly undesirable side effect. Also, if the acidic form of UDCA is to be converted into its salt form in the duodenum, it will temporarily exhaust the buffering capacity of the duodenum and it will render the upper intestine partially acidic. The acidic pH impedes the function of the pancreatic enzymes and UDCA cannot emulsify fats and facilitate the hydrolysis, of lipids. Furthermore, the many therapeutic benefits derived from the salts forms

of UDCA cannot be realized. Accordingly, the salt forms of UDCA should be administered to patients in need of UDCA, since only the ionized, i.e. salt form of UDCA possess the desirable biological characteristics in the upper intestine, including the following: 1) is readily absorbed from the intestine; 2) inhibits cholecystokinin release by the intestinal mucosa, thus ameliorating pain and producing symptomatic relief; 3) enhances the flow of bile which cleanses the liver cells from accumulated toxic metabolites and thus reduces liver toxicity and autoimmune diseases of the liver and biliary tract; 4) prevents the binding and absorption of deoxycholic acid in the colon, thus prevents colon cancer development; 5) prevents the crystallization of cholesterol into gallstones; 6) emulsifies fats; and 7) facilitates the hydrolysis of fat globules. U.S. Pat. No. 3,859,437 recommends the administration of a "small but effective amount sufficient to effect a reduction in the cholesterol level of said human being, of the compound 3 α, 7β-dihydroxy-5β-cholanic acid (UDCA) and the non-toxic pharmaceutically acceptable salts thereof." However, administering the salt form of UDCA to patients has no advantage over the acidic form of UDCA and does not accomplish the desired result since the salt form of UDCA is converted back to the acidic form of UDCA by gastric acidity. Furthermore, the salt forms, i.e., sodium or potassium, of UDCA are extremely bitter-tasting, and in most patients cause esophageal reflux, nausea and vomiting. Because of these highly undesirable organoleptic and gastric side effects, the salt forms of UDCA have not gained therapeutic utility in the treatment of biliary diseases.

It has now been discovered that the problems associated with tablets and capsules containing UDCA may be overcome in a composition containing a salt of UDCA instead of the acidic form of UDCA. In accordance with the discovery, UDCA is first converted to a pharmaceutically acceptable salt, such as a sodium or a potassium salt, processed into microspheres, and coated with an acid-resistant polymer coating. Such composition overcomes the hereindescribed problems: 1) the polymer coating protects the Na-UDCA from gastric acidity and from conversion back to the insoluble acidic form; and 2) once the microspheres pass through the stomach in the duodenum, the protective coating dissolves in the neutral-to-alkaline range of the upper intestine. The microspheres disintegrate and release the Na-UDCA into the intestine within ten to thirty minutes. Once the Na-UDCA is released from the microspheres, it provides extra buffering capacity to neutralize the acid chyme and is rapidly absorbed from the intestine.

It has also been discovered that the salt of UDCA composition can be prepared into microtablets and microspheres in the presence of moisture without having detrimental effects on the bile salt composition thereby resulting in products that do not crumble upon drying or disintegrate upon initiation of the polymer coating procedure. This discovery is contrary to the teaching of the aforementioned U.S. Pat. No. 4,079,125 which requires complete exclusion of water (anhydrous condition) during the process of preparing pancreatic enzyme-containing microtablets and microspheres. It was found that anhydrous conditions leads to products that are extremely friable, tend to crumble into pieces upon drying in a fluidized bed dryer or a conventional coating pan and disintegrate upon initiation of the polymer coating step. This results in large amounts of dust and agglomeration of the beads into multiplets during the process as well as improper doses of Na-UDCA upon administration to the patient when quality control fails adequately to sort-out and discard said rejects. The bitter taste and associated gastric disadvantages of UDCA are also eliminated by the polymer coating which prevents solubilization of the product in the mouth and stomach of the patient.

Still further, it has been discovered that microspheres in the range of 10 to 40 mesh size can be prepared utilizing bile salts as seeds to build up the microspheres. Such small particle size microspheres are especially beneficial for treating bile salt deficiencies in cystic fibrosis children.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention will be described with particular reference to salts of ursodeoxycholic acid, however, it is to be understood that other bile salts may be used as well.

In accordance with one aspect of the invention, there is provided a microencapsulated, polymer-coated composition comprising a salt of UDCA in a novel pharmaceutical dosage form. In another aspect, the invention provides a process for preparing salts of UDCA for use in said composition. In still another aspect, the invention provides a process for the preparation of gastric acid-resistant polymer-coated bile salt-containing microspheres and microtablets. In its final aspect, the invention provides a method for treating bile salt deficiencies associated with biliary diseases in mammals, such as gallstones, liver toxicity due to toxic metabolites and autoimmune diseases of the liver and biliary tract, alcohol induced hang-over, drug related toxicity, prevention of colon cancer following cholecystectomy, deficiency associated with poor digestion of fats and lipids in the intestines, and regulating dietary cholesterol absorption.

Salts of UDCA and Preparation Thereof

The pharmaceutically acceptable, water soluble salts of UDCA and conjugated derivatives of UDCA (for example, glycyl and taurine ursodeoxycholate, N-methylglycyl and N-methyltaurine ursodeoxycholate) include the sodium, potassium and ammonium salts of UDCA and conjugated-UDCA of which the sodium salt is preferred. Suitable salt complexes of UDCA and conjugated-UDCA with organic bases may also be used including tromethamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine salts.

In preparing salts of UDCA and conjugated-UDCA, the acidic form of UDCA is dissolved in a suitable solvent followed by titration of solvated acid with a water-soluble alkaline hydroxide, carbonate, bicarbonate or buffer solution, such as sodium hydroxide, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium hydroxide, potassium carbonate, potassium bicarbonate, tromethamine, and the like, until the pH of the solution reaches about 8.6. Most of the solvents are then removed form the titrated solution by evaporation or distillation and the salt of UDCA is recovered by spray drying or by lyophilizing the remaining solution.

For one modification of preparing salts of UDCA, an alcoholic solution of UDCA is percolated through a cation-exchange resin (Dowex) in its sodium form, followed by washing the column with two resin-bed volume of methanol, concentrating the methanol wash and recovering the Na-UDCA crystals from the methanolic mother liquor.

In accordance with the present invention, salts of UDCA compositions are provided which possess desir-

able characteristics heretobefore absent in proposed or existing prior art products.

The salts of UDCA are instantly soluble in water, while UDCA alone is essentially insoluble.

Only the salts and conjugated derivatives of UDCA are absorbed from the intestine, while the acidic form of UDCA is passed through the intestine intact, unless it is converted to the sodium salt by intestinal buffers. However, many patients, such as patients with cystic fibrosis, pancreatitis, Billroth I & II diseases and some elderly people, are deficient in bicarbonate secretion and lack neutralization capacity to convert the acidic form of UDCA to the sodium salt of UDCA. These patients will only partially benefit from the insoluble acidic form of UDCA therapy. The salt of UDCA-containing composition of the present invention overcomes this problem by being instantly soluble in the intestinal juices and is readily absorbable from the intestine. Additionally, the composition also provides extra buffering capacity to neutralize the acid chyme that is present in the intestine and re-establish the normal digestive conditions in patients deficient of intestinal buffers.

The salts of UDCA composition is microencapsulated and coated with an acid-resistant polymer-coating, which protects the composition from gastric acid and from conversion of the salts of UDCA to the insoluble acidic form of UDCA. The polymer-coated microcapsules are tasteless and the problem associated with the offensive bitter taste of the uncoated acidic form of UDCA or the uncoated salts of UDCA is thereby alleviated.

The microcapsules uniformly disperse with the food in the stomach and deliver high levels of biologically active salts of UDCA into the duodenum. Once in the duodenum, the polymer coating dissolves within about 10 to 30 minutes and the salts of UDCA are released to enhance digestion of fats and lipids. As a result, the natural digestive conditions in the intestine are reestablished. Epigastric pain, cramps, bloating, flatulence and stool frequency associated with maldigestion of fatty foods are reduced.

Soluble salts of UDCA and conjugated derivatives of UDCA are absorbed more efficiently and in a greater quantity from the intestine than the insoluble acidic form of UDCA, resulting in a more efficient stimulation of the liver enzymes to conjugate ursodiol (UDCA). The increased concentration of the conjugated ursodiol stimulates bile flow, enhances the displacement of toxic bile acid metabolites from the hepatocytes, decreases cholesterol secretion into bile, alters the cholesterol/-phospholipid ratio of secreted bile and decreases the absorption of dietary cholesterol from the intestine. The overall result is decreased biliary cholesterol saturation, increased bile flow, dissolution of already formed cholesterol gallstones and protection of the liver from accumulated toxic metabolites.

Compositions of Salts of UDCA

The composition containing a salt of UDCA comprises a blend of ingredients and a coating therefor expressed in weight per weight percentages based on the total weight of the composition:

a) from about 60 to about 89% of a salt of UDCA in powder or microsphere form;

b) up to 5% of a buffering agent selected from the group consisting of about 0.25 to about 5.0% sodium carbonate (anhydrous powder), sodium bicarbonate, potassium carbonate and potassium bicarbonate and from about 0.25 to about 1.5% tromethamine, diethanolamine and triethanolamine;

c) from about 1.0 to about 16% of a disintegrant selected from the group consisting of starch and modified starches, microcrystalline cellulose and propylene glycol alginate;

d) from about 2.0 to about 19% of an adhesive polymer selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, hydroxypropyl cellulose, cellulose acetate phthalate, and methyl cellulose; and

e) from about 8.0 to about 16% of a non-porous, pharmaceutically acceptable gastric acid-resistant polymer-coating which contains less than 2% talc and which is insoluble in the pH range of from about 1.5 to about 5 but is soluble in the pH range of from about 5.5 to about 9.

The Process of Making the Microsphere

In accordance with the present invention, the bile salt composition is prepared by a process comprising the steps of:

a) blending dry, powdery ingredients selected from the group consisting of (i) from about 60 to about 92% w/w of a salt or conjugated derivative of UDCA from the group consisting of sodium, potassium, ammonium, tromethamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine; (ii) up to 5% of a buffering agent selected from the group consisting of from about 0.25 to about 5.0% w/w sodium carbonate (anhydrous), sodium bicarbonate, potassium carbonate and potassium bicarbonate and from about 0.25 to about 1.5% w/w, tromethamine, diethanolamine and triethanolamine; (iii) of from about 1.0 to about 16% w/w of a disintegrant selected from the group consisting of starch and modified starches, microcrystalline cellulose and propylene glycol alginate; and (iv) from about 2.0% to about 19% w/w of an adhesive polymer selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose and methylcellulose;

b) wetting said blended ingredients with a liquid to cause the blend to stick together, wherein said liquid is selected from the group consisting of: 1%–25% w/w ethanol/75%–99% w/w 2- propanol/0.2%14 2% w/w water; 98% –99% w/w 2- propanol/0.2%–2% w/w water; 1%–25% w/w methanol/0.2% –2% w/w water/75%–98% w/w 2 propanol/1%–5% w/w ethylacetate;

c) granulating or extruding the liquid-wetted blend through a 10 to 18 mesh S/S screen;

d) converting the granules to a uniform diameter particle size;

e) compacting the uniform particles to spherical particles;

f) drying the spherical particles;

g) separating the spherical particles if not of uniform size according to desired sizes using U.S. Standard sieve screens;

h) coating the particles with a gastric acid-resistant polymer that dissolves under neutral or slightly basic conditions; and

i) drying the polymer-coated spherical particles.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In preparing the bile salt containing microspheres of the present invention utilizing the extrusion, uni-sizer and marumerization process (later described) moisture

must be included in the liquid or solvent-adhesive composition to render the adhesive polymer sticky enough to bind the bile salt-containing fluffy powder into a pliable, solid mass. This prevents the crumbling of the microspheres during the drying and coating process as well as allows the preparation of much smaller particle size microspheres, i.e. in the range of 10 to 80 mesh. Accordingly, it was found that the moisture level during the preparation of the composition should be in the range of from about 0.2% w/w to about 2.5% w/w, preferably, in the range of 0.2% w/w to 1.5% w/w, and most preferably in the range of 0.2% w/w to 1.0% w/w. When the compositions contained such amounts of moisture, the microspheres were found to be stable on aging and the integrity of the microspheres was preserved.

Further reference is now made to the process of preparing compositions of the present invention.

The process of manufacturing the microspheres comprises the following steps:

a) The dry, powdery ingredients are blended together in a conventional blender.

b) The blend is then wetted with a suitable liquid, hereinbefore described, that causes the dry blend to stick together. The stickiness of the blend can be tested by compressing a handful of the blend in the palm of the hand. If the composition is compressible and sticks together but readily crumbles when squeezed between the fingers, sufficient liquid has been added to the composition for processing in the subsequent granulation step.

c) The blend is granulated or extruded though a 10 to 18 mesh S/S screen using an oscillating/reciprocating granulator or a twin-screw extruder at a medium-to-high speed.

d) The granulated particles are classified in a so-called uni-sizer vessel that rotates at 15 to 45 rpm for about 5 to 10 minutes. The particles in this vessel are converted to a uniform diameter particle size.

e) The uniform particles are then compacted in a marumerizer, which is essentially a cylindrical vessel with a rotating disk at the bottom thereof, for about 15 to 90 seconds. An alternative method of compacting the microspheres can also be accomplished in a rotating conventional coating pan. In this case, the particles are tumbled in the pan for about 15 to 30 minutes, occasionally wetting the particles with a fine mist of the liquid composition (described in (b) under the Summary of the Invention).

f) The spherical particles are dried in an oven under a stream of dry air not exceeding 35° C. and 40% relative humidity.

g) The microspheres are separated according to the desired sizes using U S. Standard sieve screens.

h) The microspheres having 10 to 20 and 30 to 40 mesh size are separately coated with an acid-resistant polymer in a fluidized bed coating equipment, or in a conventional coating pan according to standard operating procedures as described in the manufacturer's instruction manual.

i) The polymer-coated microspheres are then dried in an oven under a stream of warm and dry air, not exceeding 35° C. and 40% relative humidity until all the volatile substances (moisture and solvents) are removed.

The following examples will further serve to illustrate the compositions of the present invention wherein the compositions and the process of preparing them will be described with reference to microsphere forms; however, it is to be noted that the microtablet form of the composition and the process of making it is also intended to be covered by the present invention. The process of making the microtablet form of the composition is analogous to that of making the microspheres with the exception that the 20 to 80 mesh particles are compressed together into microtablets of 0.5 mm to 2.5 mm with a suitable tablet press and polymer-coated, and should be understood by those skilled in the art.

Example I

Formula Composition (microspheres)

Ingredients	A (uncoated) % w/w	B (coated) % w/w
Disintegrant	5.0	4.3
Sodium-Ursodeoxycholate	89.0	76.7
Buffering agent (anhydrous)	3.0	2.6
Adhesive Polymer	3.0	2.6
Polymer coat/talc mixture		13.8

Example II

Formula Composition (microspheres)

Ingredients	A (uncoated) % w/w	B (coated) % w/w
Disintegrant	9.0	7.6
Sodium-Ursodeoxycholate	82.0	69.5
Buffering agent (anhydrous)	1.0	0.8
Adhesive Polymer	8.0	6.8
Polymer coat/talc mixture		15.3

Example III

Formula Composition (microtablets)

Ingredients	A (uncoated) % w/w	B (coated) % w/w
Disintegrant	3.0	2.7
Sodium-Ursodeoxycholate	92.0	82.1
Buffering agent (anhydrous)	1.0	0.9
Adhesive Polymer	3.0	2.7
Lubricant (stearic acid)	1.0	0.9
Polymer coat/talc mixture		10.7

The microtablets are prepared by the following procedure: 1) grinding the dry blend of Na-UDCA/buffer/disintegrant in a centrifugal mill or impact pulverizer to a uniform particle size; 2) spraying the powdery mix with a fine mist of the adhesive polymer/liquid mixture; 3) and drying the composition, followed by blending the dried composition with a lubricant and compressing the free flowing powder into microtablets of 1.5 mm×2.0 mm with appropriate punches and dies and using a tableting press as described in U.S. Pat. No. 4,828,843 (Pich et al.) which is hereby incorporated by reference. The microtablets are polymer coated with a gastric acid-resistant polymer as described above in The Process of Making the Microspheres.

Example IV

Formula Composition (polymer coated microspheres)

Ingredients	% w/w
Bile salt starting seed (20–40 mesh)	12.8
Disintegrant	2.3
Buffering agent (anhydrous)	1.1
Sodium-Ursodeoxycholate	61.7
Adhesive polymer mixture	12.1
Polymer coat/talc mixture	10.7

The microspheres were prepared by employing a conventional coating pan. The microspheres were built up to larger particle sizes by placing the bile salt-containing 30 to 40 mesh starting seeds in the rotating coating pan, wetting the microspheres with the liquid/adhesive polymer-containing mixture, followed by slowly dusting the Na-UDCA/buffer/disintegrant composition over the tumbling and flowing bile salt seeds. The sequence of these steps is repeated until the seeds are built up into microspheres having diameters in the range of 10 to 20 mesh, preferably 14 to 16 mesh.

An alternate procedure for the preparation of the microspheres was carried out in fluidized bed coating equipment (Glatt Mfg. Co.) using a Wurster column. The starting seeds were placed in the equipment and fluidization was started. The Na-UDCA/disintegrant-/buffer/adhesive polymer mixture was sprayed on the fluidized microspheres as a homogenous mixture at a rate that allowed the growth of the starting seeds to larger microspheres.

Example V

Preparation of Bile Salt Containing Starting Seeds

Ingredients	% w/w
Bile Salt	60.7
Disintegrant	16.0
Buffering agent (anhydrous)	4.6
Adhesive polymer mixture	18.7

The process of making the bile salt-containing starting seeds consisted of: 1) blending the bile salt, disintegrant and the buffering agent together for 10 minutes; 2) spraying the composition with the adhesive polymer mixture until the powdery blend agglomerated; and 3) granulating or extruding the liquid moistened composition through a 10 or 18 mesh S/S screen using an oscillating/reciprocating granulator or a twin-screw extruder. The subsequent processing steps were the same as outlined in Steps a through g in "The Process of Making the Microspheres" under Summary of the Invention.

Example VI

Preparation of Salts of Ursodeoxycholic Acid

20g of UDCA is dissolved in 100 ml of alcohol (methanol, ethanol, isopropanol or any other suitable alcohol that is easily removed after UDCA has been neutralized) and a 10%–30% solution of hydroxide, bicarbonate or carbonate solution of Na, K, etc. is added to the reaction mixture with vigorous mixing. The UDCA solution is titrated until the pH reaches 8.6. The alcohol is removed from the reaction mixture on a rotary evaporator, and the aqueous solution is lyophilized or spray-dried to recover the Na-UDCA.

Reference is now made to the ingredients used in the above examples:

Bile Salts: Water soluble salts of UDCA and conjugated derivatives of UDCA (for example, glycyl and taurine ursodeoxycholate, N-methylglycyl and N-methyltauroursodeoxycholate) include the sodium, potassium and ammonium salts of UDCA and UDCA-conjugates of which the sodium salt is preferred. Suitable salt complexes of UDCA and UDCA-conjugates with organic bases may also be used including tromethamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine salts.

Disintegrant: Explotab (Mendell, Inc.) and microcrystalline cellulose.

Buffering agents: from about 0.25% to about 5.0% w/w %, sodium carbonate (anhydrous), sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate and based on the total weight of the composition; from about 0.25% to about 1.5% w/w % tromethamine, diethanolamine and triethanolamine based on the total weight of the composition.

Adhesive Polymeric Agents: Hydroxypropyl cellulose (Klucel HF, Hercules Co.), polyvinylpyrrolidone (Plasdone, GAF Co.), a 60:40 blend of methyl cellulose and ethyl cellulose (Dow Chem. Co.), hydroxypropyl methyl cellulose (Grades 50 and 55, Eastman Kodak Co.), cellulose acetate phthalate (Eastman Kodak Co.) and propylene glycol alginate (Kelco Co.).

Acid-resistant polymers to coat the microspheres and microtablets: hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, Grades 50 and 55 (Eastman Kodak Co., or Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Aquateric ® aqueous enteric coating polymer dispersion (FMC Corp.), Eudragit ® acrylic based polymeric dispersion (Rohm Pharma GMBH, Germany), and cellulose acetate phthalate (Eastman Kodak Co.). The following example will further illustrate the composition of the acid-resistant polymer-coatings:

Example VII

	% w/w
Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP)*	7.5
Diethyl phthalate (DEP)	2.0
Isopropyl alcohol (IPA)	45.0
Ethylacetate (EtoAc)	45.0
Talc, USP	0.5

*When the hydroxypropyl methyl cellulose phthalate was replaced with cellulose acetate phthalate, an equally suitable acid-resistant polymer-coating was obtained, as long as talc was also included in the composition. The presence of talc with the film-forming polymer caused the deposition of an acid-impermeable polymer coat. When Aquateric ® or Eudragit ® aqueous enteric coating polymer dispersion was employed in place of hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), the microspheres were first sealed with a thin layer coat of the HPMCP (2–4% w/w of the microspheres) followed by coating with the Aquateric ® or Eudragit ®. The advantage of using an aqueous based polymeric dispersion is to save on solvents that are evaporated during the solvent based coating step and cut down on air pollution.

Distribution of microspheres according to sizes is shown in Table I

TABLE I

Distribution of the Microspheres According to Sizes

Mesh Size	(mm)	Example IIB Microspheres (%)	Example IIIB Microspheres (%)
10	2.00	6.2	3.3%
14		30.0	57.0%
20	0.84	53.8	32.7%

TABLE I-continued

Distribution of the Microspheres According to Sizes			
Mesh Size	(mm)	Example IIB Microspheres (%)	Example IIIB Microspheres (%)
40	0.42	10.0	7.0%

Method of Treating UDCA Deficiency

The composition of the present invention are orally administerable to patients having UDCA deficiency in an effective amount to treat such deficiency. The compositions are tasteless unlike the insoluble acidic form of UDCA which is associated with an offensive bitter taste. This advantage increases patient compliance in taking the medication. The microspheres are administerable admixed with food or they may be filled into gelatin capsules for administration in a conventional manner. In both methods of administration the microcapsules pass through the stomach intact, being protected by their acid-resistant coating. While in the stomach, the microcapsules uniformly disperse with the food therein and pass into the duodenum to deliver high levels of biologically active salts of UDCA. In the duodenum the polymer coating dissolves within ten to thirty minutes and the salt of UDCA is released.

The total amount of the composition required to be administered to a bile acid deficient patient will vary with the severity of the conditions, age and other physical characteristics of the patent. The physicians will prescribe the total amount, the dosage, and the frequency of administration on a patient by patient basis. Generally, for bile acid deficient patients, from about 0.15 to about 0.75 grams of the composition are administered once or twice a day. Larger amount may, however, be required for certain conditions, such as for dissolving gallstones.

For ease of administration of the compositions it is preferred to use gelatin capsules containing about 0.25 to 0.4 grams microspheres or microtablets. Gelatin capsules which disintegrate in the acidic environment of the stomach are well-known and utilized in the prior art. Microtablets are of small size, having a diameter between about 1 to 5 mm and a thickness between 0.5 to 4 mm. The tablet is prepared by conventional tableting procedure. However, the compositions of the present invention in the form of very small particle sizes may be used per se. For example, young children, handicapped individuals with certain diseases, and elderly patients are unable to swallow big gelatin capsules. Microspheres of very small sizes of the present invention could then be administered to these patients with liquid food, such as milk, apple sauce and semi-solid foods.

The advantages of the polymer-coated microspheres and microtablets over capsules and large tablets are well recognized in the administration of therapeutic medications. The microspheres and mini tablets disperse uniformly with the food in the stomach due to the smaller particle size of these particles and are more uniformly coated with the polymer coating because of their spherical shape. They also release their Na-UDCA content more readily than compressed large tablets or capsules. The microspheres are protected from gastric acidity by the acid-resistant polymer-coating during gastric transit. Once the microspheres reach the duodenum, the polymer coating dissolves under neutral-to-slightly-alkaline conditions and the microspheres discharge their bile salt content in the upper intestine within minutes. This release results in an efficient emulsification of fats and lipids, digestion of the emulsified lipids by pancreatic lipase, liquefaction of mucus that abstracts the intestinal mucosa and acceleration of the enzymatic digestion of mucopolysaccharides. As a result of this synergetic interaction between bile salts and pancreatic enzymes, mucus is lysed, and the receptor sites on the intestinal villi are exposed to the outer environment. The unblocked receptors can bind essential metabolites and transport them through the intestinal membrane into portal circulation. The net result is the normalization of the intestinal digestive functions, enhanced absorption of the liberated metabolites and the amelioration of the dyspeptic symptoms associated with the upper gastrointestinal tract.

What is claimed is:

1. A process for preparing a ursodeoxycholate composition for the treatment of ursodeoxycholic acid deficient mammals comprising the steps of:

a) blending dry, powdery ingredients selected from the group consisting of (i) from about 60 to about 89% w/w of a salt of UDCA selected from the group consisting of sodium, potassium, ammonium, tromethamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine; (ii) up to about 5% of a buffering agent selected from the group consisting of from about 0.25 to about 5.0% w/w sodium carbonate (anhydrous), sodium bicarbonate, potassium carbonate and potassium bicarbonate and from about 0.25 to about 1.5% w/w, tromethamine, diethanolamine and triethanolamine; (iii) of from about 2 to about 19% w/w of an adhesive polymer selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylcellulose and methylcellulose; (iv) of from about 1 to about 16% w/w of a disintegrant selected from the group consisting of starch and modified starches, microcrystalline cellulose and propylene glycol alginate;

b) wetting said blended ingredients with a liquid to cause the blend to stick together, wherein said liquid is selected from the group consisting of: 1%–25% w/w ethanol/75%–99% w/w 2- propanol/0.2%–2% w/w water; 98%–99% w/w 2-propanol/0.2%–2% w/w water; 1% –25% w/w methanol/0.2%–2% w/w water/75%–98% w/w 2 propanol/1%–5% w/w ethylacetate;

c) granulating or extruding the liquid-wetted blend through a 10 or 18 mesh S/S screen;

d) converting the granules to a uniform diameter particle size;

e) compacting the uniform particles to spherical particles;

f) drying the spherical particles;

g) separating the spherical particles if not of uniform size according to desired sizes using U.S. Standard sieve screens;

h) coating the particles with a gastric acid-resistant polymer that disintegrates under neutral or slightly basic conditions; and

i) drying the polymer-coated spherical particles.

2. The process of claim 1 wherein said composition is in the form of microspheres having a mesh size of about 10 to 40.

3. The process of claim 1 wherein said liquid for wetting the blended ingredient comprises from about 0.2% to about 2.5% moisture.

4. The process of claim 3 wherein said moisture content is from 0.2 to 1.5%.

5. The process of claim 4 wherein said moisture content is from 0.2 to 1.0%.

6. A process for preparing a ursodeoxycholate composition for the treatment of ursodeoxycholic acid deficient mammals comprising the steps of:

a) preparing a starting seed of the ursodeoxycholate comprising: blending the powdery salt of ursodeoxycholic acid with a disintegrant and a buffering agent;

b) spraying said blend with a solution of an adhesive polymer until the blend agglomerates;

c) granulating or extruding the moistened blend through a 10 or 18 mesh S/S screen;

d) converting the granules to a uniform diameter particle size of 40 to 60 mesh;

e) compacting the uniform particles to spherical particles;

f) drying the spherical particles;

g) separating the spherical particles if not of uniform size according to desired sizes using U.S. Standard sieve screens;

h) employing said 40 to 60 mesh particles as starting seeds for the preparation of larger microspheres in the 10 to 20 mesh size range by placing the 40 to 60 mesh starting seeds in a rotating coating pan, spraying the microspheres with a liquid/adhesive polymer-containing mixture, followed by slowly dusting the buffered Na-ursodeoxycholic acid/-disintegrant composition over the tumbling and flowing starting seeds until the desired particle sizes are obtained;

i) coating the particles with a gastric acid-resistant polymer that dissolves under neutral or slightly basic conditions; and

j) drying the polymer-coated spherical particles.

7. The process of claim 6 wherein the particle size range of said seed is from about 20 to about 40 mesh.

8. The process of claim 6 wherein said starting seed is selected from the group consisting of: sodium, potassium and ammonium salts of ursodeoxycholic acid; sodium, potassium and ammonium salts of glycyl and tauroursodeoxycholate; sodium and potassium salts of N-methylglycyl and N-methyl tauroursodeoxycholate.

9. The process of claim 6 wherein the polymer-coated spherical particles are of 10 to 20 mesh.

10. A method for treating ursodeoxycholic acid deficiency in mammals comprising: orally administering an effective amount of the composition prepared by the process of claim 1.

11. A method for treating ursodeoxycholic acid deficiency in mammals comprising: orally administering an effective amount of the composition prepared by the process of claim 6.

* * * * *

medazepam, lorazepam; drugs for the prevention of anginal and hypertensive attacks, such as diltiazem, trapidil, urapidil, benziodarone, dipiridamole, lidoflazine, naphthydrofuryl oxalate, perhexeline maleate, oxyfedrine hydrochloride; and antihistaminics and/or antiasthmatics, such as ephedrine, terfenadine, theophylline, chlorpheniramine.

The compressed tablets of the invention can be prepared from granular mixtures according to current production techniques: therefore, their production on a commercial-scale can be immediate.

For example, compressed tablets can be obtained by rotary presses operating at a pressure of 1000 to 5000 kg/cm2.

The finished compressed tablets may be further coated with a polymeric film, which passes through the stomach unaltered and is disintegrated in the intestine: the drug can be thus activated and released after reaching the intestinal tract.

The immediate release layer is 0.5 to 5.0 mm thick and has a drug content of 1 to 90% by wt.

The slow release layer is 0.5 to 5.0 mm thick and has a drug content of 0.5 to 80% by wt.

The barrier-like layer is 0.1 to 4.5 mm thick and generally does not contain any drug. However, it may also contain a by wt. % amount of drug of 0.5 to 20.

As illustrated in the figures, the barrier-type layer may coat one base of the compressed tablet or the side surface or the

side surface and one base.

The tablets, as per the invention, offer the advantage of releasing the drug or drugs according to a prefixed schedule; therefore lower amounts of drug - in respect of the traditional sustained release tablets - can be administered. Dose dumping is thus avoided and specific therapeutic requirements are met by active ingredients sequential liberation.

The tablets under the invention find very important therapeutic applications, e.g. when one or more drugs are to be administered at different times and when one drug must act immediately and another drug must be long-acting.

The following examples are conveyed by way of indication, not of limitation.

EXAMPLE 1

Compressed tablets as per Fig. 2 consisting of a layer 5 containing ephedrine hydrochloride (100 mg) with slow release formulation, a barrier-type layer 6, and a layer 4 containing further 100 mg ephedrine with immediate release formulation.

1 - a - Preparation of the granular mass for layer 5

Ephedrine hydrochloride (B. 15910100, C. Erba)	100.0 mg
Mannitol (C. Erba, Milan, I)	68.0 mg
Hydroxypropyl methylcellulose (Methocel® K4 M, Colorcon, Orpington, UK)	20.0 mg
Polyvinylpyrrolidone (Plasdone® K29-32, Gaf Corp., Wayne, NY, USA)	10.0 mg
Magnesium stearate (C. Erba, Milan, I)	2.0 mg
Colloidal silica (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1.0 mg
Total	201.0 mg

Ephedrine hydrochloride, mannitol, and hydroxypropyl methylcellulose were pounded in a mortar and wetted with a 20% ethanol solution of polyvinylpyrrolidone. The mixture was sieved through a 25 mesh sieve screen, oven dried to constant weight, sieved again through the same sieve screen, added with the lubricant and silica, and vortex mixed for 10 min.

The granular mass obtained A1, which exhibited good free flowing and compacting properties, was compressed as described hereinafter.

p.a + HPMC
humectar
pasar a través malla
secada en estufa hasta Peso Ktte
→ granulado se lubrica
se comprime.

} Proceso

1 - b - Preparation of the granular mass for barrier-like layer (6)

Hydroxypropyl methylcellulose (Methocel® K100 M, Colorcon, Orpington, UK)	79.8%
Hydrogenated castor oil (Cutina HR, Henkel, Düsseldorf, D)	13.5%
Ethylcellulose (Ethocel® 14 cP, BDH Chem. Ltd., Poole, UK)	5.0%
20% FCF aluminium lake yellow EEC 110 (Colorcon, Orpington, UK)	0.5%
Magnesium stearate (USP grade, C. Erba, Milan, I)	1.0%
Colloidal silica (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0.5%

Hydroxypropyl methylcellulose and hydrogenated castor oil were pounded in a mortar, and the dyeing agent was accurately dispersed. The mixture was wetted with a 5% ethanol solution of ethylcellulose, sieved through a 25 mesh sieve screen, oven dried at 30°C for 2 hrs approx., sieved again through a 25 mesh sieve screen, added with colloidal silica and Mg stearate, and vortex mixed for 15 min.

The granular mass obtained B1, which exhibited good free flowing and compacting properties, was compressed as described hereinafter.

1 - c - Preparation of the granular mass for layer (4)

Ephedrine hydrochloride (B. 15910100, C. Erba)	100.0 mg
Lactose (C. Erba, Milan, I)	40.0 mg
Starch from maize (C. Erba, Milan, I)	60.0 mg
Polyvinylpyrrolidone (Plasdone® K29-32, Gaf Corp., Wayne, NY, USA)	12.0 mg
Carboxymethyl starch (Explotab®, Edward Mendell Co., Inc., Carmel, NY, USA)	10.0 mg
Cross-linked polyvinylpyrrolidone (Polylasdone XL®, Gaf Corp., Wayne, NY, USA)	10.0 mg
Magnesium stearate (C. Erba, Milan, I)	2.0 mg
Colloidal silica (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1.0 mg
Total	235.0 mg

Ephedrine, lactose, starch from maize were pounded in a mortar and wetted with a 20% ethanol solution of polyvinylpyrrolidone. The mixture was sieved through a 25 mesh sieve screen, oven dried to constant weight, sieved again through the same sieve screen, added with carboxymethyl starch, cross-linked polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, and colloidal silica, and vortex mixed for 15 min.

The granular mass obtained C1, which exhibited good free flowing and compacting properties, was compressed as described

hereinafter.

1 - d - Preparation of compressed tablets

A Dry-Cota (Manesty, Liverpool, UK) rotary press was used for the manufacture of compressed tablets as illustrated in Fig. 2. As well known to those skilled in the art, said press consists of two coupled rotary presses. The press used was equipped with circular concave punches (dia. 8.0 mm; R = 10.0 mm) for layer 5 formation and with circular concave punches (dia. 12.0 mm; R = 10.0 mm) for layers 4 and 6 formation.

In this Example and in the following ones, R stands for the punch bending radius.

The first press feed hopper was filled with granular mass A1 and the two second press feed hoppers were filled with granular mass B1 and C1, respectively. The first press was set to produce 201 mg layers of granular mass A1 (equalling 100 mg of drug). The first hopper of the second press was set to deliver 230 mg of granular mass B1 while the second hopper was set to deliver 235 mg of granular mass C1 (equalling 100 mg of drug). The operating pressure was = 2,000 kg/cm2. The compressed tablets obtained averagely weighed 666 mg and contained 200 mg ephedrine hydrochloride.

The obtained tablets were subjected to the dissolution test described below.

1 - e - Dissolution test

The tablet release characteristics were evaluated by apparatus

~~142~~ 139

375
2005-11-24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Noviembre 10 de 2005

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación No.	00 002 028
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	10995
	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 capítulo descriptivo comprendido en los folios 6 - 20, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 122 – 124 de la solicitud en estudio y las observaciones del solicitante de los folios 106 - 120.

2. Objeto de la Invención

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

Las reivindicaciones 1 - 11 se refieren a un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado por:

- Preparar una mezcla que contiene: (A) mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua >= 0.5 g/ml) y (B) máximo 50 % de una combinación de (a) celulosa microcristalina (granulometría 15 - 25 micras) y (b) HPC (granulometría 10 - 25 micras).
- Incorporar a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización.
- Granular la mezcla
- Extruir la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets).
- Esferonizar (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos.
- Secar los glóbulos (pellets) redondeados.

Opcionalmente la sustancia activa es tramadol clorhidrato, metamizol sódico ó difenhidramina clorhidrato, los pellets tienen recubrimiento de liberación controlada ó entérico, se comprimen para formar tabletas ó se incluyen dentro de cápsulas.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque los glóbulos

contienen un compuesto activo muy soluble en agua y un tamaño de glóbulo homogéneo. La dificultad que se presenta es que, para sustancias muy solubles, solo pueden prepararse glóbulos con concentración máxima de 60 % de sustancia activa, por extrusión por vía húmeda.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque se prepara una mezcla que contiene: (A) mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua >= 0.5 g/ml) y (B) máximo 50 % de una combinación de (a) celulosa microcristalina (granulometría 15 - 25 micras) y (b) HPC (granulometría 10 - 25 micras). Incorporar a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización. Granular la mezcla. Extruir la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets). Esferonizar (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos. Secar los glóbulos (pellets) redondeados. Opcionalmente la sustancia activa es tramadol clorhidrato, metamizol sódico ó difenhidramina clorhidrato, los pellets tienen recubrimiento de liberación controlada ó entérico, se comprimen para formar tabletas ó se incluyen dentro de cápsulas. La ventaja obtenida con este procedimiento es que para sustancias muy solubles, pueden prepararse glóbulos de tamaño de glóbulo homogéneo con concentración de hasta 90 % de sustancia activa, por extrusión por vía húmeda. Y la ventaja de incorporar altas cantidades de sustancia activa consiste en que permite administrar altas dosificaciones en forma de cápsulas o tabletas pequeñas que son de más fácil ingestión.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/22 // 9/24.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania (DE) No. 19901692.5 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. Claridad de la Solicitud

La descripción divulga la solicitud de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión 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 mediante la reivindicación 1, tal como se menciona en concepto técnico anterior, se pretenden proteger todas las composiciones que contengan más del 50 % de todas las sustancias activas con solubilidad en agua >= 0.5 g/ml. Lo cual es muy general. El solicitante no restringió en forma precisa, concreta y concisa cuál es el contenido de la composición que realmente se quiere proteger; es decir mencionando todos aquellos compuestos activos y aquellos excipientes que conforman las composiciones que se desean proteger.

4. 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	Libro (*)	Remington Farmacia	1995
D2	WO 94 06416	Tableta Farmacéutica capaz de liberar una ó más drogas con diferentes velocidades de liberación	Mar 31, 1994
D3	US 5 645 858	Formas de dosis farmacéuticas de liberación controlada multicapa	Jul 8, 1997
D4	US 5 352 460	Composición de microesferas resistentes al ácido gástrico que contienen sales de ácidos biliares	Oct 4, 1994

(*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana.

5. 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 - 11 se refieren a un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque se prepara una mezcla que contiene: (A) mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua >= 0.5 g/ml) y (B) máximo 50 % de una combinación de (a) **celulosa microcristalina** (granulometría 15 - 25 micras) y (b) **HPC** (granulometría 10 - 25 micras). Incorporar a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización. Granular

la mezcla. Extruir la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets). Esferonizar (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos. Secar los glóbulos (pellets) redondeados. Opcionalmente la sustancia activa es tramadol clorhidrato, metamizol sódico ó difenhidramina clorhidrato, los pellets tienen recubrimiento de liberación controlada ó entérico, se comprimen para formar tabletas ó se incluyen dentro de cápsulas.

D1 enseña los polímeros para recubrir con una película la superficie de un sustrato como polvo o gránulos (ver folio 67). Enseña que se desarrollaron las formulaciones de liberación sostenida para drogas que se administran en dosis elevadas, pero cuya liberación demasiado rápida puede provocar efectos colaterales indeseables. Agrega que los métodos de formulación empleados para obtener la velocidad de disponibilidad deseada son (1) aumentar el tamaño de partícula de la droga, (2) incluir la droga en una matriz, (3) cubrir la droga o la forma farmacéutica que la contiene ó (4) formar complejos de la droga con materiales poliméricos. Dentro de los excipientes utilizados menciona: éteres de celulosa, HPMC, MC, acrílicos como los copolímeros de metacrilato y de metilmetacrilato. Enseña (ver páginas 2474-275, en el folio 97-98) que los **aglutinantes** son componentes de los comprimidos utilizados **para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo**; **que se pueden emplear en solución o en forma seca para luego humectar con el solvente**; y dentro de estos menciona la **celulosa microcristalina (Avicel)** y la **hidroxipropilcelulosa (HPC)**.

D2 enseña una forma de dosificación de liberación controlada. Divulga composiciones que liberan una o más drogas a diferentes velocidades, las cuales tienen tres capas de polímeros entre los que se mencionan **celulosa microcristalina** y **HPC** (ver folio 72).

D3 enseña formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada de **drogas altamente solubles en agua**, con el fin de que su velocidad de liberación sea constante. En estas, las partículas comprenden un **núcleo que contiene una mezcla del compuesto activo con HPMC, PEG y PG** y luego puede ser recubierta con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. El compuesto activo puede ser **Tramadol clorhidrato** ó Pseudoefedrina clorhidrato. En el ej. 1 (columna 5, folio ~~77~~) se enseñan cápsulas de liberación sostenida que contienen **tramadol al 68 %**.

D4 enseña un procedimiento para preparar glóbulos (pellets), caracterizado porque se prepara una mezcla que contiene: (A) de 60 - 92 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua >= 0.5 g/ml) (ver columna 6) y (B) una combinación de (a) desintegrante: **celulosa microcristalina** y (b) polímero: **HPC**. Humectar para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización. Granular la mezcla. Extruir la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets). Esferonizar (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos. Secar los glóbulos (pellets) redondeados. Opcionalmente, los pellets tienen recubrimiento de liberación controlada ó entérico, se comprimen para formar tabletas ó se incluyen dentro de cápsulas.

Se observa que lo enseñado las anterioridades es: D1: gránulos que contienen un **compuesto activo**, **celulosa microcristalina** (Avicel) y **hidroxipropilcelulosa (HPC)**; D2: composiciones que contienen un **compuesto activo, celulosa microcristalina y HPC**; D3: partículas que contienen **un compuesto activo muy soluble en agua con HPMC, PEG y PG** y luego puede ser **recubierta con una capa de liberación controlada** de HPMC, PEG y PG y otra de EC. El compuesto activo puede ser **Tramadol**

clorhidrato ó Pseudoefedrina clorhidrato. Y enseña cápsulas de liberación sostenida que contienen **tramadol al 68 %** ; D4: procedimiento para preparar glóbulos (pellets), donde se prepara una mezcla que contiene: de 60 - 92 % de la sustancia activa y una combinación de desintegrante: **celulosa microcristalina** y **HPC**. Humectar. Granular. Extruir para formar glóbulos (pellets). Esferonizar (redondear). Secar. Opcionalmente, los pellets tienen recubrimiento de liberación controlada ó entérico, se comprimen para formar tabletas ó se incluyen dentro de cápsulas.
Se observa que la combinación de tan solo dos de estas anterioridades, como p. ej. D1 y D3 ó D2 y D3 ó D4 sugiere los glóbulos que contienen mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua >= 0.5 g/ml), celulosa microcristalina y HPC de esta solicitud. Es así como, conociendo (D2) las composiciones que contienen un compuesto activo, celulosa microcristalina y HPC, (D3) las partículas de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua, que comprenden un núcleo que contiene una mezcla del compuesto activo con HPMC, PEG y PG, donde el compuesto activo puede ser Tramadol.HCl ó Pseudoefedrina.HCl ó (D4): procedimiento para preparar glóbulos (pellets), donde se prepara una mezcla que contiene: de 60 - 92 % de la sustancia activa y una combinación de **celulosa microcristalina** y **HPC**, humectar, granular, extruir para formar glóbulos (pellets), esferonizar (redondear), secar; para una persona conocedora de la materia era obvio el elaborar de manera similar, partículas que contienen el compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, de esta solicitud.

Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial los glóbulos (pellets), que sea una ventaja con respecto al estado del arte, así que son obvios y evidentes para una persona versada en la materia. Y debido a que: (a) la conformación de los glóbulos de esta solicitud que contienen 60 - 92 % de un compuesto activo muy soluble en agua (solubilidad >= 0.5 g/ml), celulosa microcristalina y HPC, es evidente para una persona conocedora de la materia a partir de las anterioridades; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a los glóbulos (pellets), que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban la mezcla de compuestos activos muy solubles en agua con celulosa microcristalina y HPC, así que estos son obvios para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua con un tamaño de glóbulo homogéneo y para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, de manera similar a lo enseñado en las anterioridades; esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

6. 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 106 que adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio.

Se aclara al solicitante que se acepta el nuevo capítulo de los folios 122-124.

2. Dice el solicitante en los folios 107 - 109 que el problema técnico a resolver es que, para sustancias muy solubles, solo pueden prepararse glóbulos con concentración máxima de 60 % de sustancia activa, por extrusión por vía

húmeda. En esta solicitud se propone agregar solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización. Porque cuando la sustancia activa absorbe el agua de granulación, forma una solución en la cual se granulan los excipientes. Y, al contrario, en esta solicitud se logra una granulación con agua y no con solución de sustancia activa. Y en los folios 111 - 112 que esta solicitud proporciona glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua con un tamaño de glóbulo homogéneo y que logra esto mediante el procedimiento de esta solicitud que se caracteriza por una composición determinada de la mezcla y porque se agrega solamente la cantidad de agua indispensable para dar plasticidad necesaria para la extrusión y esferonización.

Se reitera al solicitante que D1 enseña (página 2474, folio 97) que la acción solvente del agua sobre algunos componentes cambia el material pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales adherirse entre sí cuando se los comprime. De manera, que con base en esta aclaración y la experiencia de un formulador comúnmente conocedor de la materia, lo normal en granulación es el hecho de utilizar tan solo la cantidad de agua indispensable para dar la plasticidad necesaria para la extrusión y esferonización, porque un exceso en esta formaría una masa muy blanda, que difícilmente pasaría por las mallas y además se formaría un granulado de forma y tamaño de partícula no uniformes. Además, D4 enseña un procedimiento para preparar glóbulos (pellets), donde se prepara una mezcla que contiene: de 60 - 92 % de la sustancia activa y una combinación de **celulosa microcristalina** y **HPC**, humectar, granular, extruir para formar glóbulos (pellets), esferonizar (redondear), secar. De manera que ni el contenido de principio activo superior al 60 % ni la humectación conceden carácter inventivo a esta solicitud.

3. Dice el solicitante en los folios 111 - 112 que esta solicitud proporciona glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua con un tamaño de glóbulo homogéneo y que logra esto mediante el procedimiento de esta solicitud que se caracteriza por una composición determinada de la mezcla y porque se agrega solamente la cantidad de agua indispensable para dar plasticidad necesaria para la extrusión y esferonización.

Se remite al lector a la respuesta al numeral anterior.

4. Dice el solicitante en el folio 114 que no comprende porqué citar el documento D2.

Se aclara al solicitante que la razón es hacer ver que los excipientes **celulosa microcristalina** y **HPC** son ampliamente conocidos en la técnica. De la misma manera, en las página 12 – 17 (ver folios 136 – 141) se hace mención a la granulación, como un proceso también muy conocido (con los pasos de mezclar la sustancia activa con polímeros, humectar, granular, extruir para formar glóbulos (pellets), esferonizar (redondear), secar el granulado y luego lubricar y comprimir). Así, que junto con cualquiera de las demás anterioridades, este documento afecta el nivel inventivo de la solicitud.

5. Dice el solicitante en los folios 115 - 116 que D3 no menciona el proceso de granulación.

Se aclara al solicitante que aunque D3 no enseña los pasos básicos y conocidos de la granulación (mezclar, humectar, granular, extruir para formar

~~148~~
145

glóbulos (pellets), esferonizar (redondear), secar), sí enseña formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada de **drogas altamente solubles en agua**. Las partículas comprenden un **núcleo que contiene una mezcla del compuesto activo con polímeros (HPMC, PEG y PG)** y luego pueden ser recubiertas con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. El compuesto activo puede ser **Tramadol clorhidrato** ó Pseudoefedrina clorhidrato. En el ej. 1 (columna 5, folio 77). Las cápsulas de liberación sostenida contienen **tramadol al 68 %**. De manera que esta anterioridad sí sugiere el granulado del compuesto activo soluble en agua, el cual puede ser logrado por una persona conocedora de la materia incluyendo como aglutinantes celulosa microcristalina (Avicel) y hidroxipropilcelulosa (HPC). De manera que D3 sugiere una concentración de este compuesto activo superior al 50 %, que es lo que se reivindica en esta solicitud, lo cual resta nivel inventivo a esta solicitud.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Libro (*)	1 – 11	Nivel Inventivo
D2	WO 94 06416	1 – 11	Nivel inventivo
D3	US 5 645 858	1 – 11	Nivel inventivo
D4	US 5 352 460	1 - 11	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.

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 NOV. 2

CONCEPTO TÉCNICO No. 1785	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007