

199
[initials]

Señor

SUPERINTENDENTE DELEGADO PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GRUNENTHAL GmbH.-Expediente número
00-064.447.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar que hubo un **cambio** de apoderado para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **GRUNENTHAL GmbH**.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocirme personería en este asunto, de conformidad con la sustitución de poder adjunta, otorgada a favor de la SUSCRITA.
4. Por lo tanto, ruego a usted notificarme de las providencias expedidas dentro de este expediente y notificadas al anterior apoderado, que actualmente se encuentran pendientes de cumplimiento o de respuesta.
5. Solicito a ese Despacho proceder de conformidad.

Atentamente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Código 231

789
200

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

Ref: P1.-GRUNENTHAL GmbH .-Expediente No.00-064.447.-

Yo, **JOSE ANTONIO LLOREDA**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e inscrito, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para asuntos relacionados con la propiedad industrial de **GRUNENTHAL GmbH**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Aachen, Alemania, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.690.713 de Usaquén, para que continúe representando a la mencionada sociedad en el expediente de la referencia.

De conformidad con el artículo 66 del C.P.C., manifiesto bajo la gravedad de juramento que los demás apoderados citados en el documento otorgado a mi favor no desean ejercer el poder a ellos conferido.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mi conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
Atentamente, **25 AGO 2004**
Bogotá, D.C.
Ante mí **PABLO MENDEZ BARAJAS**
NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO **JOSE ANTONIO LLOREDA**
BOGOTÁ T.P. 10784
Comparecieron: *Jose Antonio Lloreda* Código 231
Lloreda
quien (os) exhibió(eron) la(s) C.C.
17.159.681
7.7.10784
y declaró(aron) que así que aparece(n)
en el presente documento en(s) cuya(s) y
al contestar, me da(s) fe, y
así se firma con(s) la(s) y se imprime.

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá



201 208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

D ctora
Alicia Lloreda
Apoderada

Oficio N°
10629

REFERENCIA	Radicación	00 64447
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	018

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 64447, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 6-28
- . Ejemplos: folios 28-42
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 43-53
- . Se reivindica prioridad presentada en Alemania, el 31.08.99, bajo el número 19940740.1

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 33 de la presente solicitud, se refiere a formas sólidas de administración oral con liberación controlada de una sustancia activa, caracterizadas porque una misma sustancia activa se encuentra en forma de dos sales distintas y que presentan distintas liberaciones in Vitro de esta sustancia activa.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 9/28

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

P2 786

Teniendo en cuenta lo anterior, la reivindicación 1 no es clara, debido a que la expresión "presentan distintas liberaciones in Vitro" no diferencian de manera específica a las composiciones que se pretenden proteger.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 30.08.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	EP 0192909	"Nuevo procedimiento de obtención de formas farmacéuticas de liberación prolongada"	03.09.96
2	EP 0065123	"Sales difícilmente solubles de antibióticos aminoglucósidos"	24.11.82
3	WO 9405277	"Tabletas multicapa de liberación controlada que contienen naproxeno y sal de sodio de naproxeno"	17.04.94

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 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar 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 de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 contempla que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La solicitud EP 0192909 se relaciona con composiciones sólidas que contienen un principio activo que se libera de manera diferencial de acuerdo a los polímeros a las cuales se fija. Cabe anotar que los principios activos se encuentran en forma de sal

La publicación EP 0065123 se revela composiciones farmacéuticas en forma de cápsulas que contienen dos tipos de sales diferentes: una de fácil disolución y otra de difícil disolución de antibióticos aminoglucósidos.

Comparando elemento por elemento, muchas de las composiciones de las reivindicaciones 1-7, 9, 11-16 son iguales a las de las anterioridades citadas y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

703 786

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"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"*

La publicación WO 9405277 se relaciona con formas de liberación controlada compuestas de una capa de naproxeno de liberación controlada y una capa de naproxeno sódico que tiene una liberación inmediata.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar formas de dosificación sólida con liberación controlada que contiene sales de un compuesto activo que presentan diferentes perfiles de liberación, se aprecia que es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados enseñan composiciones similares que tienen el mismo propósito.

Un técnico con sus conocimientos y usando cualquiera de los documentos citados llegaría a sintetizar los compuestos que se pretenden proteger.

Finalmente no se demuestran ventajas sorprendentes de las composiciones de la presente solicitud en comparación con las del estado de la técnica.

Lo anterior hace que el documento citado pueda afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	EP 0192909	1-7, 9, 11-16	Novedad
		1-33	Nivel Inventivo
2	EP 0065123	1-7, 9, 11-16	Novedad
		1-33	Nivel Inventivo
3	WO 9405277	1-7, 9, 11-16	Novedad
		1-33	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 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 1.0 NOV. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1741	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑬ Numéro de dépôt: **85450029.5**

⑭ Int. Cl.⁴: **A 61 K 47/00**
A 61 K 9/00

⑮ Date de dépôt: **11.12.85**

⑯ Priorité: **21.01.85 FR 8500878**

⑰ Date de publication de la demande:
03.09.86 Bulletin 86/36

⑱ Etats contractants désignés:
BE CH DE GB IT LI LU NL

⑴ Demandeur: **SOCIETE CORTIAL S.A.**
7 rue de l'Armorique
F-75015 Paris(FR)

⑵ Inventeur: **Martini, Rosa**
29 avenue d'Arto
F-33000 Bordeaux(FR)

⑶ Inventeur: **La Huada, Elisabeth**
26 rue Marceau
F-33200 Bordeaux(FR)

⑷ Inventeur: **Dumée, Jeanne**
31 rue du Docteur Bert
F-33200 Bordeaux(FR)

⑸ Mandataire: **Tajan, Marie-Thérèse**
LABORATOIRES SARGET Avenue du Président JF
Kennedy
F-33701 Mérignac(FR)

⑹ Nouveau procédé d'obtention de formes pharmaceutiques à libération prolongée.

⑺ L'invention concerne un nouveau procédé d'obtention de formes pharmaceutiques à libération prolongée administrées par os mettant en oeuvre l'emploi simultané de deux résines à caractère anionique dans des proportions variables.

En faisant varier le rapport des taux de principes actifs sur l'une et l'autre des résines, il est possible de moduler la cinétique de libération des principes actifs et en faisant varier la quantité de résine carboxylique il est possible d'obtenir des préparations pharmaceutiques stables liquides, semi-liquides ou solides.

Nouveau procédé d'obtention de formes pharmaceutiques à libération prolongée.

La présente invention concerne un nouveau procédé d'obtention de formes
5 pharmaceutiques à libération prolongée.

Plusieurs brevets ont déjà décrit de nombreux procédés.

- 10 - Soit que les principes actifs sont dilués dans un excipient inerte pulvérulent mélange auquel on ajoute un agent tensio-actif (Brevets Français numéros 82.13.613 et 82.04.672).
- 15 - Soit qu'ils utilisent le principe d'une matrice enrobée ou non d'un film (Brevets Belge numéro 783.661, Français numéros 82.18.407, 82.21.109, 79.28.056 et 76.30.362, 72.19.993).
- Soit que les principes actifs sont enrobés dans des sphérules ou particules d'un phospholipide (Brevet français numéro 76.02.016)
- 20 - Soit que l'on utilise des complexes sans enrobage à partir d'une résine échangeuse d'ions. (Brevets Belge numéro 876.857, Brevet Européen numéro 80.870.032.2, Grande-Bretagne numéros 1.576.016, 982.150 et 824.337, Brevet Français numéro 72.30.623)
- 25 - Soit que le complexe résine-médicament est traité par un agent de solvatation et pourvu de revêtement perméable à l'eau formant barrière de diffusion. (Brevets français numéros 77.35.611, U.S.A. numéro 3.138.525, Grande Bretagne numéro 1.218.102)
- 30 Toutes ces inventions intéressent principalement les formes galéniques solides. Rares sont celles qui s'adressent à des formes liquides, homogènes.

Nous avons trouvé maintenant un procédé qui permet de réaliser des préparations galéniques à libération prolongée administrées per os,

particulièrement stables et dont les cinétiques de dissolution peuvent être modulées à volonté.

Notre procédé met en oeuvre l'emploi simultané de 2 résines à caractère anionique dans des proportions variables ; ces résines ont la propriété de fixer des principes actifs pour former des complexes résine-principe actif. Nous utilisons une résine sulfonate et une résine carboxylique.

- La résine sulfonate libère le principe actif lentement : il s'agit d'un polymère réticulé contenant des groupements sulfonates et dont l'agent de réticulation est le divinyl-benzène.

Le degré de réticulation est voisin de 8 % et sa granulométrie inférieure à 200 microns.

Le taux de fixation du principe actif sur la résine peut varier de 30 à 70%.

15

- La résine carboxylique libère le principe actif beaucoup plus rapidement : on peut utiliser de la carboxyméthyl cellulose (échangeur cationique monofonctionnel), mais nous préférons un carbomère (polymère réticulé de l'acide acrylique de haute masse moléculaire et contenant 56 à 68 % de groupe carboxylique).

20

Pour ce qui est de la résine carboxylique divers brevets (notamment brevet U.S.A. numéro 3.594.470) mentionnent l'utilisation de cette résine carboxylique uniquement dans le but de masquer le goût des principes actifs ; aucun ne fait état de l'utilisation de cette résine développée dans cette

25 invention, où ici elle a deux fonctions :

- Celle de fixer le principe actif
- Celle d'agent de suspension ou de gélifiant lorsqu'il s'agit de formes liquides ou de gel, et celle de matrice lorsqu'il s'agit de formes solides.

30

Nous avons trouvé :

. d'une part qu'en faisant varier le rapport des taux de principes actifs fixés sur l'une et l'autre résine, il est possible de moduler la cinétique de libération des principes actifs

207
24

. d'autre part, qu'en faisant varier la quantité de résine carboxylique il est possible d'obtenir, de par son caractère hydrocolloïde, des préparations pharmaceutiques liquides, des préparations semi-liquides, des gels plus ou moins épais, des comprimés, des poudres (gélules, sachets...).

- 5 Les préparations ainsi obtenues sont parfaitement stables et leur cinétique de dissolution n'est pas sensible aux pH.

Ce procédé intéresse tout principe actif ayant un caractère cationique et présentant une demi-vie courte :

- 10 Notre étude a porté notamment sur :

- Le chlorhydrate de métoclopramide
- Le bromhydrate de dextrométhorphan
- Les sels de morphine et ses dérivés....

- 15 A - Modulation des cinétiques

En faisant varier les taux de principe actif fixés sur chacun des 2 résines nous avons obtenu par la méthode officielle de la palette tournante (note Propharmacopée n° 79), différentes cinétiques de dissolution :

20

- Exemple du métoclopramide

	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
TEMPS	100 % - 0 %	75 % - 25 %	50 % - 50 %	25 % - 75 %	0 % - 100 %					
25 :	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
:15 minutes :	51 %	61 %	70 %	80 %	100 %					
:30 minutes :	55 %	65 %	73 %	83 %	-					
30 :										
: 1 heure :	61 %	68 %	76 %	85 %	-					
: 2 heures :	65 %	71 %	78 %	88 %	-					

- 35 A = Taux de principe actif fixé sur la résine sulfonate
B = Taux de principe actif fixé sur la résine carboxylique

0192909

Les résultats de ce tableau sont illustrés par la planche I ci-après qui montre bien la variation des cinétiques selon le rapport des taux de principe actif fixés sur chacune des résines.

Plus le taux fixé sur la résine carboxylique est important plus le taux 5 libéré dès les premières minutes est élevé.

- D'autres principes actifs (codéine, dextrométhorphan, éthylmorphine) imprégnés sur les mêmes résines ont donné les résultats illustrés respectivement par les planches II - III - IV.

10

On constate que :

Dans les quinze premières minutes la libération du principe actif est fonction de la quantité de principe actif fixée sur la résine carboxylique. Dans les minutes suivantes les courbes de libération ont des pentes voisines.

15

L'emploi simultané de ces 2 résines permet donc de choisir les doses de principe actif que l'on désire libérer dès les premières minutes, en faisant varier le rapport des quantités fixées sur chacune d'elles.

20 Par ailleurs, les cinétiques de dissolution ne sont pas influencées par le pH (cf. Planche V illustre le cas du métochloramide).

B - Obtention des formes galéniques différentes

25 La résine carboxylique mise en oeuvre, par son caractère hydrocolloïde permet d'obtenir :

Des liquides	pour des pourcentages de l'ordre de 0,05 à 0,5 %
Des semi-liquides	pour des pourcentages de l'ordre de 0,50 à 1,0 %
30 Des gels	pour des pourcentages de l'ordre de 1 à 2 %
Des solides (poudres comp. gélules)	pour des pourcentages de l'ordre de 1 à 10 %.

Les modes d'obtention de ces formes galéniques ne présentent pas de difficultés particulières.

Quel que soit le principe actif, le schéma de fabrication reste le même,

- Pour les formes liquides et les gels :

5 étape 1 : imprégnation sur la résine sulfonate de la quantité de principe actif déterminée.

10 étape 2 : solubilisation de la résine carboxylique (carbomère), fixation du principe actif restant à ajouter et incorporation des excipients et de la résine sulfonate imprégnée. La quantité de carbomère mise en oeuvre est fonction de la viscosité recherchée (suspension, gel.....)

- Pour les formes solides :

15 En mélangeant à sec les résines imprégnées à des excipients, on obtient des comprimés ou des poudres présentant des cinétiques variables selon le taux d'imprégnation du principe actif sur chacune des résines.

210
248



Veröffentlichungsnummer: **0 065 123 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 82103471.7
Anmeldetag: 24.04.82
Int. CL.: **C 07 H 15/20, C 07 H 17/06, A 61 K 31/70**

Priorität: 13.05.81 DE 3118858 25.02.82 DE 3206725 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 24.11.82 Patentblatt 82/47 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE	Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt (DE) Erfinder: Wahlig, Helmut, Dr., Roemheldweg 18, D-6100 Darmstadt (DE) Erfinder: Dingeldein, Elvira, Dr., Am Spitzenpfad 8, D-6072 Dreieich (DE) Erfinder: Kirchlechner, Richard, Dr., Im Ritterbruch 18, D-6148 Alsbach-Hähnlein 2 (DE) Erfinder: Orth, Dieter, Dr., Carl-Urichstrasse 35, D-6100 Darmstadt (DE) Erfinder: Rogalski, Werner, Dr., Rosengartenstrasse 15, D-6148 Alsbach (DE)
--	--

Schwer lösliche Salze von Aminoglykosidantibiotika.
Neue schwer lösliche Flavanoidphosphate von Aminoglykosidantibiotika, insbesondere Hesperidinphosphate wie Gentamycin-hesperidinphosphat, bewirken eine langsame Freisetzung dieser Antibiotika.

EP 0 065 123 A1

211
Zf

Schwer lösliche Salze von Aminoglykosidantibiotika

Die Erfindung betrifft neue schwer lösliche Salze von Aminoglykosidantibiotika.

Aminoglykosidantibiotika wie Gentamycin oder Tobramycin werden üblicherweise in Form ihrer Sulfate verwendet, die in Wasser leicht löslich sind. Die Antibiotika werden schnell aus ihnen freigesetzt und verteilen sich im Körper. Dieses Verhalten ist in manchen Fällen von Nachteil, wenn nämlich eine lokal begrenzte Infektion bekämpft werden soll, z.B. ein infizierter Knochen. In diesen Fällen sind schwerer lösliche Salze erwünscht, aus denen das Antibiotikum langsamer freigesetzt wird und die daher eine gewisse Depotwirkung entfalten können.

Einige schwer lösliche Salze von Aminoglykosidantibiotika sind bekannt. So sind z.B. in der US-PS 3 091 572 verschiedene schwer lösliche Salze des Gentamycins erwähnt (z.B. Salze mit Fettsäuren, die 8 oder mehr C-Atome enthalten, wie Laurin-, Stearin-, Palmitin- oder Ölsäure, Aralkansäuren wie Phenylbuttersäure, Arylcarbonsäuren wie Naphthalin-1-carbonsäure, Schwefel- und Sulfonsäuren wie Laurylschwefelsäure, Dodecylbenzolsulfonsäure).

Es hat sich gezeigt, daß diese Salze bei ihrer Anwendung gewisse Nachteile aufweisen. So zeigen sie eine wachsartige, deutlich hydrophobe Beschaffenheit, die ihre galenische Verarbeitung erschwert.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Salze von Antibiotika aufzufinden, die schwer löslich sind und

212
Ett.

die die nachteiligen Eigenschaften der bekannten Antibiotika-Salze nicht oder nur in geringerem Ausmaß aufweisen. Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der neuen Salze gelöst.

5 Es wurde gefunden, daß eine langsamere Freisetzung der Antibiotika erzielt werden kann, wenn man an Stelle der genannten Sulfate oder anderer leichtlöslicher Salze die schwer löslichen Flavanoidphosphate, insbesondere die Hesperidinphosphate der Aminoglykosidantibiotika einsetzt.
10

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Flavanoidphosphate, insbesondere die Hesperidinphosphate von Aminoglykosidantibiotika.

Als anionische Komponenten der erfindungsgemäßen Salze eignen sich saure Phosphorsäureester von Hydroxyflavanoiden, z.B. von Hydroxy-flavanen, - flavenen, -flavanonen, -flavonen oder -flavyliumsätzen.
15 Die Flavanon- und Flavonderivate sind bevorzugt.

Dabei können die Hydroxyflavanoide eine oder mehrere, z.B. 1,2,3,4,5,6 oder 7, vorzugsweise 1,2,3 oder 4, Hydroxygruppen enthalten, die vorzugsweise phenolischer Art sind, aber auch alkoholischer Art sein können. Sie stehen in der Regel in 3-, 5-, 6-, 7-, 3'- und/oder 4'-Stellung des Flavansystems, können aber auch in 4-, 8-, 2'-, 5'- oder 6'-Stellung stehen. Bevorzugt sind die 3'- und die 5-Stellung. Von den Hydroxygruppen können eine oder mehrere mit Phosphorsäure verestert sein. So können z.B. der 3'- und der 5-Monophosphorsäureester sowie der 3',5 -Diphosphorsäureester des Hesperidins als Salzbildungskomponenten
20
25
30

213
217

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),
5 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.
10 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder.
15 Implantate, beispielsweise auf der Basis von Silikonkautschuk, Tricalciumphosphat oder Kollagen, die sich z.B. zur Behandlung des infizierten Knochens eignen, sind von besonderer Bedeutung. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten
20 verwendet werden. Die angegebene Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder
25 Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. leicht lösliche Salze der gleichen oder anderer Antibiotika, um zusätzlich zu dem Depot-Effekt, der
30 durch die Flavanoidphosphate bewirkt wird, eine systemische Wirkung zu erzielen.

214
218

15-

0065123

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Hesperidinphosphate von Aminoglykosidantibiotika enthalten:

Beispiel A: Kapseln

- 5 Man füllt 10 kg Neomycin-hesperidinphosphat in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln, so daß jede Kapsel Wirkstoff entsprechend 165 mg Neomycin-Base enthält.

Beispiel B: Ampullen

- 10 Man mikronisiert 1 kg Gentamycin-hesperidinphosphat fein, suspendiert in 30 l Sesamöl und füllt in Ampullen ab, die unter sterilen Bedingungen verschlossen werden. Jede Ampulle enthält Wirkstoff entsprechend 10 (40, 80, 120) mg Gentamycin-Base.

Beispiel C: Implantate

- 15 Man mischt 1,54 g mikronisiertes Gentamycin-hesperidinphosphat (entsprechend 0,2 g Gentamycin) mit 8,5 g Silikonkautschuk-Monomerem (Medical Grade Silastic 382, Dow Corning), gibt 2 Tropfen Polymerisationskatalysator hinzu, mischt erneut und formt zu runden Scheiben von
20 20 mm Durchmesser und 1 mm Dicke. Jede Scheibe enthält 6 mg Gentamycin-Base.

5. Verfahren zur Herstellung von Flavanoidphosphaten von Aminoglykosidantibiotika, dadurch gekennzeichnet, daß man ein wasserlösliches Salz eines Aminoglykosidantibiotikums mit einem Flavanoidphosphat oder einem seiner wasserlöslichen Salze umsetzt.
6. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Flavanoidphosphat eines Aminoglykosidantibiotikums zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt.
7. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Flavanoidphosphat eines Aminoglykosidantibiotikums.
8. Fibrin-Antibiotikum-Gel mit einem Gehalt an mindestens einem Flavanoidphosphat eines Aminoglykosidantibiotikums.
9. Flavanoidphosphate von Aminoglykosidantibiotika zur Bekämpfung von Krankheiten.
10. Verwendung von Flavanoidphosphaten von Aminoglykosidantibiotika bei der Bekämpfung von Krankheiten.

216
210



PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : A61K 31/19, 9/20		A1	(11) International Publication Number: WO 94/05277 (43) International Publication Date: 17 March 1994 (17.03.94)
(21) International Application Number: PCT/US92/09129 (22) International Filing Date: 2 November 1992 (02.11.92) (30) Priority data: 937,920 31 August 1992 (31.08.92) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 937,920 (CON) Filed on 31 August 1992 (31.08.92) (71) Applicant (for all designated States except US): SCHIAPARELLI SEARLE [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110 (US).		(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only) : DESAI, Subhash [US/US]; 157 Patridge Court, Grayslake, IL 60030 (US). (74) Agents: KOVACEVIC, Cynthia, S. et al.; G.D. Searle & Co., Corporate Patent Department, P. O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110 (US). (81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: MULTILAYER CONTROLLED RELEASE TABLETS CONTAINING BOTH NAPROXEN AND NAPROXEN SODIUM SALT			
(57) Abstract The present invention relates to controlled release dosage forms composed of a naproxen layer which contains a delayed release granulate of naproxen compressed with an immediate release granulate of naproxen and an immediate release naproxen sodium layer compressed with the naproxen layer, designed to promptly exert a therapeutic effect while also maintaining the therapeutic blood concentration for a prolonged duration of 24 hours.			

217
70

since its higher solubility will not delay the release of the compound from the dosage form at a rate comparable to naproxen.

In addition, matrix systems described in the art are designed to remain intact, and since naproxen and naproxen sodium are known to be irritants to the gastrointestinal tract, such systems may not empty from the stomach due to its large size. The retention of such systems in the stomach may thereby cause gastric damage.

It would be desirable to provide a pharmaceutical composition that achieves a therapeutic blood level of naproxen anions promptly to exert a fast therapeutic analgesic effect, which composition also maintains the therapeutic blood concentration for a prolonged duration of 24 hours being therefore suitable for once a day administration and which does not remain intact as a matrix.

Summary of the Invention

The present invention relates to controlled release preparations containing a combination of naproxen sodium and naproxen acid. Specifically, it relates to a multilayer oral dosage form comprising a layer of naproxen comprised of a delayed release granulate of naproxen compressed with an immediate release granulate of naproxen. The delayed release naproxen is a mixture of naproxen with retarding agents, hydrogenated castor oil and ethylcellulose.