

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7A-09
Apartado 6349
Bogotá D.C.-COLOMBIA

446
116

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 98025363A 00000007 Folio: 24
Fecha (RMD): 2005-08-16 15:30:33
Trámite : 002 PATENTES Y 1 REPOSICION 412 REPOSICION
Dependencia: 0002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

RECURSO DE REPOSICION

REF: Expediente No. **98.025.363 A**

Solicitud de privilegio de Patente para la Invención titulada
**"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LA TIZOXANIDA Y LA
NITAZOXANIDA".**

Solicitante: **ROMARK LABORATORIES, L.C.**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pie de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente acudo a su Despacho con el fin de interponer **RECURSO DE REPOSICIÓN** (art. 50 C.C.A.) para que se revoque la resolución No. **15781** de Julio 1 de 2005, notificada por edicto desfijado el 8 de Agosto de 2005, por medio de la cual se niega el privilegio de patente de invención a la creación denominada **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LA TIZOXANIDA Y LA NITAZOXANIDA".**

I. HECHOS

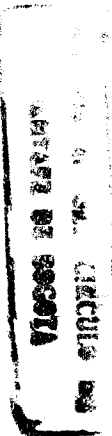
1. El solicitante **ROMARK LABORATORIES, L.C.**, solicitó mediante escrito presentado ante su Despacho el día 20 de Diciembre de 2002, la divisional de la solicitud No. 98025363 radicada el 7 de mayo de 1998, el privilegio de patente sobre la invención titulada **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LA TIZOXANIDA Y LA NITAZOXANIDA"**, solicitud que se tramitó bajo el expediente No. **98.025.363 A** de la referencia.

2. Que practicado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se publicó el extracto de la solicitud principal No. **98.025.363** de la cual se derivó esta solicitud, sin que se presentaran oposiciones por parte de terceros.

3. Que mediante el oficio No. **10806** correspondiente al examen de búsqueda de anterioridades se requirió la presentación del documento FEREGRINO-GOYO ET AL: "Clinical study of nitazonxamide in the therapy of cryptosporidium parvum in patients with aids" AIDS, Vol 10, No2, 1996. Pág S42.

4. Se dio respuesta oportuna al requerimiento formulado con el escrito radicado el 16 de Diciembre de 2003.

5. Que mediante el oficio No. **07965** correspondiente al examen de patentabilidad se efectuaron observaciones en cuanto a la claridad de la solicitud, unidad de invención, y se estableció que los documentos **US 5578621**, **US 5387598** y **US 3950351** afectaban la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 28 de la presente invención.



6. Se dio respuesta oportuna al requerimiento formulado con el escrito radicado el 23 de Noviembre de 2004, en el cual se presentó un nuevo capítulo reivindicatorio y se presentó argumentos para sustentar la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

7. Por medio de la Resolución No. **15781** del **1 de Julio del 2005**, se negó el privilegio de patente para la invención titulada **“COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LA TIZOXANIDA Y LA NITAZOXANIDA”**; en todas sus reivindicaciones, por considerarse que la solicitud de patente de la referencia es obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia y se deriva de manera evidente del estado de la técnica; y por lo tanto no se reconoció el nivel inventivo en la presente invención.

II. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Argumentos frente a la consideración de falta de nivel inventivo de la presente invención:

1. NIVEL INVENTIVO

Señala el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina 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.”

1.1 De conformidad con lo anterior me permito exponer el porqué la presente

119
119

El examinador menciona que las referencias **D1 US 5387598**, **D2 US 5578621** y **D3 US 3950351** revelan composiciones orales de nitazoxanida y/o tizoxanida; y que por lo tanto habría sido obvio para una persona normalmente versada en la materia técnica determinar que para mantener composiciones líquidas estables es necesario ajustar el pH.

1.2 Análisis de las referencias citadas por el examinador:

D1 US 5,387,598 publicada el 02/7/95

D2 US 5,578,621 publicada el 11/26/96

D3 US 3,950,351 publicada el 04/13/76

En primer lugar, el solicitante respetuosamente llama la atención a su Despacho en el hecho de que la solicitud Estadounidense **US 6,117,894** (solicitud Divisional) fue otorgada **con base en el aspecto de la estabilización ácida de la invención.**

Dicho aspecto de la estabilización ácida está también cubierto por:

Patente europea No. **EP 1 222 921**,

Patente Australiana No. **756451**

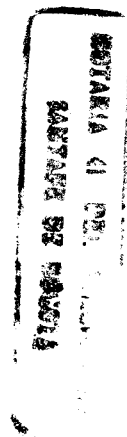
Patente Canadiense No. **2,418,634**

Patente de la República de Eslovaquia No. **283947**

Patente de Nueva Zelanda No. **513881**

Patente Eurasiática No. **002920**

En algunas de la patentes arribas citadas, se cito como referencias los documentos D1 a D3 y después de presentar los argumentos que aquí se



1.2.1 Referencia D1:

Con respecto a esta referencia el solicitante argumenta que **D1** no trata la estabilidad insatisfactoria (corta vida de estantería), en condiciones de uso, de compuestos farmacéuticos de tizoxanida y nitazoxanida en suspensión.

1.2.2 Referencia D2

El solicitante afirma que la presente invención trata el problema de la estabilidad insatisfactoria (corta vida de estantería), en condiciones de uso, de compuestos farmacéuticos de tizoxanida y nitazoxanida en suspensión.

El solicitante asevera que si no se resolviera este problema se presentaría el impedimento para la comercialización.

Por otro lado, el solicitante también afirma, que varias propuestas para resolver el problema planteado pueden considerarse; como por ejemplo un análisis estructural, la modificación química entre los compuestos, y el suministro de una matriz inerte o de un portador tal como una partícula de celulosa cubierta, etc.

Sin embargo, **es bastante sorprendente que el problema planteado sea resuelto por la acidificación de una suspensión farmacéutica.**

La presente invención plantea la **estabilización** de la nitazoxanide y la tizoxanide mediante el ajuste del pH, mientras que Rossingnol "621 enseña la desestabilización utilizando ácido clorhídrico y **calor**. El compuesto (II) (que tiene sustituyente $-O-CO-CH_3$) se desestabiliza con un ácido, ya que se convierte en el compuesto de formula (I) (con un sustituyente OH) en la presencia de un ácido.

Por lo tanto, de lo anterior se puede afirmar que al enseñarse en Rossignol 621

Más específicamente, Rossignol 621 describe el procedimiento de sintetizar un compuesto químico, tizoxanida, mediante la hidrólisis de nitazoxanida. La hidrólisis puede llevarse a cabo por diferentes técnicas, por ejemplo mediante el calentamiento de una solución de HCl 37% a 50°C por 24 horas, o en el caso de la demetilación o de la de-etilación, por ejemplo, calentando suavemente en presencia de hidrocloruro de piridina por 12 horas o un calentamiento suave en una solución de cloruro de aluminio por varias horas. Estos pocos ejemplos se relacionan con un proceso químico, que podría utilizar diferentes solventes y diferentes reactivos. Pero ninguno de estos procedimientos puede considerarse como una composición farmacéutica. En Rossignol 621, luego se lava el producto con agua a un pH de 7 antes de obtenerse el producto final. Por lo tanto, **Rossignol 621** enseña en primer lugar que la suspensión en HCl a 50°C no es estable, y en segundo lugar que la estabilización se logra por neutralización y no por acidificación.

Por el contrario, la composición farmacéutica de nitazoxanida que comprende un ácido farmacéuticamente aceptable con un pH en el rango de 2 a 6, preferentemente de 3 a 5, previene realmente la hidrólisis de la nitazoxanida, descrita en Rossignol 5,578,621.

Esto permitió a los inventores producir una suspensión estable (a temperatura ambiente) de la nitazoxanida y/o tizoxanida.

La tizoxanida y la nitazoxanida en suspensión presentan problemas de estabilidad insuficiente (vida de estantería). Aunque el problema podría evitarse mezclando la composición con un líquido inmediatamente antes de la

621 no identifica este problema, y más aún no sugiere de ninguna manera como superar dicho problema.

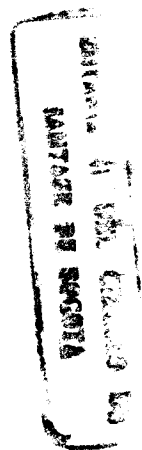
Además, las reivindicaciones de la presente invención se relacionan con una composición farmacéutica. Por el contrario, la composición de Rossignol 621 que contiene ácido clorhídrico HCl al 37% a 50°C, no solamente no es estable sino que no es una composición farmacéutica.

La presente invención plantea el problema de que las suspensiones acuosas de nitazoxanida y/o tizoxanida no son estables a temperatura ambiente, y resuelve el problema encontrándose sorpresivamente que la composición farmacéutica se estabiliza por cierto a un pH de 2 a 6, es decir proporcionando un ácido farmacéuticamente aceptable en un pH de rango de 2 a 6, de este modo **previniendo** realmente la hidrólisis, que se describió en Rossignol 5,578,621.

1.2.3 Referencia D3

Esta referencia enseña que los compuestos revelados tienen una amplia actividad. Sin embargo, muchos medicamentos tienen una amplia actividad y presentan buena efectividad en pacientes inmunocompetentes. Por el contrario, existe un problema muy serio en tratar pacientes inmunocomprometidos. Medicamentos, que presentan buena efectividad en pacientes sanos, pueden por el contrario ser peligrosos o no efectivos en pacientes inmunocomprometidos.

Por otro lado, esta referencia no plantea la estabilizada insatisfactoria



Habiendo quedado sustentado el nivel inventivo de la presente solicitud de patente, solicito respetuosamente a su Despacho que revoque la resolución proferida y en su lugar se conceda la patente para la invención titulada **“COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LA TIZOXANIDA Y LA NITAZOXANIDA”**.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Fundamento el presente recurso en las siguientes normas:

- Art. 50 y siguientes del Código Contencioso Administrativa.
- Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

IV. PETICIÓN

Solicito a su Despacho que con fundamento en los hechos y normas citadas:

1. Se revoque la resolución No. 15781 del 1 de Julio de 2005 en cuanto a que la solicitud de patente de invención contenida en el expediente de la referencia, si posee nivel inventivo de acuerdo a los argumentos anteriormente expuestos.
2. Que como consecuencia de la revocación, se otorgue el privilegio de patente a la solicitud de patente de la referencia.

V. PRUEBAS

1. Solicito que se tengan como tales, los documentos contenidos en el

United States Patent
Rossignol

6,117,894
September 12, 2000

Acid stabilized pharmaceutical compositions of tizoxanide and nitazoxanide

Abstract

The present invention relates to a pharmaceutical composition containing as active agent, solid particles of a compound selected from the group consisting of: compound of formula I: ##STR1## compound of formula II: ##STR2## and mixtures thereof. said particles having a particle size smaller than 200 .mu.m, the mean particle size of the said active solid particles being greater than 10 .mu.m. It also relates to a pharmaceutical composition which contains at least one pharmaceutically acceptable acid.

Inventors: **Rossignol; Jean-Fran.cedilla.ois** (Clearwater, FL)

Assignee: **Romark Laboratories, L.C.** (DE)

Appl. No.: **073436**

Filed: **May 6, 1998**

Current U.S. Class: **514/371**; 548/192; 548/196

Intern'l Class: A61K 031/426; A61P 031/04; A61P 031/10; A61P 031/12; A61P 033/00

Field of Search: 514/371 548/196,192

References Cited [Referenced By]

U.S. Patent Documents

~~3950351~~	Apr., 1976	Rossignol et al.	260/306.
<u>4315018</u>	Feb., 1982	Rossignol	424/270.
~~5387598~~	Feb., 1995	Rossignol	514/371.
<u>5496809</u>	Mar., 1996	Venkataram et al.	514/71.
<u>5578621</u>	Nov., 1996	Rossignol	514/371.

Other References

Dymicky et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12(3), 353-6, Sep. 1977.

Dubreuil et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(10), pp. 2266-2270, Oct. 1996.

Primary Examiner: Richter; Johann

Assistant Examiner: Oswecki; Jane C.

Attorney, Agent or Firm: Pendorf & Cutliff

11
426
126

Parent Case Text

This application is a division of Ser. No. 08/852,447 filed May 7, 1997, now U.S. Pat. No. 5,968,961.

Claims

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition containing as active agent, the

compound of formula (II): ##STR7## and further containing a stability improving amount of a pharmaceutically acceptable acid.

2. A pharmaceutical composition containing as active agent, at least one compound selected from the group consisting of:

a compound of formula (I): ##STR8## and a compound of formula (II): ##STR9## and further containing a stability improving amount of a pharmaceutically acceptable acid, wherein said pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid and mixtures thereof.

3. The composition of claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable acid is citric acid.

4. The composition of claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable acid is ascorbic acid.

5. A pharmaceutical composition containing as active agent, a compound of formula (II): ##STR10## and further containing a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to render the pH of said pharmaceutical composition between 2 and 6 when said pharmaceutical composition is contacted with water, wherein the weight ratio of the pharmaceutically acceptable acid to the pharmaceutical composition is between 0.01 and 0.5.

6. The composition of claim 5, wherein the weight ratio of the pharmaceutically acceptable acid to the pharmaceutical composition is between 0.03 and 0.2.

7. A pharmaceutical composition containing as active agent, at least one compound selected from the group consisting of:

a compound of formula (I): ##STR11## and a compound of formula (II): ##STR12## and further containing a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to

12
127
127

render the pH of said pharmaceutical composition between 2 and 6 when said pharmaceutical composition is contacted with water, wherein said composition is in a solid dosage form, and wherein active particles of said composition are granulated in the presence of at least a granulating agent to form granulated active solid particles.

8. The composition of claim 7, wherein said granulating agent is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, water, alcohol, sucrose, hydroxyl cellulose and mixture thereof.

9. The composition of claim 7, wherein said pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid and mixtures thereof.

10. A pharmaceutical composition containing as active agent, at least one compound selected from the group consisting of:

a compound of formula (I): ##STR13## and a compound of formula (II): ##STR14## and further containing a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to render the pH of said pharmaceutical composition between 2 and 6 when said pharmaceutical composition is contacted with water, wherein said composition is in the form of a suspension of solid particles of at least one compound of formula I and formula II in a liquid, and wherein said active particles prior to forming said suspension are granulated in the presence of at least a granulating agent to form granulated active solid particles.

11. The composition of claim 10, wherein said liquid is water.

12. A pharmaceutical composition containing as active agent, the compound of formula (II): ##STR15## and further containing a stability improving amount of a pharmaceutically acceptable acid, wherein said composition is in the form of a suspension of solid particles of the compound of formula II in a liquid, and wherein the pH of said suspension is between 2 and 6.

13. The composition of claim 12, wherein the pH of said suspension is between 3 and 5.

14. A pharmaceutical composition containing as active agent, at least one compound selected from the group consisting of:

a compound of formula (I): ##STR16## and a compound of formula (II): ##STR17## and further containing a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to render the pH of said pharmaceutical composition between 2 and 6 when said pharmaceutical composition is contacted with water, wherein said composition is in the form of a paste comprising active particles of at least one compound of formula (I) and formula (II), a wetting agent, and a thickener.

15. The composition of claim 14, wherein said pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid and mixtures thereof.

13
~~128~~
128

16. The composition of claim 7, wherein said active agent is a compound of formula (I): ##STR18## and wherein said active particles prior to granulating have a particle size smaller than 200 .mu.m and a mean particle size greater than 10 .mu.m.

17. The composition of claim 16, wherein said mean particle size of said active particles is between 10 and 100 .mu.m.

18. The composition of claim 7, wherein said active agent is a compound of formula (I): ##STR19## and wherein said granulated active solid particles comprise from 2 to 99.97% by weight of said active compound and from 0.03 to 10% by weight of said granulating agent.

19. The composition of claim 7, wherein said active agent is a compound of formula (I): ##STR20## and wherein in granulated active solid particles the ratio by weight of pharmaceutically acceptable acid/weight of active agent is between 0.01 and 0.5.

20. The composition of claim 14, wherein said active agent is a compound of formula (I): ##STR21## and wherein said active particles have a particle size smaller than 200 .mu.m, less than 10% of said particles have a size larger than 100 .mu.m, less than 50% of said particles have a size larger than 50 .mu.m and less than 10% of said particles having a size less than 5 .mu.m.

21. A stabilized pharmaceutical suspension, said suspension containing:

(a) as active agent, at least one compound selected from the group consisting of:

a compound of formula I: ##STR22## and a compound of formula II: ##STR23## (b) a liquid, and (c) a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to provide a stabilizing pH for said suspension in the range of from 2.0 to 6.0.

22. A stabilized pharmaceutical suspension, said suspension containing:

(a) as active agent, at least one compound selected from the group consisting of:

a compound of formula I: ##STR24## and a compound of formula II: ##STR25## (d) water, and (e) a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to provide a stabilizing pH for said suspension in the range of from 2.0 to 6.0.

23. A stabilized pharmaceutical suspension, said suspension containing:

(a) as active agent, a compound of formula II: ##STR26## (b) a liquid, and (c) a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to provide a stabilizing pH for said suspension in the range of from 2.0 to 6.0.

24. The process as in claim 7, wherein at least one pharmaceutically acceptable acid is added during said granulation process.



(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
03.11.2004 Bulletin 2004/45

(51) Int Cl.7: **A61K 31/426, A61P 31/12,**
A61P 33/00

(21) Application number: **02002887.4**

(22) Date of filing: **06.05.1998**

(54) **Pharmaceutical compositions of tizoxanide and/or nitazoxanide**

Tizoxanide und/oder Nitazoxanide enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Compositions pharmaceutiques contenant du tizoxanide et/ou du nitazoxanide

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priority: **07.05.1997 US 852447**
03.07.1997 US 887810
03.07.1997 US 887809

(43) Date of publication of application:
17.07.2002 Bulletin 2002/29

(62) Document number(s) of the earlier application(s) in
accordance with Art. 76 EPC:
98920285.8 / 1 005 342

(73) Proprietor: **Romark Laboratories, L.C.**
Tampa, FL 33607 (US)

(72) Inventor: **Rossignol, Jean-Francois**
St Petersburg, FL 33710 (US)

(74) Representative: **Winkler, Andreas, Dr.**
FORRESTER & BOEHMERT
Pettenkoferstrasse 20-22
80336 München (DE)

(56) References cited:
US-A- 5 387 598

EP 1 222 921 B1

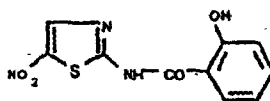
Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Table 10:

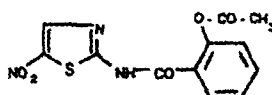
Efficacy of nitazoxanide against mature (13-week-old) <i>Schistosoma hematobium</i> in mice		
No. of flukes removed from liver of		
Mice No.	Untreated Control	Treated Mice
1	18	3
2	16	3
3	14	2
4	19	2
5	12	4
6	10	4
7	13	2
8	12	2
9	17	0.0
10	9	2
Total	140	24
Mean/Mouse	14	2.4
Efficacy		82.85

Claims

1. A pharmaceutical composition containing as active agent, at least one compound selected from the group consisting of:
a compound of formula I



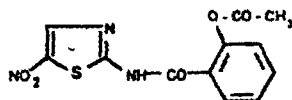
and a compound of formula II



and further containing a stability improving amount of a pharmaceutically acceptable acid.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid and mixtures thereof.
3. The composition of claim 2, wherein said pharmaceutically acceptable acid is citric acid.
4. The composition of claim 2, wherein said pharmaceutically acceptable acid is ascorbic acid.

5. A pharmaceutical composition containing as active agent
a compound of formula II



- and a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to render the pH of said pharmaceutical composition between 2 and 6 when said pharmaceutical composition is contacted with water, wherein said active agent is in the form of solid particles, and wherein the ratio of the weight of the pharmaceutically acceptable acid to the weight of said solid particles is between 0.01 and 0.5.
6. The composition of claim 5, wherein the ratio of the weight of pharmaceutically acceptable acid to the weight of said active solid particles is between 0.03 and 0.2.
 7. The composition of claim 2, wherein said composition is in a solid dosage form, and wherein said active particles are granulated in the presence of at least a granulating agent to form granulated active solid particles.
 8. The composition of claim 5, wherein said active particles prior to granulating have a particle size smaller than 200 μm and a mean particle size greater than 10 μm .
 9. The composition of claim 8, wherein said mean particle size of said active particles is between 10 and 100 μm .
 10. The composition of claim 7, wherein said granulating agent is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, water, alcohol, sucrose, hydroxyl cellulose and mixture thereof.
 11. The composition of claim 7, wherein in said granulated active solid particles, the ratio by weight of pharmaceutically acceptable acid/weight of active agent is between 0.01 and 0.5.
 12. The composition of claim 7, wherein said pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid and mixtures thereof.
 13. The composition of claim 2, wherein said composition is in the form of a suspension of solid particles of at least one compound of formula I and formula II in a liquid.
 14. The composition of claim 13, wherein said active particles prior to forming said suspension are granulated in the presence of at least a granulating agent to form granulated active solid particles.
 15. The composition of claim 13, wherein said liquid is water.
 16. The composition of claim 13, wherein the pH of said suspension is between 2 and 6.
 17. The composition of claim 13, wherein the pH of said suspension is between 3 and 5.
 18. The composition of claim 2, wherein said composition is in the form of a paste comprising active particles of at least one compound of formula I and formula II, a wetting agent, and a thickener.
 19. The composition of claim 18, wherein said pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid, and mixtures thereof.
 20. The composition of claim 18, wherein said active particles have a particle size smaller than 200 μm , less than 10 % by weight of said particles have a size larger than 100 μm , less than 50 % of said particles have size larger than 50 μm , and less than 10 % by weight of said particles having a size less than 5 μm .

137 13

Pharmaceutical compositions of tizoxanide and nitazoxanide

Patent number: AU756451
Publication date: 2003-01-16
Inventor: ROSSIGNOL JEAN-FRANCOIS
Applicant: ROMARK LAB LC
Classification:
- international: A61K31/425; A61P33/00
- european:
Application number: AU20010057859 20010808
Priority number(s): AU20010057859 20010808; AU19980072895 19980506

Report a data error here

Abstract not available for AU756451

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)  Canadian
Intellectual Property
Office

An Agency of
Industry Canada

Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

(11) **CA 2 418 634**

(13) **A1**

(40) 12.11.1998

(43) 12.11.1998

(12)

(21) **2 418 634**

(51) Int. Cl. 7: **A61K 31/426**, A61P 31/00,
A61P 33/00

(22) **06.05.1998**

(30) 08/852,447 US 07.05.1997
08/887,810 US 03.07.1997
08/887,809 US 03.07.1997

ROMARK LABORATORIES, L.C.,
880 - 6200 Courtney Campbell
Causeway, TAMPA, XX (US).

(60) **11.03.2003**

(62) **2288003**

(72) ROSSIGNOL, JEAN-FRANCOIS (US).

(71)

(74) BORDEN LADNER GERVAIS LLP

(54) COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DE TIZOXANIDE ET DE NITAZOXANIDE

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF TIZOXANIDE AND NITAZOXANIDE

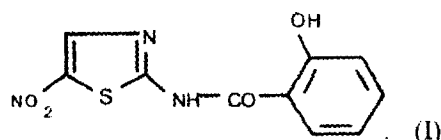
(57)

A pharmaceutical composition containing as active agent at least one compound selected among the group consisting of formula (I) and formula (II). The active agent is preferably in the form of particles having a particle size smaller than 200 .mu.m and a mean particles size of greater than 10 .mu.m. The pharmaceutical compositions are preferably stabilized with at least one pharmaceutically acceptable acid. The pharmaceutical compositions are particularly useful for treatment of opportunistic infections in persons with compromised or suppressed immune systems, and in treatment of infections of trematodes.~

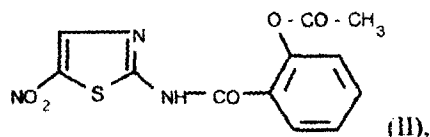
19
134
134

Claims:

1. An oral pharmaceutical composition containing as active agent at least one compound selected from the group consisting of:
a compound of formula (I)

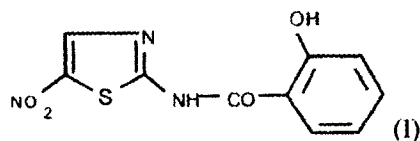


and a compound of formula (II)

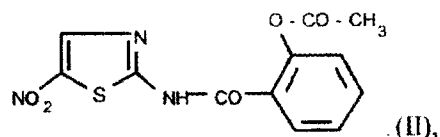


- and a stability improving amount of a pharmaceutically acceptable acid.
2. The composition of Claim 1, in which the pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid, and mixtures thereof.
 3. The composition of Claim 1, in which the ratio of the weight of pharmaceutically acceptable acid to the weight of said active agent is between 0.01 and 0.5.
 4. The composition of Claim 1, in which the ratio of the weight of pharmaceutically acceptable acid to the weight of said active agent is between 0.03 and 0.2.

a compound of formula I



and a compound of formula II

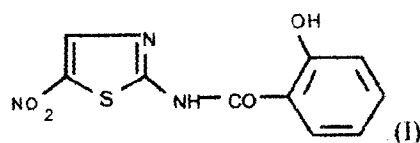


and further containing a stability improving amount of a pharmaceutically acceptable acid.

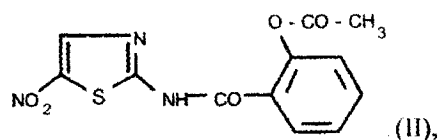
24. A pharmaceutical composition according to claim 23, wherein the pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid, and mixtures thereof.
25. The composition of Claim 24, wherein said pharmaceutically acceptable acid is citric acid.
26. The composition of Claim 24, wherein said pharmaceutically acceptable acid is ascorbic acid.
27. A pharmaceutical composition containing as active agent, at least one compound selected from the group consisting of:

21
136
136

a compound of formula I



and a compound of formula II



and a pharmaceutically acceptable acid in an amount sufficient to render the pH of said pharmaceutical composition between 2 and 6 when said pharmaceutical composition is contacted with water, wherein the weight ratio of the pharmaceutically acceptable acid to the active agent is between 0.01 and 0.5.

28. The composition of Claim 27, wherein the weight ratio of the pharmaceutically acceptable acid to the active agent is between 0.03 and 0.2.
29. The composition of Claim 27, wherein said composition is in a solid dosage form, and wherein said active agent is granulated in the presence of at least one granulating agent to form granulated particles.
30. The composition of Claim 29, wherein said active agent is in the form of solid particles prior to being granulated, said solid particles having a particle size smaller than 200 μm and a mean particle size greater than 10 μm .
31. The composition of Claim 30, wherein said mean particle size of said solid particles is between 10 and 100 μm .

22
137
13

32. The composition of Claim 29, wherein said granulated particles comprise from 2 to 99.97% by weight of said active compound and from 0.03 to 10% by weight of said granulating agent, wherein total weight of said granulated particles does not exceed 100%.
33. The composition of Claim 29, wherein said granulating agent is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, water, alcohol, sucrose, hydroxyl cellulose, and mixture thereof.
34. The composition of Claim 29, wherein the ratio by weight of the pharmaceutically acceptable acid to the weight of the active agent is between 0.01 and 0.5 within said granulated particles.
35. The composition of Claim 29, wherein said pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid, and mixtures thereof.
36. The composition of Claim 24, wherein said composition is in the form of a suspension of the solid particles in a liquid.
37. The composition of Claim 36, wherein prior to forming said suspension, said solid particles are granulated in the presence of a granulating agent to form granulated particles.
38. The composition of Claim 36, wherein said liquid is water.
39. The composition of Claim 36, wherein pH of said suspension is between 2 and 6.
40. The composition of Claim 36, wherein pH of said suspension is between 3 and 5.

41. The composition of Claim 23, wherein said composition is in the form of a paste comprising said active agent in the form of solid particles, a wetting agent, and a thickener.
42. The composition of Claim 41, wherein said pharmaceutically acceptable acid is selected from the group consisting of citric acid, glutamic acid, succinic acid, ethanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, adipic acid, malic acid, and mixtures thereof.
43. The composition of Claim 41, wherein said particles have a particle size smaller than 200 μm , less than 10% by weight of said particles have a size larger than 100 μm , less than 50% of said particles have a size larger than 50 μm , and less than 10% by weight of said particles having a size less than 5 μm .

~~139~~
139

Pharmaceutical compositions of tizoxanide and nitazoxanide

Patent number: NZ513881
Publication date: 2002-10-25
Inventor: ROSSIGNOL JEAN-FRANCOIS
Applicant: ROMARK LAB L
Classification:
- international: A61K31/426
- european:
Application number: NZ19980513881 19980506
Priority number(s): NZ19980500149 19980506; US19970852447 19970507;
US19970887809 19970703; US19970887810 19970703

Report a data error here

Abstract of NZ513881

A oral pharmaceutical composition containing a compound of formula (I) or (II) and a stability improving amount of a pharmaceutically acceptable acid such as citric acid, succinic acid, acetic acid and tartaric acid is useful for treating an immunocomprised mammal from a microorganism.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

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

Radicación N° 98025363A

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 15781 de 1 de julio de 2005 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 8 a 56) y las reivindicaciones modificadas 1 a 28 (Folios: 97 a 102).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US8.852447 de 07 de mayo de 1997, US 08/887810 de 3 de julio de 1997 y US 08/887809 de 3 de julio de 1997, y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Objeto de invención:

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que contiene como agente activo por lo menos un compuesto seleccionado del grupo caracterizado por la fórmula I (tizoxanida) y por la fórmula II (nitazoxanida). De manera preferente, el agente activo se encuentra en forma de partículas con un tamaño de partícula menor que 200 mcg y un tamaño medio de partícula mayor que 10 mcg. También se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas con por lo menos un ácido farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas son especialmente útiles para el tratamiento de infecciones oportunistas en personas con el sistema inmune comprometido o suprimido, así como para el tratamiento de infecciones por tremátodos.

Según la descripción, existe una necesidad de desarrollar métodos para el tratamiento de una cantidad de infecciones de parásitos y bacterias en seres humanos que tienen comprometido el sistema inmune (SIDA, pacientes cancerosos, personas ancianas, envejecimiento, etc); las infecciones por tremátodos constituyen otro campo de interés, especialmente en las zonas de clima tropical. Existe, por consiguiente, necesidad de una composición farmacéutica que pueda ser tolerada incluso por seres humanos con compromiso de sistema inmune y que sea estable en depósito incluso en ambientes tropicales. Existe, por ende, necesidad de una composición farmacéutica estable en depósito incluso en ambientes tropicales que tenga acción amplia contra los tremátodos.

Según la presente solicitud, la preparación y ciertos usos de la nitazoxanida se revelan en la patente US 3950351. La desacetil-nitazoxanida (tizoxanida) es un metabolito de la nitazoxanida. En la WO 95/28393, el presente inventor reveló un método para la fabricación de la composición que contiene una mezcla de los compuestos de la fórmula I y de la fórmula II.

De acuerdo con la descripción, se ha descubierto que, para lograr un tratamiento eficaz y seguro de las infecciones causadas por parásitos, bacterias, hongos y virus en humanos y animales, la composición farmacéutica, sea en forma de dosis sólidas o en suspensión oral, debe contener una dosis efectiva del agente activo en forma de partículas sólidas cuyo tamaño de partícula sea menos que 200 mcg y que contengan el compuesto de la fórmula I y/o el compuesto de la fórmula II y que el tamaño medio de partícula de las partículas sólidas activas debe ser mayor que 10 mcg.

Más adelante la descripción dice que la presente solicitud también se refiere a las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que contienen para mayor conveniencia por lo menos un ácido farmacéuticamente aceptable. Como ejemplo de dichos ácidos se pueden citar los siguientes: ácido cítrico, ácido glutámico, ácido succínico, entre otros. El ácido cítrico es sumamente adecuado. Su presencia incrementa la estabilidad del agente o de los agentes activos.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Una composición farmacéutica para administración oral que contiene como agente activo por lo menos un compuesto seleccionado del grupo comprendido por: Compuesto de fórmula I (desacetil-nitazoxanida) y compuesto de fórmula II (nitazoxanida) y una cantidad mejorada de la estabilidad de un ácido farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A 61K 31/425.

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1. Fundamentos con respecto a la anterioridad: US 5578621

El señor recurrente afirma lo siguiente: "Con respecto a esta referencia el solicitante argumenta que D1 no trata la estabilidad insatisfactoria..., en condiciones de uso, de compuestos farmacéuticos de tizoxanida y nitazoxanida en suspensión." (Folio: 120).

Como se ha explicado a lo largo del estudio de fondo, el documento US 5578621 (folios: 76 a 78) menciona una mezcla de compuestos de fórmula III (correspondiente a tizoxanida) y de fórmula II (correspondiente a nitazoxanida). En este documento se mencionan composiciones en forma de suspensión y que tienen HCl, por lo cual, al emplear el HCl tácitamente se está solucionando el problema de inestabilidad que puedan tener estos compuestos al formularlos.

por lo tanto, la solución de la estabilidad se puede derivar

3.2. Fundamentos con respecto a la anterioridad: US 5387598

Respecto a esta anterioridad el solicitante afirma lo siguiente: "... la presente invención trata el problema de la estabilidad insatisfactoria..., en condiciones de uso, de compuestos farmacéuticos de tizoxanida y nitazoxanida en suspensión..., que varias propuestas para resolver el problema planteado pueden considerarse; como por ejemplo un análisis estructural, la modificación química entre los compuestos,... Sin embargo, es bastante sorprendente que el problema planteado sea resuelto por la acidificación de una suspensión farmacéutica..." (Folios: 120 y 121).

es lo que se trata de solucionar con la invención en este

Aunque en esta anterioridad no se mencione explícitamente la utilización de ácido

menciona composiciones acuosas que, como bien sabe una persona medianamente versada en la materia, dichas composiciones deben estabilizarse y generalmente se emplea algún ácido para ello. De hecho, si se analiza el documento D1, se observa que allí se emplea HCl corroborándose que pueden emplearse ácidos en este tipo de formulaciones con el fin de estabilizarlas y esto es de conocimiento general en el campo farmacéutico.

Después el señor recurrente indica lo siguiente: "La presente invención plantea la estabilización de la nitazoxanide y tizoxanide mediante el ajuste del pH, mientras que Rossingnol "621 enseña la desestabilización utilizando ácido clorhídrico y calor. El compuesto (II)... se desestabiliza con un ácido, ya que se convierte en el compuesto de fórmula (I)... en la presencia de un ácido..." (Folios: 120 y 121).

Hay que tener en cuenta que este documento US 5578621 menciona composiciones que contienen nitazoxanida y/o tizoxanida y dichas composiciones tienen la misma actividad terapéutica revelada en la presente solicitud. De otro lado, aunque no se menciona su estabilización mediante un ácido, resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia que deba estabilizarse la composición para poderla administrar a un paciente.

Asimismo, vale la pena decir que a lo largo de la actual solicitud de patente no se evidencian estudios comparativos y/o las ventajas de la utilización del ácido en la composición farmacéutica en mención. En los argumentos del presente recurso de reposición se afirma que la composición de nitazoxanida y/o tizoxanida es más estable al adicionarle un ácido, pero esa ventaja no está lo suficientemente soportada en la solicitud en estudio, por tanto, se reitera que la presente solicitud carece de Nivel Inventivo.

3.3. Fundamentos con respecto a la anterioridad: US 3950351

El señor recurrente afirma lo siguiente: "Esta referencia enseña que los compuestos revelados tienen una amplia actividad. Sin embargo, muchos medicamentos tienen una amplia actividad y presentan buena efectividad en pacientes inmunocompetentes... Por otro lado, esta referencia no plantea la estabilizada insatisfactoria... en condiciones de uso, de compuestos farmacéuticos de tizoxanida y nitazoxanida en suspensión." (Folios: 122 y 123).

En primer lugar, el primer argumento respecto de la anterioridad US 3950351 planteado por el señor recurrente y dirigido hacia la actividad de los compuestos revelados, no se relacionan con el objeto de la presente solicitud que es una composición farmacéutica que contiene nitazoxanida y/o tizoxanida y un ácido; de igual modo, la actividad presentada en dicha anterioridad para este tipo de composiciones es la misma a la revelada en la descripción de la presente solicitud.

En segundo lugar, en cuanto a la composición farmacéutica estabilizada encontrada en la actual solicitud, resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia que deba estabilizarse para poderla emplear en terapia, y generalmente para ello se acude a la estabilización del pH en caso de composiciones líquidas. En la presente solicitud se encuentra un único ejemplo donde se emplea un ácido en una composición acuosa de nitazoxanida y/o tizoxanida, y ello no es una prueba contundente de la ventaja ahora mencionada por el señor recurrente relacionada con la estabilidad de la composición farmacéutica de los fármacos en mención.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° 15781 donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 28 (folios: 97 a 102).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C., 14 de octubre de 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número: 1615	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código:
---	---	---------------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

144

RADICACIÓN: 98-25363A

EDICTO No. 16355

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 28885 de 31-OCT-2005**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 15781 de 01 de julio del 2005 por medio de la cual se negó una patente de invención.

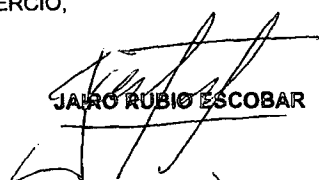
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Margarita Castellanos Abondano, en su calidad de apoderada de ROMARK LABORATORIES L.C., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los

31 OCT. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

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 18-NOV-2005 Este edicto se desfija hoy 01-DIC-2005 a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 16355