

00 30769

1
SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radiación : 00030769 00000000
Fecha (AMD) : 2010-04-29 16:25:10
Trámite : 012 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS PRESENTACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **SANOFI-SYNTHELABO** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE ANTONIO LLOREDA**

País de Domicilio **Francia**

Departamento o Estado _____

Dirección **174, Avenue de France, 75013 Paris, Francia**

Ciudad **Paris** Teléfono **33 1 41241242**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad **Santafé de Bogotá, D.C.** Teléfono **57 1 3264270**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **Bernard Abramovici y Jean Lheritier**

Identificación _____

Dirección **56, rue du Luminaire; 34990 Juvignac, Francia y 46, rue Camille Claudel; 34090 Montpellier, Francia**

Ciudad **Juvignac y Montpellier** Teléfono **33 1 41241242**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **"COMPOSICION FARMACEUTICA EN UNA FORMA GALENICA UNITARIA CONSTITUIDA POR ACIDO ACETILSALICILICO Y POR HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGREL"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País **FR** (32) Fecha **30-04-99** (31)No. Solicitud **9905497**

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/62.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que se presenta en una forma galénica unitaria que contiene una asociación de principios activos de actividad antiagregante plaquetario constituida por ácido acetilsalicílico e hidrogenosulfato de clopidogrel.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 19.670	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00010769 01010001 Folios: 30
Fecha (AMD): 2000-04-28 16:25:14
Trámite : 002 PATENTES D. 1 REGISTRO/ 411 PRESENTES
Dependencia: 2030 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 26,196
FECHA : ABRIL 26 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-7	1000659	8,700.00
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-7	1000660	5,984,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
TOTAL :			\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

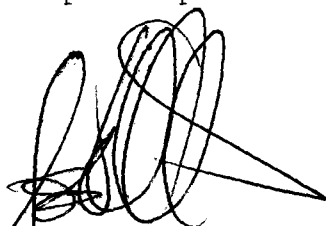
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que se presenta en una forma galénica unitaria que contiene una asociación de principios activos de actividad antiagregante plaquetario constituida por ácido acetilsalicílico e hidrogenosulfato de clopidogrel.

6
wo 97/29753.

posible administrar los principios activos de acuerdo con cuatro modos de administración, a saber, dos por vía oral, dos por vía parenteral o bien uno por vía oral y el otro por vía parenteral o a la inversa.

Sin embargo, no se describe ninguna composición farmacéutica que se presente en una forma galénica única y apropiada para una administración concomitante de ácido acetilsalicílico e hidrógeno¹⁷sulfato de clopidogrel.

Dado que se ha determinado claramente que las dosis de cada uno de los antiagregantes plaquetarios que constituyen la asociación pueden fijarse previamente y no requieren ajuste en función de los pacientes a tratar, se ha demostrado que es útil y ventajoso disponer de una forma medicamentosa única administrable por vía oral y que contenga esos dos principios activos.

Se han realizado varios estudios de asociaciones con ácido acetilsalicílico y otros principios activos, pero se han puesto en evidencia numerosos inconvenientes durante la realización de las formas galénicas, en especial de los comprimidos que contienen ácido acetilsalicílico en asociación con sales de principio activo.

De esta forma, la publicación divulgada en International Journal of Pharmaceutics (Netherlands) 1984, 18, 287-298, demuestra la incompatibilidad entre el ácido acetilsalicílico y otros principios activos sólidos. La confirmación

experimental de esos modelos ha sido demostrada utilizando ácido acetilsalicílico y maleato de mepiramina. La adición de maleato de mepiramina al ácido acetilsalicílico disminuye su punto de fusión, y tiene como consecuencia un efecto sobre la velocidad de descomposición del ácido acetilsalicílico en esa mezcla. Por lo tanto se ha comprobado que una disminución del punto de fusión, conduce a la degradación de los principios activos en ese tipo de asociación.

Por lo tanto, todos esos inconvenientes bien conocidos por el hombre de oficio lo habrían llevado a no realizar una asociación entre el ácido acetilsalicílico y una sal de base como el hidrogenosulfato de clopidogrel en un mismo comprimido o una misma cápsula blanda o en un mismo sobre.

De manera absolutamente inesperada y sorprendente, ha sido posible de acuerdo con la invención, realizar una composición farmacéutica que se presenta en una forma galénica unitaria que contiene, ácido acetilsalicílico en asociación con otro principio activo constituido por una sal de base, más precisamente, hidrogenosulfato de clopidogrel empleando diferentes procedimientos de fabricación y diferentes técnicas bien conocidas por el hombre del arte.

Por lo tanto, los comprimidos conformes a la invención, pueden obtenerse por diferentes procedimientos de fabricación como por ejemplo:

- el procedimiento por compresión directa, en el cual se mezclan los principios activos y los excipientes seleccionados. La mezcla obtenida se tamiza (calibrada) sobre una rejilla de abertura de malla previamente definida, con el objeto de homogeneizar los tamaños de partículas de los constituyentes. Se efectúa una nueva mezcla para asegurar una correcta homogeneidad de los principios activos. Se agregan y mezclan excipientes específicos (ejemplo: un agente de deslizamiento) así como un lubricante. Entonces se comprime la mezcla final obtenida.
- el procedimiento con granulación previa, en el cual la granulación consiste en amalgamar y densificar los principios activos y los excipientes seleccionados (constituyentes de fase interna), con el objeto de obtener luego de la calibración sobre una rejilla determinada, un grano constituido por partículas homogéneas en tenor de principios activos, apto para la compresión, después de la adición de los excipientes específicos (que constituyen la fase externa). La granulación permite mejorar las características reológicas de la mezcla a comprimir y las características físicas de los comprimidos, en particular en el caso de dosis elevadas de principios activos. Durante la asociación de dos principios activos en un mismo comprimido, es posible

de acuerdo con los casos, incorporar uno de ellos en la fase externa.

Habitualmente se emplean tres procedimientos con granulación: la granulación por vía húmeda, la granulación por vía seca (compactación) y la granulación "hot melt".

La granulación por vía seca (compactación) consiste en proceder de manera tal, que los principios activos y los excipientes seleccionados se mezclen, calibren, luego se mezclen nuevamente. Se fuerza la mezcla entre dos cilindros móviles, de sentido de rotación opuesto, con el objeto de obtener de acuerdo con las fuerzas ejercidas, blísteres de resistencias mecánicas determinadas. Esos blísteres se calibran. Los excipientes específicos se agregan y se comprime la mezcla final.

Se describe a continuación un ejemplo de procedimiento "hot melt" en granulador de lecho de aire fluidificado.

Los principios activos y los excipientes seleccionados, a excepción del excipiente fusible, se calibran, luego transfieren a un granulador de lecho de aire fluidificado. El conjunto, se mezcla por fluidificación con aporte de aire caliente, hasta una temperatura de la mezcla ligeramente inferior a la del punto de fusión del excipiente de granulación. Entonces se pulveriza el excipiente fundido sobre la mezcla

fluidificada. Se disminuye la temperatura del aire de fluidificación. Se calibra el grano obtenido. Se agregan los excipientes específicos y se comprime la mezcla final.

Las cápsulas y los sobres de dosis se preparan de acuerdo con las técnicas bien conocidas por el hombre del arte.

Las composiciones farmacéuticas conformes a la invención, se utilizan para el tratamiento de una patología inducida por la agregación plaquetaria que incluye el ángor estable o inestable, los trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular como los trastornos tromboembólicos asociados a la aterosclerosis y a la diabetes tales como la angina inestable, el ataque cerebral, la restenosis luego de una angioplastia, la endarterectomía o la fijación de una prótesis endovascular metálica o los trastornos tromboembólicos asociados a la retrombosis luego de una trombólisis, al infarto, a la demencia de origen isquémico, a las enfermedades arteriales periféricas, a la hemodiálisis, a las fibrilaciones auriculares o también durante la utilización de prótesis vasculares, de by-pass aortocoronarios, o también durante la radioterapia para reducir los efectos secundarios de esta.

Las composiciones farmacéuticas conformes a la invención sirven para la preparación de un medicamento

destinado al tratamiento de las patologías antes mencionadas y permiten el tratamiento de esas patologías.

En las composiciones farmacéuticas conformes a la invención, el hidrogenosulfato de clopidogrel y el ácido acetilsalicílico están presentes en una relación molar hidrogenosulfato de clopidogrel/ácido acetilsalicílico comprendida entre 2,5 y 11,5, preferentemente entre 5 y 9.

Se administra en el hombre de 1 a 500 mg por día de hidrogenosulfato de clopidogrel y de 1 a 500 mg por día de ácido acetilsalicílico, estando las dosis expresadas en cantidad equivalente de clopidogrel en forma libre.

Se administra preferentemente 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y 75 a 325 mg de ácido acetilsalicílico.

Particularmente, se prefieren las composiciones que contienen 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y 75 mg de ácido acetilsalicílico.

También se prefieren las composiciones que contienen 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y 375 mg de ácido acetilsalicílico.

EJEMPLO 1

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento de granulaci3n por compactaci3n

F3rmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
3cido acetilsalicílico	75
Almid3n de maíz pregelatinizado	30
Sílice coloidal anhidra	2
Lactosa β anhidra	324,625
Celulosa microcristalina (90 μ m)	30
Hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida	30
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	600

- se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra
- se agregan a a) 30 g de almid3n de maíz pregelatinizado y 74,6 g de lactosa anhidra y se mezclan
- se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- se compacta la mezcla, luego se calibra a 1,000 mm de abertura de malla

- e) se mezcla con el grano calibrado, 75 g de ácido acetilsalicílico, 250 g de lactosa anhidra, 30 g de celulosa microcristalina y 30 g de hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida
- f) se agrega antes de la mezcla final 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- g) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 600 mg
- * la lactosa β anhidra puede ser reemplazada por una cantidad equivalente de manitol.

EJEMPLO 2

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 200 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento de granulación por compactación

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	200
Almidón de maíz pregelatinizado	30

Sílice coloidal anhidra	2
Lactosa β anhidra	199,625
Celulosa microcristalina (90 μ m)	30
Hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida	30
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	600

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra
- b) se agregan a a) 30 g de almidón de maíz pregelatinizado y 74,6 g de lactosa anhidra y se mezclan
- c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- d) se compacta la mezcla, luego se calibra a 1,000 mm de abertura de malla
- e) se mezcla con el grano calibrado, 200 g de ácido acetilsalicílico, 125 g de lactosa anhidra, 30 g de celulosa microcristalina y 30 g de hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida
- f) se agrega antes de la mezcla final 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- g) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 600 mg

* la lactosa β anhidra puede ser reemplazada por una cantidad equivalente de manitol.

EJEMPLO 3

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento de granulación por compactación

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	325
Almidón de maíz pregelatinizado	30
Sílice coloidal anhidra	2
Lactosa β anhidra	74,625
Celulosa microcristalina (90 μ m)	30
Hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida	30
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	600

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con
2 g de sílice coloidal anhidra

- b) se agrega a a) 30 g de almidón de maíz pregelatinizado y 74,6 g de lactosa anhidra y se mezclan
- c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- d) se compacta la mezcla, luego se calibra a 1,000 mm de abertura de malla
- e) se mezclan con el grano calibrado 325 g de ácido acetilsalicílico, 30 g de celulosa microcristalina y 30 g de hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida
- f) se agrega antes de la mezcla final 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- g) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 600 mg

* la lactosa β anhidra puede ser reemplazada por una cantidad equivalente de manitol.

EJEMPLO 4

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento por compresión directa

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	75
Almidón de maíz	30
Sílice coloidal anhidra	2
Manitol 300 DC	324,625
Celulosa microcristalina (90 μ m)	60
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	600

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra
 - b) se agrega a a) 75 g de ácido acetilsalicílico, 30 g de almidón de maíz, 324,6 g de manitol y 60 g de celulosa microcristalina y se mezclan
 - c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
 - d) se agrega a c) antes de la mezcla final 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado,
 - e) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 600 mg
- * el manitol puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de lactosa β anhidra.

EJEMPLO 5

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento por compresión directa

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	325
Almidón de maíz	30
Sílice coloidal anhidra	2
Manitol 300 DC	124,625
Celulosa microcristalina (90 µm)	30
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	650

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra

- b) se agrega a a) 325 g de ácido acetilsalicílico, 30 g de almidón de maíz, 124,6 g de manitol y 60 g de celulosa microcristalina, y se mezcla
- c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- d) se agrega a c) antes de la mezcla final, 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- e) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 650 mg

* El manitol puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de lactosa β anhidra.

EJEMPLO 6

Cápsula blanda que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento por simple mezcla

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	75
Almidón de maíz pregelatinizado	50

Sílice coloidal anhidra	2,5
Manitol 300 DC	265,875
Aceite de ricino hidrogenado	8,75
Total	500

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2,5 g de sílice coloidal anhidra
 - b) se agrega a a) 75 g de ácido acetilsalicílico, 50 g de almidón de maíz pregelatinizado y 265,9 g de manitol y se mezclan
 - c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
 - d) se agrega a c) antes de la mezcla final, 8,75 g de aceite de ricino hidrogenado
 - e) la mezcla final se reparte en cápsulas blandas con la masa unitaria teórica de 500 mg
- * el manitol puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de lactosa β anhidra.

EJEMPLO 7

Cápsula blanda que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento por simple mezcla

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	325
Almidón de maíz pregelatinizado	50
Sílice coloidal anhidra	2,5
Manitol 300 DC	15,875
Aceite de ricino hidrogenado	8,75
Total	500

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2,5 g de sílice coloidal anhidra
 - b) se agrega a a) 325 g de ácido acetilsalicílico, 50 g de almidón de maíz pregelatinizado y 15,9 g de manitol y se mezclan
 - c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
 - d) se agrega a c) antes de la mezcla final, 8,75 g de aceite de ricino hidrogenado
 - e) la mezcla final se reparte en cápsulas blandas con la masa unitaria teórica de 500 mg
- * el manitol puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de lactosa β anhidra.

22

EJEMPLO 8

Sobre que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento por simple mezcla

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	75
Sílice coloidal anhidra	2,5
Manitol 300 DC	824,625
Total	1000

- se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2,5 g de sílice coloidal anhidra
- se agrega a a) 75 g de ácido acetilsalicílico y 824,6 g de manitol y se mezclan
- se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- la mezcla se reparte en sobres con la masa teórica de 1 g

* puede agregarse a la mezcla un aromatizante pulverulento.

EJEMPLO 9

Sobre que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento por simple mezcla

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	325
Sílice coloidal anhidra	2,5
Manitol	574,625
Total	500

- se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2,5 g de sílice coloidal anhidra
- se agrega a a) 325 g de ácido acetilsalicílico y 574,6 g de manitol y se mezclan
- se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente

d) la mezcla se reparte en sobres con la masa unitaria teórica de 1 g.

* puede agregarse a la mezcla un aromatizante pulverulento.

EJEMPLO 10

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento de granulación "hot melt"

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	75
Macrogol 6000	97,5
Almidón de maíz	32,5
Sílice coloidal anhidra	2
Manitol	273,625
Celulosa microcristalina (50 µm)	65
Aceite de ricino hidrogenado	6,5
Total	650

- a) se mezclan previa calibración 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato, 97,5 g de Macrogol 6000, 32,5 g de almidón de maíz y 273,6 g de manitol,
- b) la temperatura de la mezcla se lleva a 65°C, en cubeta con termostato, bajo agitación lenta
- c) se procede a la granulación de la mezcla bajo agitación rápida, se enfría hasta temperatura ambiente, luego se calibra
- d) se agrega al grano calibrado 75 g de ácido acetilsalicílico, 2 g de sílice coloidal anhidra, 65 g de celulosa microcristalina y se mezcla
- e) se agrega a d) antes de la mezcla final, 6,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- f) la mezcla final se comprime con la masa unitaria teórica de 650 mg

EJEMPLO 11

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento de granulación "hot melt"

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	325
Macrogol 6000	97,5
Almidón de maíz	32,5
Sílice coloidal anhidra	2
Manitol	23,625
Celulosa microcristalina (50 μ m)	65
Aceite de ricino hidrogenado	6,5
Total	650

- a) se mezclan previa calibración 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato, 97,5 g de Macrogol 6000, 32,5 g de almidón de maíz y 23,6 g de manitol,
- b) la temperatura de la mezcla se lleva a 65°C, en cubeta con termostato, bajo agitación lenta
- c) se procede a la granulación de la mezcla bajo agitación rápida, se enfría hasta temperatura ambiente, luego se calibra
- d) se agrega al grano calibrado 325 g de ácido acetilsalicílico, 2 g de sílice coloidal anhidra, 65 g de celulosa microcristalina y se mezcla

21

- e) se agrega a d) antes de la mezcla final, 6,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- f) la mezcla final se comprime con la masa unitaria teórica de 650 mg

EJEMPLO 12

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento por compresión directa

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel Forma 2 (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	75,00
Emdex®	136,6055
Aceite de ricino hidrogenado	5,520
Total	315

EJEMPLO 13

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel Forma 2 (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	75,00
Cellactose 80	121,875
Aceite de ricino hidrogenado	5,25
Total	300

Modo operatorio para los EJEMPLOS 12 y 13

La mezcla entre los principios activos y los diluyentes se lleva a cabo con mini-rhön durante 10 minutos.

Se agrega lubricante (Aceite de ricino hidrogenado) luego se mezcla con mini-rhön durante 5 minutos.

EJEMPLO 14

Comprimidos que contienen 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de ácido acetilsalicílico

Ejemplo: procedimiento por compresión directa

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel Forma 2 (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Ácido acetilsalicílico	75,00
Emdex®	10,00
Avicel PH 112	21,125
Pearlitol SD 200	24,00
Sílice coloidal anhidra	2,00
Aceite de ricino hidrogenado	4,20
Total	240

Modo operatorio:

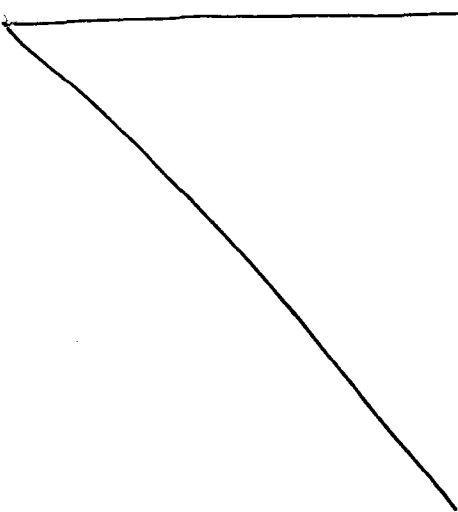
Se mezclan los principios activos con los diluyentes con mini-rhön durante 10 minutos.

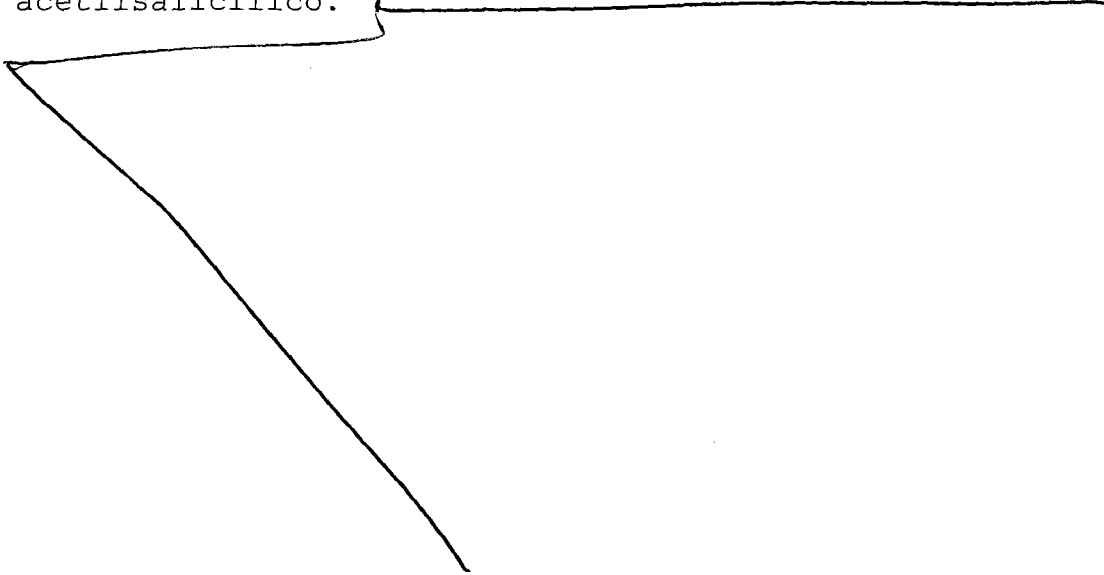
Se agrega sílice coloidal anhidra a la mezcla precedente, luego se tamiza a través de una rejilla de 0,315 mm de abertura de malla.

Se mezcla con mini-rhön durante 5 minutos.

Se agrega lubricante (Aceite de ricino hidrogenado) y se mezcla con mini-rhön durante 5 minutos.

REIVINDICACIÓN

1. Composición farmacéutica que se presenta en forma galénica unitaria administrable por vía oral y que contiene una asociación de principios activos de hidrogenosulfato de clopidogrel y de ácido acetilsalicílico.
 2. Composición farmacéutica que contiene una asociación de principios activos de acuerdo con la reivindicación 1, en asociación con un excipiente farmacéutico.
 3. Composición farmacéutica que contiene una asociación de principios activos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel se utiliza en forma polimórfica 1.
 4. Composición farmacéutica que contiene una asociación de principios activos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel se utiliza en forma polimórfica 2.
 5. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 en forma de comprimido.
 6. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 en forma de cápsula blanda.
 7. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 en forma de sobre de dosis.
- 

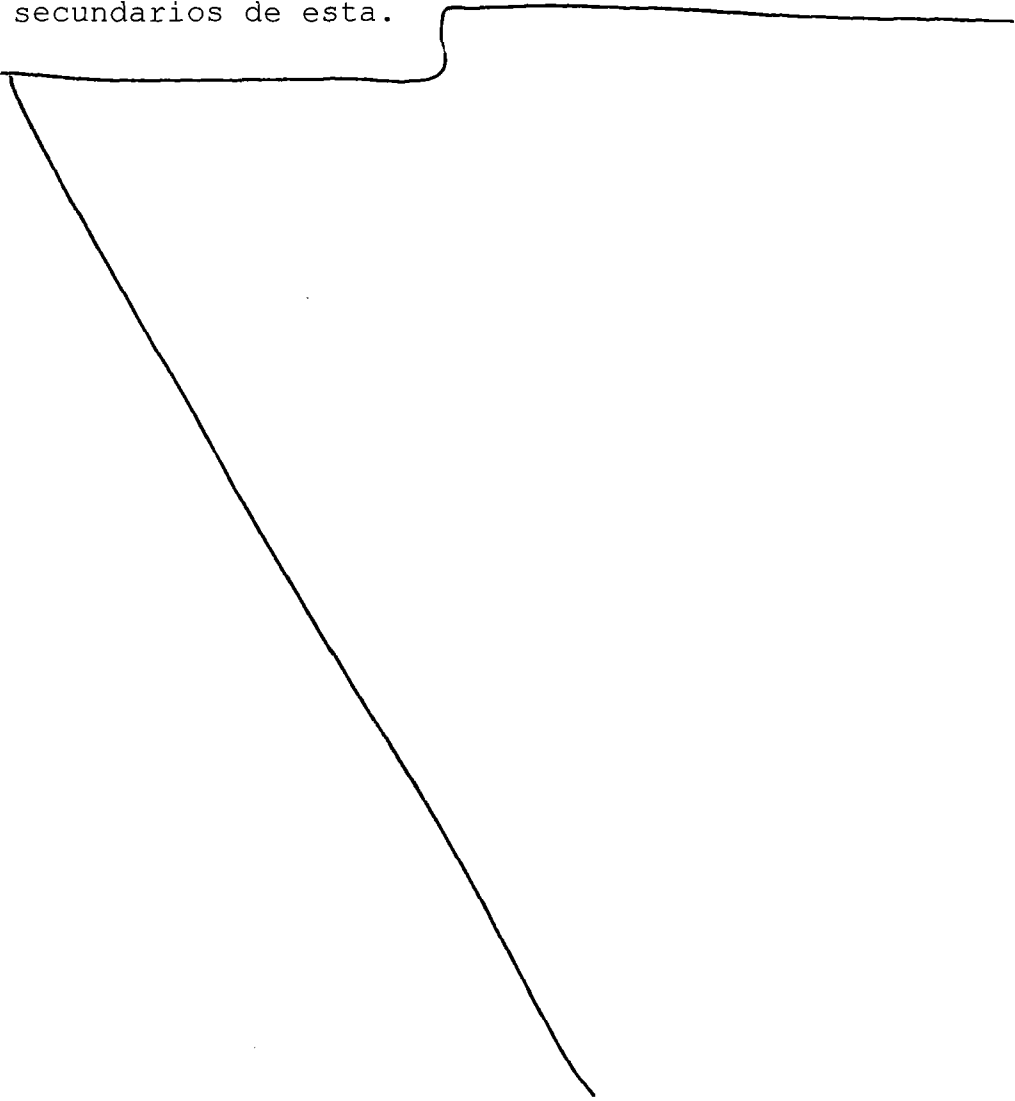
8. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel y el ácido acetilsalicílico están presentes en una relación molar hidrogenosulfato clopidogrel/ácido acetilsalicílico comprendida entre 2,5 y 11,5. *E. m. d. 2,5 a 11,5*
9. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel y el ácido acetilsalicílico están presentes en una relación molar hidrogenosulfato clopidogrel/ácido acetilsalicílico comprendida entre 5 y 9.
10. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel y el ácido acetilsalicílico están presentes a razón de 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y de 75 mg de ácido acetilsalicílico.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel y el ácido acetilsalicílico están presentes a razón de 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y de 375 mg de ácido acetilsalicílico.
- 

12. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, [para el tratamiento de una patología inducida por la agregación plaquetaria que incluye el ángor estable o inestable, los trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular como los trastornos tromboembólicos asociados a la aterosclerosis y a la diabetes tales como la angina inestable, el ataque cerebral, la restenosis luego de una angioplastia, la endarterectomía, o fijación de prótesis endovasculares metálicas o los trastornos tromboembólicos asociados a la retrombosis luego de una trombólisis, al infarto, a la demencia de origen isquémico, a las enfermedades arteriales periféricas, en la hemodiálisis, en las fibrilaciones auriculares o también durante la utilización de prótesis vasculares, de by-pass aortocoronarios, o también durante la radioterapia para reducir los efectos secundarios de esta.]

13. Utilización de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una patología inducida por la agregación plaquetaria.

14. Utilización de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una patología inducida por la agregación plaquetaria que

incluye el ágor estable o inestable, los trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular como los trastornos tromboembólicos asociados a la aterosclerosis y a la diabetes tales como la angina inestable, el ataque cerebral, la restenosis luego de una angioplastia, la endarterectomía o fijación de prótesis endovasculares metálicas o los trastornos tromboembólicos asociados a la retrombosis luego de una trombólisis, en el infarto, en la demencia de origen isquémico, en las enfermedades arteriales periféricas, en la hemodiálisis, en las fibrilaciones auriculares o también durante la utilización de prótesis vasculares, de by-pass aortocoronarios, o también durante la radioterapia para reducir los efectos secundarios de esta.



13. Los folios 35 y 36 son tarjetas A202012A
A mayo 29/2000*

81
34

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que se presenta en una forma galénica unitaria que contiene una asociación de principios activos de actividad antiagregante plaquetario, constituida por aspirina, y por hidrogenosulfato de clopidogrel.

La forma galénica unitaria es administrable por vía oral y está constituida preferentemente por un comprimido, una cápsula blanda o un sobre de dosis.

En las composiciones conformes a la invención, la aspirina se utiliza en su forma ácida y el hidrogenosulfato de clopidogrel puede ser utilizado en forma de alguno de sus polimorfos conocidos hasta el presente y llamados Forma 1 (F1) o Forma 2 (F2). El hidrogenosulfato de clopidogrel Forma 1 es la sal descrita en la patente EP 281459 y el hidrogenosulfato de clopidogrel Forma 2 es el descrito en la solicitud de patente FR 98 07484.

El interés terapéutico de la asociación de la aspirina y de clopidogrel se describe además en la solicitud de patente WO 97/29753.

En ella se mencionan composiciones farmacéuticas que sin embargo, jamás precisan que la sal farmacéuticamente aceptable utilizada es hidrogenosulfato de clopidogrel.

37 35

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

Radicacion : 00000769 00000000
Fecha : 2000-04-19 16:15:13
Tramite : 000 PATENTES 0 1 REGISTRADO ALL PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [1]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante
- Nombre e identificación del Inventor
- Título o nombre de la Invención
- Descripción
- Reivindicaciones
- Resumen
- Comprobante de Pago

[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA [1]

INCOMPLETA []

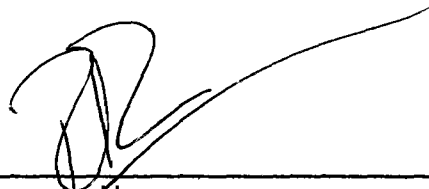
DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-030769.

Fecha: 2 de mayo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 al folio 109.119 del libro de Protocolo

Nº 382 obra el poder Nº 19670 conferido por SANOFI-

SINTHELABO

domiciliado(a) en Paris- Francia

al doctor Jose LLoreda Camacho y/o Alfonso Lloreda

Camacho y/o Jose Antonio LLoreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Sí.

Revisado MTA.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-05-02

EXPEDIENTE 00-030769

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

EXCEPCIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados desde la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad entraña la pérdida del derecho de prioridad.

SI ☒ Se conceptúa que esta solicitud:

SI ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

EXAMEN del 2000.

1º EXAMEN DE FORMA

430
2000-05-29

Radicación nº 00-30769

CONCEPTO TÉCNICO Nº798

IPC:A61K31/62

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 29 de mayo de 2000

202012