

Brigard & Castro

Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16 -58
Bogotá - Colombia

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax (57-1) 2827976
(57-1) 3802700

E-Mail: bricas@brigardycastro.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Raz: 00-058801 - 00010-0000 Feo: 2006-05-12 17:49:31

As. 04.398 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra: 2 PATENTES Ene 1 REGDEPOSITO

Vol 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 00 058.801 - solicitud de patente de invención a favor de
ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 01774 del 16 de febrero de 2006

JUAN PABLO CADEÑA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado sustituto de la sociedad ASTRAZENECA AB según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 0172 notificado por fijación en lista de fecha 16 de febrero de 2006.

Atendiendo a las observaciones del señor examinador respecto a la claridad, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio de 1 - 23 reivindicaciones el cual reemplaza completamente las reivindicaciones anteriormente presentadas.

Con el fin de superar la objeción de claridad de la reivindicación 1 la cual, de acuerdo con el señor examinador, es demasiado amplia, el nuevo capítulo reivindicatorio delimita el catión multivalente de la sal inorgánica según sugerencia del señor examinador. Así mismo, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta una nueva reivindicación 19 la cual no adiciona materia nueva a la solicitud ya que se encuentra sustentada por lo divulgado en la reivindicación 8 originalmente presentada.

Por otra parte, el señor examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud, en base a lo divulgado por las anterioridades GB 2.262.229 (D1) y WO 97/23200

Expediente No. 00 058 0801

(D2). De acuerdo con el señor examinador la anterioridad D1 divulga una combinación de inhibidores de HMG-CoA reductasa con una sal en la cual el catión es multivalente, para la estabilización del ingrediente activo, dentro de estas sales se mencionan carbonatos y bicarbonatos. Así mismo, prosigue el señor examinador, la anterioridad D2 revela composiciones que comprenden la combinación de inhibidores de HMG-CoA con sales inorgánicas de catión multivalente, se prefiere el metasilicato de aluminio y magnesio.

Al respecto es necesario hacer los siguientes comentarios. La presente reivindicación 1 se dirige a una composición farmacéutica que comprende ácido (E)-7-[4(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-enóico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ("el Agente") y una sal inorgánica en la que el catión es multivalente con la condición que la sal inorgánica no es un fosfato.

Hemos encontrado que la presencia de una sal inorgánica con un catión multivalente tiene un efecto estabilizante sorprendentemente bueno sobre el ingrediente activo de la composición reivindicada (el Agente) contra la degradación durante el almacenamiento, particularmente la formación de la lactona del Agente. Esto no se habría podido predecir a partir del arte previo citado tomado solo o en combinación.

El problema técnico de la presente invención es la estabilización del compuesto específico del Agente contra la degradación durante por ejemplo el almacenamiento.

Este problema se resuelve formulando el agente con una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente, con la condición que la sal inorgánica no es un fosfato.

D1 divulga la estabilización de un compuesto específico utilizando una sustancia alcalina que proporciona un pH inferior a 8. No hay nada en D1 que pueda llevar a la persona con habilidad en el arte a esperar que los resultados obtenidos con el compuesto específico descrito en D1 también puedan ser aplicados a otro

Expediente No. 00 058 0801

compuesto. Ciertamente no hay nada en D1 que pueda sugerir a la persona con habilidad que un compuesto completamente diferente, el Agente, pueda estabilizarse utilizando una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente de acuerdo con las presentes reivindicaciones.

En particular D1 describe la estabilización de un compuesto diferente al Agente utilizando un número de compuestos básicos para dar un pH que es menor a 8. Sin embargo, no hay nada en D1 que sugiera que la selección de una base particular proporcionará alguna ventaja. Ciertamente no hay nada en D1 que lleve a la persona con habilidad a la composición presentemente reivindicada.

D2 describe la estabilización de compuestos de fórmula genérica (1) utilizando un medio alcalino capaz de impartir un pH de al menos 8. La fórmula genérica (1) en D2 abarca generalmente (entre un vasto número de posibilidades) al Agente, sin embargo, no hay una sugerencia en D2 del compuesto específico, el Agente, descrito en la presente solicitud.

D2 indica que los compuestos de fórmula genérica (1) allí descritos "son extremadamente susceptibles de degradación a un pH inferior a alrededor de 8". Por lo tanto D2 claramente le enseña a la persona con habilidad que con el fin de estabilizar un compuesto de fórmula (1) es esencial adicionar un medio alcalino capaz de impartir un pH de al menos 8 (ver reivindicación 1). D2 divulga muchas posibilidades diferentes para materiales alcalinos apropiados capaces de impartir el pH requerido de "la menos 8". Estos incluyen bases que tienen cationes monovalentes así como cationes multivalentes, e incluyen carbonato de sodio y de potasio, bicarbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, sodio, hidróxido de potasio o litio, carbonato de calcio, hidróxido de aluminio o calcio... (D2, página 4, párrafo 3, y página 4 párrafos 1 y 2). Sin embargo, no existe ni siquiera una remota sugerencia que la selección del catión a la base tenga algún efecto sobre la estabilidad del compuesto de fórmula (1) definido en D2.

Es claro de D2 que una persona con habilidad no esperaría que hubiera alguna diferencia en la estabilidad de los compuestos de fórmula genérica I descritos en

1001-
103

D1, con la condición que la composición contiene suficiente base para el pH requerido de al menos 8. D2 no hace sugerencia alguna que la elección de una base particular es importante, menos aun que una sal inorgánica con un catión multivalente (como se utiliza en la presente invención) proporcionará alguna ventaja.

Sin embargo, como se discute arriba, sorprendentemente hemos encontrado que en el caso particular del Agente la elección del catión en la sal inorgánica utilizada como estabilizador es importante y los cationes multivalentes mejoran la estabilidad del Agente contra la degradación durante el almacenamiento. Para ilustrar el sorprendente efecto estabilizante de una sal inorgánica con un ión multivalente en composiciones que contienen el Agente, se le solicita al examinador considerar los datos experimentales en el Apéndice A anexo.

El apéndice A muestra que bajo condiciones de almacenamiento relativamente fuertes (almacenamiento por 2 semanas a 73°C y 80% de humedad relativa), las composiciones en tableta de acuerdo con la invención estabilizada utilizando una sal inorgánica con un catión multivalente eran más estables que una formulación en tableta comparable utilizando una sal inorgánica con un catión monovalente.

El efecto estabilizante de la sal inorgánica con un catión multivalente bajo estas condiciones de almacenamiento se ilustra en la figura 3. Esto muestra que en el caso de la tableta 1 de acuerdo con la invención establecida con hidróxido de calcio (catión multivalente) solamente se formaba un 2.23% de lactona. De otro lado, en el caso de la comparativa 1 estabilizada con hidróxido de sodio (ión monovalente) se había formado un 4.23% de lactona, en otras palabras casi un 90% más de lactona en comparación con la tableta 1 de acuerdo con la invención.

Similarmente, en el caso de la tableta 2 de acuerdo con la invención estabilizada con carbonato de calcio (catión multivalente) solo se formó un 1.25% de lactona durante el almacenamiento comparado con el 3.07% del comparativo 2, la cual se estabilizó con carbonato de sodio (catión monovalente). Por lo tanto el comparativo

2 contiene 145% más de lactona comparado con la tableta 2 de acuerdo con la invención.

El examinador notará que para todas las composiciones probadas en el anexo A el pH de la tableta cuando se dispersó en agua estaba en el rango de 9 – 10. Este es el pH preferido utilizado en D2 y es el único requerimiento especificado en D2 para estabilizar compuestos de fórmula 1 descritos allí. Como se discute arriba, no hay nada en D2 que lleve a la persona con habilidad a esperar que haya alguna diferencia en estabilidad, con la condición que el pH sea superior a 8.

No hay nada en D2 que pueda motivar a la persona con habilidad en la materia enfrentada con el problema de encontrar una formulación estable del compuesto específico, el Agente, a seleccionar una sal con un catión multivalente de cualquiera de las muchas posibles bases descritas en D2, menos aun que esta pueda proporcionar una mejora sorprendente en estabilidad comparada con el uso de sales inorgánicas con cationes monovalentes.

Basado en las enseñanzas de D2 una persona con habilidad no habría predicho que en el caso particular del Agente (el cual no se divulga en D2) se requiere la selección de un estabilizador particular, menos aun seleccionar una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente para estabilizar el Agente. Ciertamente no hay nada en D2 que pueda llevar a la persona con habilidad a esperar que el uso de una sal inorgánica con un catión multivalente de estabilidad mejorada comparada con sales con un catión monovalente. Las presentes reivindicaciones son por lo tanto inventivas sobre D2

Por todo lo anterior, la altura inventiva de la presente solicitud es evidente por sobre las anterioridades citadas por el señor examinador.

Consecuentemente, a la luz de los anteriores comentarios es posible reconocer que la materia de la presente solicitud no se divulga ni se sugiere en el arte previo citado y que por sí mismas dichas anterioridades no hacen obvias las reivindicaciones presentadas, por lo tanto, la materia objeto de la presente invención es claramente

Brigard & Castro
Abogados

Expediente No. 00 058 0801

Apartado 3692

Cra. 7 16 -56
Bogotá – Colombia

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax (57-1) 2827976
(57-1) 3802700

E-Mail:bricas@brigardycastro.com.co

inventiva y patentable y consecuentemente existe la novedad y el nivel inventivo requeridos por la Decisión 486 para la concesión del privilegio de patente solicitado.

El solicitante respetuosamente pide que se retiren las objeciones al nivel inventivo y que se permita a la presente solicitud llegar hasta su concesión.

De la Señora Jefe,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 16-56 piso 9

Bogotá, 11 de mayo del 2006

CH/MEV/yg

Anexos

447-
106

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-anóico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo y una sal inorgánica en la cual el catión es un catión multivalente seleccionado de calcio, magnesio, cinc, aluminio y hierro o una mezcla de los mismos, con la condición que el anión de la sal inorgánica no es un fosfato.
2. Una composición farmacéutica la cual es una tableta que comprende ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-anóico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo y una sal inorgánica en la cual el catión es un catión multivalente seleccionado de calcio, magnesio, cinc, aluminio y hierro o una mezcla de los mismos, provisto que el anión de la sal inorgánica no es un fosfato.
3. Una composición farmacéutica que comprende más de 5 mg de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-anóico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo y una sal inorgánica en la cual el catión es un catión multivalente seleccionado de calcio, magnesio, cinc, aluminio y hierro o una mezcla de los mismos, provisto que el anión de la sal inorgánica no es un fosfato.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el catión de la sal inorgánica se selecciona de calcio, magnesio, y aluminio.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el contra anión en la sal inorgánica se selecciona de un carbonato, un silicato, un óxido y un metasilicato.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el contra anión en la sal inorgánica se

107

selecciona de un silicato, un óxido o un metasilicato.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sal inorgánica es metasilicato de aluminio magnesio.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 la cual es una tableta.
9. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual están presentes más de 5 mg de ingrediente activo.
10. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual no hay presentes más de 10 mg de ingrediente activo.
11. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la proporción de sal orgánica a ingrediente activo está en el rango de 1:80 a 50:1 en peso.
12. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquier reivindicación precedente que adicionalmente comprende uno o más rellenos, aglutinantes, desintegrantes o lubricantes.
13. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el ingrediente activo está presente en una cantidad de 1 a 50% en peso de la composición.
14. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la sal inorgánica está presente en una cantidad de 1 a 50% en peso de la composición.
15. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12 en donde el relleno está presente en una cantidad de 30 a 90% en peso de la composición.

✓

108

16. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12 o 15 en donde el aglutinante está presente en una cantidad de 2 a 90% en peso de la composición.
17. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12, 15 o 16 en donde el desintegrante está presente en una cantidad de 2 a 10% en peso de la composición.
18. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12, 15, 16 o 17 en donde el lubricante está presente en una cantidad de 0.5 a 3% en peso.
19. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en donde la sal inorgánica en la que el catión es multivalente no es hidrotalcita sintética.
20. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en donde el ingrediente activo es la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-anóico.
21. Un método de producir una composición farmacéutica estabilizada el cual comprende incorporar una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente en una composición farmacéutica que contiene el compuesto de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-anóico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición que el anión de la sal inorgánica no es un fosfato.
22. El método de acuerdo con la reivindicación 21 en donde el contra anión en la sal inorgánica se selecciona de un carbonato, un silicato, un óxido o un metasilicato.
23. El método como se reivindica en la reivindicación 21 en donde la sal inorgánica en la cual el catión multivalente es metasilicato de magnesio de aluminio.

Appendix A

Tablets containing the Agent and different inorganic salts as stabilising agents with the same generic composition shown in Table 1 were prepared as described below:

Table 1: General composition of tablets

Material	Weight/Tablet (mg)
The Agent (calcium salt)(1)	5.20
Lactose Monohydrate NF(2)	93.08
Microcrystalline Cellulose NF, Type 200(3)	31.02
Inorganic salt	Sufficient to give pH 9-10 to aq dispersion (10-100ml)
Crospovidone NF(4)	7.50
Magnesium Stearate NF (Non-Bovine)(5)	1.88

Footnotes to Table 1

- (1) The Agent (calcium salt) is 95.15% The Agent. 5.20 mg of The Agent (calcium salt) contains 5.00 mg The Agent. An additional correction factor may be used to compensate for the amount of moisture present in the drug substance. The amount of Microcrystalline Cellulose may be adjusted accordingly.
- (2) Fast-Flc 316 (Fremont/Wisconsin Dairies)
- (3) Avicel PH-200 (FMC)
- (4) Polyplastone XL-10 (IS-7)
- (5) Magnesium Stearate NF/EP/Ph Eur/JP (Non-Bovine; Mallinckrodt Code 5712)

If required the inorganic salt used for each tablet formulation was ground to a fine powder. The salt was then blended with the microcrystalline cellulose and the resulting mixture blended in a bag for 1 minute with the Agent, lactose monohydrate and crospovidone. Magnesium stearate was screened through a #40 mesh (425µm) screen and added to the blend. Blending was then continued for a further three minutes. The resulting homogenous mixture was compressed into tablets.

In each case the quantity of base used was varied such that, where possible, the composition when dispersed in 10-100ml of water gave a pH in the range of 9-10 in accordance with the preferred compositions described in GB2,262,229 (D2).

The individual tablets prepared using the above method are shown in Table 2. Table 2 also shows the pH of resulting from dispersion of each tablet in 10 and 100ml of water (see last column of Table 2):

Table 2: Specific Tablet formulations tested

Tablet	Inorganic Salt (stabiliser)	pH of aqueous dispersion	
		(10ml)	100ml)
Tablet 1	Calcium hydroxide	9.63	9.10
Tablet 2	Calcium carbonate	9.22	9.63
Comparative 1	Sodium hydroxide	9.40	7.51
Comparative 2	Sodium carbonate	9.69	9.33

Tablets 1 and 2 are compositions according the present invention because the inorganic salt has a multivalent cation (Ca^{2+}). Comparatives 1 and 2 are outside the claims of the invention because the inorganic salt has a monovalent cation (Na^+).

Note: In the case of Comparative 1 containing sodium hydroxide it was not possible to achieve a pH of 9-10 for dispersion in both 10ml and 100ml water in accordance with D2. We found that if the amount of sodium hydroxide was increased the pH of the dispersion in 10ml rapidly increased to above pH10.

Storage Stability

The tablets were stored at 70°C and 80% relative humidity (RH) for 2 weeks storage condition is the one most favourable for lactonization of the Agent. The (3R,5S)-Lactone and 5S-DHL degradation product content of each of the Tablet formulations after 2 weeks at 70°C/80%RH are presented in Table .

Table 3 (3R,5S)-Lactone & 5S-DHL Content – 2 weeks 70°C/80%RH/open dish

Tablet	Inorganic Salt (stabiliser)	Initial lactone content	Lactone content after 2 weeks @ 70°C/80%RH
Comparative 1	sodium hydroxide	< 0.05 %w/w	4.23 %w/w
Comparative 2	sodium carbonate	< 0.05 %w/w	3.07 %w/w
Tablet 1	calcium hydroxide	< 0.05 %w/w	2.23 %w/w
Tablet 2	calcium carbonate	< 0.05 %w/w	1.25 %w/w

Table 3 shows that the (3R,5S)-Lactone content was higher for the monovalent sodium compounds than the divalent calcium compounds.

The experiment above was repeated but using milder storage conditions of 40°C and 75% relative humidity open dish storage conditions. The (3R,5S)-Lactone and 5S-DHL degradation product content of the formulations after one month at 40°C/75%RH are presented in Table 4.

Table 4: (3R,5S)-Lactone & 5S-DHL Content – 1 month 40°C/75%RH/open dish



Tablet	Inorganic Salt (stabiliser)	Initial lactone content	Lactone content after 1 month @ 40°C/75%RH
Comparative 1	sodium hydroxide	< 0.05 %w/w	< 0.05 %w/w
Comparative 2	sodium carbonate	< 0.05 %w/w	< 0.05 %w/w
Tablet 1	calcium hydroxide	< 0.05 %w/w	< 0.05 %w/w
Tablet 2	calcium carbonate	< 0.05 %w/w	< 0.05 %w/w

Table 4 indicates that under these mild storage conditions for this period of time there was little change in lactone content in any of the tablets tested.

Results & Conclusions

- Table 3 clearly shows that under harsh storage conditions (2 weeks at 70°C/80%RH) the tablet formulations according to the present invention containing an inorganic salt with a multivalent cation appear to be more stable than the Comparative tablets stabilised with inorganic salts with a monovalent cation. This effect was observed even when the pH of all the tablets tested lay in the preferred range specified in D2 of pH 9 – 10. The increased stabilising effect provided by the inorganic salt with a multivalent cation on the Agent could not have been predicted from the disclosure of D2 which simply states that a pH of greater than 8 is all that is required to stabilise the compounds described in D2 against undesirable lactone formation.

B

112

Apéndice A

Las tabletas que contienen el Agente y diferentes sales inorgánicas con la misma composición genérica mostrada en la tabla 1, fueron preparadas como se describe debajo:

Tabla 1: Composición general de las tabletas	
El agente (1)	5.20
Monohidrato de lactosa NF(2)	93.08
Celulosa microcristalina NF, Tipo 200(3)	
Sal inorgánica	Suficiente para dar un pH de 9-10 en dispersión acuosa (10-100mL)
Crospovidona NF(4)	7.50
Estearato de magnesio (NF) (no bovino) (5)	1.88

Pls de página de la Tabla 1

- (1) El Agente (sal de calcio) es 98.15% del Agente, 5.20 mg del Agente (sal de calcio) contiene 5.00 mg del Agente. Se puede utilizar un factor corrección adicional para compensar por la cantidad de la humedad presente en la sustancia de droga. La cantidad de celulosa microcristalina puede ajustarse en concordancia.
- (2) Fast-Flo 318 (Foremost/Wisconsin Dairies)
- (3) Avicel PH-200 (FMC)
- (4) POlyplasdone XL-10 (ISP)
- (5) Estearato de magnesio NF/BP/Ph Eur/JP (No bovino) Código Mallinckrodt 5712.

De ser necesario la sal inorgánica utilizada para cada formulación de tableta se molió hasta un polvo fino. La sal luego se mezcló con la celulosa microcristalina y la mezcla resultante mezclada en una bolsa por 1 minuto con el agente, el monohidrato de lactosa y la crospovidona. El estearato de magnesio se tamizó por un tamiz de malla #40 (425 μ m) y se agregó a la mezcla. Se continuó con el mezclado por tres minutos adicionales. La mezcla homogénea resultante se comprimió en tabletas.

En cada caso la cantidad de sal utilizada se varió tal que, donde fue posible, la composición al dispersarse en 10 – 100 ml de agua dé un pH en el rango de 9 – 10 de acuerdo con las composiciones preferidas descritas en GB 2.262.229 (D2).

Las tabletas individuales que se prepararon utilizando el método de arriba se muestran en la tabla 2. La tabla 2 también muestra el pH que resulta de la dispersión de cada tableta en 10 y 100 ml de agua (ver última columna de la tabla 2):

15/

113

Tabla 2: Formulaciones específicas de las tabletas probadas			
Tableta	Sal inorgánica (Estabilizante)	pH de la dispersión acuosa	
		(10 ml)	100 ml)
Tableta 1	Hidróxido de calcio	9.63	9.10
Tableta 2	Carbonato de calcio	9.22	9.83
Comparativa 1	Hidróxido de sodio	8.40	7.51
Comparativa 2	Carbonato de sodio	9.69	9.33

Las tabletas 1 y 2 son composiciones de acuerdo con la presente invención porque la sal inorgánica tiene un catión multivalente (Ca^{2+}). La comparativas 1 y 2 están por fuera de las reivindicaciones de la invención porque la sal inorgánica tiene un catión monovalente (Na^+).

Nota: En el caso de la comparativa 1 que contiene hidróxido de sodio no era posible lograr un pH de 9 – 10 para una dispersión tanto en 10 ml como en 100 ml de agua de acuerdo con D2. Encontramos que si se incrementaba la cantidad de hidróxido de sodio el pH de la dispersión en 10 ml se incrementaba rápidamente por encima del pH de 10.

Estabilidad de almacenamiento

Las tabletas de almacenaron a 70 °C y 80% de humedad relativa (RH) por 2 semanas de la condición de almacenamiento que es la más favorable para la formación de la lactona del Agente. El contenido de producto de degradación de (3R,5S)-Lactona y 5S-DHL de cada formulación de tableta después de 2 semanas a 70°C/80% RH se representa en la tabla 3.

Tableta 3	Contenido de (3R,5S)-lactona & 5S-DHL – 2 semanas a 70°C/80% RH/ plato abierto		
Tableta	Sal inorgánica (estabilizador)	Contenido inicial de lactona	contenido de lactona tras 2 semanas a 70°C/80% RH
Comparativo 1	hidróxido de sodio	<0.05 % p/p	4.23 % p/p
Comparativo 2	carbonato de sodio	<0.05% p/p	3.07 % p/p
Tableta 1	hidróxido de calcio	<0.05 % p/p	2.23 % p/p
Tableta 2	carbonato de calcio	< 0.05 % p/p	1.25 % p/p

La tabla 3 muestra que el contenido de (3R,5S)-lactona fue mayor para los compuestos de sodio monovalente que para los compuestos de calcio divalente.

El experimento anterior se repitió pero utilizando condiciones de almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa en condiciones de almacenamiento de plato abierto. El producto de degradación de (3R,5S)-lactona y 5S-DHL de la formulación después de un mes a 40°C/75% RH se presenta en la tabla 4.

Tabla 4			
Contenido de (3R,5S)-lactona & 5S-DHL – 2 semanas a 40°C/75% RH/ plato abierto			
Tableta	Sal Inorgánica (estabilizador)	Contenido Inicial de lactona	contenido de lactona tras 2 semanas a 70°C/80% RH
Comparativo 1	hidróxido de sodio	<0.05 % p/p	0.05 % p/p
Comparativo 2	carbonato de sodio	<0.05% p/p	0.05 % p/p
Tableta 1	hidróxido de calcio	<0.05 % p/p	0.05 % p/p
Tableta 2	carbonato de calcio	< 0.05 % p/p	0.05 % p/p

La prueba indica que bajo estas condiciones de almacenamiento leves por este periodo de tiempo hubo poco cambio en el contenido de lactona de cualquiera de las tabletas probadas.

Resultados y conclusiones

- La tableta 3 muestra claramente que bajo condiciones de almacenamiento fuertes (2 semanas a 70°C/80% RH) las formulaciones de tableta de acuerdo con la presente invención que contienen una sal inorgánica con un catión multivalente parecen ser más estables que las tabletas comparativas estabilizadas con sales inorgánicas con un catión monovalente. Este efecto se observó cuando el pH de todas las tabletas probadas yace en el rango preferido especificado en D2 de pH 9 – 10. El efecto estabilizante incrementado proporcionado por la sal inorgánica con un catión multivalente sobre el Agente no pudo haberse predicho de las divulgaciones de D2 las cuales simplemente establecen que un pH mayor a 8 es todo lo que se requiere para estabilizar los compuestos descritos en D2 contra la formación indeseada de lactona.

H6
115

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 58801, realizado según el artículo 48 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 9-16
- . Ejemplos: folios 16-20
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 107-109
- . Se reivindica prioridad, presentada en Gran Bretaña el 26.01.00, bajo el número 0001621.2

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 23 de la presente solicitud, se refiere a una composición farmacéutica que contiene (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico y una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente que presenta una estabilidad mejorada.

Clasificación Internacional de patentes A 61 K 31/505

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 - 26.01.00-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
1	GB 2282229	"Composiciones estabilizadas de inhibidores de HMG-CoA reductasa"	16.06.96
2	WO 9723200	"Composición farmacéutica estabilizada con un agente básico"	03.07.97

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 del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 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"***

La publicación GB 2262229 se relaciona con la combinación de inhibidores de HMG-CoA reductasa con una sal en el cual el catión es multivalente, para la estabilización del ingrediente activo, dentro de estas sales se mencionan carbonatos y bicarbonatos

La solicitud WO 9723200 revela composiciones que comprenden la combinación de inhibidores de HMG-CoA con sales inorgánicas de catión multivalente, se prefiere el metasilicato de aluminio y magnesio

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer una composición que contiene (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]- (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico y una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente que presenta una estabilidad mejorada, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que una persona medianamente versada en la materia utilizaría las enseñanzas de los documentos citados y estabilizaría el compuesto de la presente solicitud con las sales reveladas en los documentos citados

En respuesta a los argumentos del solicitante, si bien en las anterioridades no se revela la combinación específica de rosuvastatina con sales cuyos cationes son multivalentes, es evidente que el compuesto rosuvastatina es estructuralmente relacionado con los de las anterioridades citadas, es decir, son derivados de ácidos 7-sustituidos-3,5-dihidroxi-6-heptenoicos y, las anterioridades citadas ya solucionan el problema de estabilizar este tipo de compuestos, que son susceptibles de lactonización y oxidación, mediante la formulación de estos activos con sales inorgánicas que contienen uno o más cationes multivalentes como carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicato aluminato de magnesio, etc.

Finalmente, si bien se muestra que el compuesto rosuvastatina es estabilizado con hidróxido de calcio o carbonato de calcio, este resultado ya era de esperarse, debido a que estas sales ya fueron enseñadas para estabilizar compuestos relacionados y, por lo tanto no se puede decir que estos resultados sean un avance sorprendente respecto a lo revelado en el estado de la técnica.

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

118
1/7

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	GB 2262229	1-23	Nivel Inventivo
	WO 9723200	1-23	Nivel Inventivo

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda NEGAR el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-23 (folios 107-109) de la presente solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO Número 0860	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

979
118

2262229 a- Stabilized Pharmaceutical Compositions Comprising an HMG-CoA

Reductase Inhibitor Compound The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a pH sensitive medicament, which has enhanced storage stability.

Certain HMG-CoA reductase compounds, i.e. cholesterol biosynthesis inhibitors, are useful in the treatment of hyperlipoproteinemia and atherosclerosis, which are compounds of the formula $\text{OH} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COOM}$ wherein R is an organic radical, X is $-\text{CH}=\text{CH}-$, preferably (E)- $\text{CH}=\text{CH}-$, and M is a physiologically acceptable cation, such as an alkali metal cation or ammonium, preferably sodium or potassium, and especially sodium, are extremely susceptible to degradation at pH below about 8. An example of such a compound comprises the compound having the USAN designation fluvastatin sodium (hereinafter "fluvastatin"), of the chemical designation:

R,S-(E)-(+)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methyl-ethyl)-1H-indol-2-yl]-5,6-dihydroxy-6-heptenoic acid, sodium salt, [see European Patent Application EP-A-1140271.

600-7163 For example, we have found the degradation kinetics of fluvastatin aqueous solution at various pH are as illustrated below:

% fluvastatin remaining at 37°C pH after 1 hour after 24 hrs 7.8 98.3 98.0 6.0 99.6 97.1 4.0 88.7 25.2 1.0 10.9 0 The above-indicated instability of fluvastatin and related HMG-CoA reductase compounds we believe is due to the extreme lability of the p,8- hydroxy groups on the heptenoic acid chain and the presence of the double bond, such that at neutral to acidic pH, the compounds readily undergo elimination or isomerization or oxidation reactions to form conjugated unsaturated aromatic compounds, as well as the threo isomer, the corresponding lactones, and other degradation products.

In order to achieve marketable dosage forms comprising such a compound, it is essential to adequately protect it against pH-related destabilization.

Additionally, the heat and light sensitivity as well as hygroscopicity of the subject compounds impose particular requirements in the manufacture and storage of pharmaceutical dosage forms.

We have surprisingly been able to prepare such compositions having extended periods of storage stability, e.g., whereby at least about 95% of the initial amount of the drug is active after 2 years at +25°C and + 30°C and for longer periods.

Compositions of the invention on oral administration can provide rapid and essentially complete intestinal absorption of drug substance.

It is a further advantage that the stabilized compositions of the 600-7163 invention can be readily prepared by aqueous or other solvent-based techniques, e.g. wet granulation.

In one aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising an HMG-CoA compound of the formula $\text{OH} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COOM}$ wherein R is an organic radical, X is $-\text{CH}=\text{CH}-$, and M is a physiologically acceptable cation, and an alkaline medium capable of imparting a pH of at least 8 to an aqueous solution or dispersion of the composition.

The compositions comprise the drug substance and an "alkaline medium," said alkaline medium being capable of stabilizing the composition by imparting a pH of at least 8 to an aqueous solution or dispersion of the composition. Preferably the compounds of formula I and the alkaline medium are in intimate contacting association in the composition to achieve optimal stability of the medicament.

The resulting composition has been found to provide an extended storage life of the compounds of formula I, even in the presence of moisture or when such compositions additionally comprise otherwise potentially reactive excipients, such as lactose. The stability of the drug substance in compositions of the invention can be at least 95%, and is typically between 98% and 997, after 18 months at 25°C, and for even longer periods.

120
119

PHARMACEUTICAL COMPOSITION STABILIZED WITH A BASIC AGENT TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a pharmaceutical composition with high stability and, more precisely, to a pharmaceutical composition comprising an HMG-CoA reductase inhibitor of which the stability varies depending on its pH, especially (E)-3,5-dihydroxy-7-[4-(4'-fluorophenyl)-2'-cyclopropyl-quinolin-3'-yl]-6-heptenoic acid, or its salt or ester.

BACKGROUND ART

It is known that 7-substituted-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acids of a general formula:

EMI1.1

wherein R represents an organic group, have HMG-CoA reductase inhibiting activity, and are useful as medicines for hyperlipemia and also as medicines for atherosclerosis (see U.S. Patent 4,739,073, U.S. Patent 5,001,255, U.S. Patent 4,751,235, U.S. Patent 4,804,679, Japanese Patent Application Laid-Open No. 1-279866).

However, these 7-substituted-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acids are unstable at low pH and require some particular means for formulating them into preparations. A means of formulating them along with an alkaline medium, such as calcium carbonate or sodium carbonate, into preparations with pH of 8 or higher (see Japanese Patent Application Laid-Open No. 5-246844), and a means of formulating them along with a basic agent, such as magnesium oxide or sodium hydroxide, into preparations with pH of 9 or higher (see Japanese Patent Application Laid-Open No. 2-6406) have been proposed.

(E)-3,5-dihydroxy-7-[4-(4'-fluorophenyl)-2'-cyclopropyl-quinolin-3'-yl]-6-heptenoic acid (hereinafter this may be referred to as NK-104) to be represented by a structural formula:

EMI2.1

or its salt or ester is one of HMG-CoA reductase inhibitors that are represented by the above-mentioned general formula, and is known to be useful as a medicine for hyperlipemia and also as a medicine for atherosclerosis (see Japanese Patent Application Laid-Open No. 1-279866). NK-104 is also unstable at low pH, and many difficulties have been encountered in formulating it into preparations.

It has been reported that these HMG-CoA reductase inhibitors are formulated into preparations with pH 8 or higher, desirably pH 9 or higher, but unexpectedly, it has been found that NK-104 and its salts and esters are still unstable even within a high pH range.

Therefore, preparations comprising NK-104 or its salt or ester, if formulated in conventional manners, have low time-dependent stability, and are problematic in that their outward appearance changes with the lapse of time. Given the situation, the development of stable preparations comprising it is desired.

SUMMARY OF THE INVENTION

We, the present inventors have variously studied in order to obtain stable pharmaceutical compositions comprising NK-104 and, as a result, have found unexpectedly that NK-104 is stable within a relatively low pH range. On the basis of this finding, we have completed the present invention.

In addition, we have further found that, if a basic substance is added to a pharmaceutical composition comprising NK-104 in such a manner that the aqueous solution or dispersion of the composition may have pH of from 7 to 8, the composition is stable.

An object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising NK-104, or its salt or ester, of which the aqueous solution or dispersion has pH of from 7 to 8, preferably has pH of from 7.0 to 7.8, more preferably has pH of from 7.1 to 7.8.

The present invention also provides a medicinal preparation comprising NK-104, or its salt or ester, of which the aqueous solution or dispersion has pH of from 7 to 8, preferably has pH of from 7.0 to 7.8, more preferably has pH of from 7.1 to 7.8.

The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising an HMG-CoA reductase inhibitor, of which the aqueous solution or dispersion has pH of from 7 to 8, preferably has pH of from 7.0 to 7.8, more preferably has pH of from 7.1 to 7.8.

The other objects of the present invention and the details thereof will be apparent from the following description.

120
HCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-58801

EDICTO No. 10204

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 15819 de 16-JUN-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN UN INHIBIDOR DE HMG CoA REDUCTASA Y UNA SAL INORGANICA DONDE EL CATION ES MULTIVALENTE".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento en su calidad de apoderado de la sociedad Astrazeneca AB, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 16 JUN 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E).

[Firma]
GIAN CARLO MARCEANO JIMENEZ

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 11-JUL-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 10204

Este edicto se desfilja hoy 25-JUL-2006 a las cinco (5:00 p.m.)