

**ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS****A B O G A D O S**

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 03-048024- -00015-0000**Fecha: 2009-03-02 14:41:35 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 412 REPOSRESRECU Folios: 23

Expediente No. 03.048.024

REF:

Solicitud de patente a nombre de Nycomed GmbH.

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **MÓNICA ALEXANDRA HERNÁNDEZ CARO** domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 104.304, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución

  
**MÓNICA ALEXANDRA HERNÁNDEZ CARO**

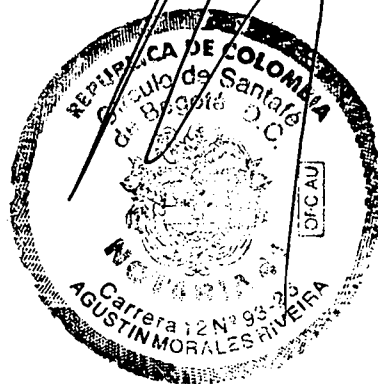
C.C. 52.220.473 de Bogotá

T.P. 104.304

ACTIVACION DE FIRMA  
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL  
(Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)  
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo  
de esta ciudad compareció personalmente:  
Jimeno Edo  
Identificado con C.C. 39779456  
expedida en USA y tarjeta profesio-  
nal de abogado(a) No. 6822 del Consejo  
Superior de la Judicatura, con documento de  
firma y documento de  
y documento de  
suya.

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a **22 JUN. 2005**  
AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



**Clarke, Modet & Cº**

COLOMBIA

2561/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
E. S. D.

Re: Expediente No. 03.048.024  
Solicitud de patente a nombre de Nycomed GmbH.

Yo, **MÓNICA ALEXANDRA HERNÁNDEZ CARO** identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No 86-53 Piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **Nycomed GmbH**, domiciliada en Konstanz, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 4793 notificada el 30 de enero de 2009 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

**1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO**

① En relación con los argumentos presentados por ese despacho en la resolución impugnada, es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder rechazar la prioridad reivindicada y para desvirtuar el nivel inventivo de la invención, toda vez que ese despacho realizó una interpretación errónea de lo dispuesto en el artículo 9 de la Decisión 486, lo cual la condujo a una búsqueda de documentos irrelevantes para juzgar la altura inventiva de la invención.

Esta situación claramente llevó a esa oficina a una evaluación inapropiada del concepto inventivo de la invención en estudio, pues al no haber tenido en cuenta ① la fecha de prioridad legítimamente reivindicada e ignorar los lineamientos y la doctrina para realizar una adecuada evaluación del nivel inventivo, la Superintendencia de Industria y Comercio aplicó de igual forma inapropiadamente los artículos 16 y 18 de la Decisión 486, debido a que no tuvo en consideración el estado de la técnica y no pudo demostrar cómo una persona medianamente versada en el campo técnico habría llegado de manera evidente a la materia objeto de la solicitud en estudio a partir de lo revelado en la técnica anterior.



En consecuencia, estas circunstancias llevaron a ese despacho a violar los artículos 9, 14 y 18 de la Decisión 486 como a continuación se demostrará.

**1.1 Violación del artículo 9 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.**

El artículo 9 de la Decisión 486, establece que: *“La primera solicitud de patente de invención o de modelo de utilidad, o de registro de diseño industrial o de marca, válidamente presentada en otro País Miembro o ante una autoridad nacional, regional o internacional con la cual el País Miembro estuviese vinculado por algún tratado que establezca un derecho de prioridad análogo al que establece la presente Decisión, conferirá al solicitante o a su causahabiente un derecho de prioridad para solicitar en el País Miembro una patente o un registro respecto de la misma materia. El alcance y los efectos del derecho de prioridad serán los previstos en el Convenio de París para la protección de la Propiedad Industrial.*

✓ *El derecho de prioridad podrá basarse en una solicitud anterior presentada ante la oficina nacional competente del mismo País Miembro, siempre que en esa solicitud no se hubiese invocado un derecho de prioridad previo. En tal caso, la presentación de la solicitud posterior invocando el derecho de prioridad implicará el abandono de la solicitud anterior con respecto a la materia que fuese común a ambas.* (El resaltado es nuestro).

Lo anterior significa que el único evento en el cual la prioridad no podría ser reconocida sería aquel en el cual la prioridad que reivindica no sea la primera sino sea una posterior.

Ahora bien, ese despacho en la resolución impugnada manifiesta que: *“Para el estudio de prioridad, cabe recordar el artículo 9 de la Decisión 486. Este señala: “La primera solicitud de patente[...]. Al respecto cabe señalar, que tal como se menciona en el examen preliminar de la oficina europea, la solicitud EP 126847 con fecha de presentación el 7 de diciembre de 2000 –la cual se reclama como prioridad para la presente solicitud– no es la que divulga por primera vez el objeto de la solicitud, ya que el mismo fue divulgado en la solicitud DE19925710 del mismo inventor (Dietrich, Rango et al), con fecha de presentación el 7 de junio de 1999, y de publicación el 14 de diciembre de 2000.”*”

*“Así las cosas, el documento EP00126847.3 no corresponde a la primera solicitud razón por la cual, el presente trámite no puede beneficiarse del derecho de prioridad reclamado, atendiendo a que este surge de la primera solicitud presentada.”*

*“Teniendo en cuenta lo anterior, la prioridad reclamada no es aceptada, y el documento DE19925710 es considerado parte del estado de la técnica. En consecuencia, se toma como fecha base para realizar el análisis de patentabilidad, la fecha de solicitud internacional.”*

① En cuanto a estos argumentos, atentamente nos permitimos señalar que con las modificaciones que se realizaron en nuestro memorial del 15 de abril de 2008, se **especificó** que la materia reivindicada que correspondía a la prioridad invocada del documento EP00126847.3, era una preparación en la cual el ingrediente activo puede ser uno de **N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast), el óxido N de roflumilast y una sal farmacológicamente adecuada de roflumilast y su N-óxido**, donde dicha preparación está esencialmente dispersada o disuelta en una matriz de excipientes compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, **glicérido parcial** y éster de ácido graso y en donde la preparación se encuentra en la forma de micro esferas.

② En este sentido, ese despacho puede constatar que el documento DE19925710 citado por el examinador **NO REVELA** la materia contenida en el capítulo reivindicatorio allegado con nuestros memoriales del 15 de abril y 3 de octubre de 2008. Es así que, la primera revelación de la materia objeto fue entonces en el documento EP00126847.3 del cual me permito adjuntar una copia de las cuatro primeras hojas en donde no figura prioridad alguna reivindicada, hecho que evidencia que es la primera.

① Sobre este particular, también se hace necesario recalcar que el examinador ha debido en su momento, aceptar la prioridad de la invención a la luz de la modificación realizada, de las explicaciones brindadas por el solicitante en los dos memoriales anteriores y lo manifestado en el Artículo 9, pues el documento DE19925710 **en ninguna parte** hace referencia al compuesto **ROFLUMILAST o una composición del mismo o de alguno de sus óxidos o sales farmacéuticas**. Este hecho fue absolutamente ignorado por el examinador en sus conceptos técnicos, por lo tanto no es cierto que dicho documento fuera la primera divulgación de la solicitud en estudio y que por eso no se pudiera reconocer la prioridad del 7 de diciembre de 2000. Es más, la solicitud EP00126847.3 es una invención de selección que versa sobre **una mejora** que el inventor realizó sobre su invención DE19925710. Siendo así, no hay razón alguna para que ese despacho no reconozca la prioridad y cite como anterioridades documentos publicados con posterioridad a la fecha de prioridad.

En este orden de ideas, llamo enfáticamente la atención de ese despacho al oficio No. 15919 notificado el 7 de diciembre de 2007, donde el examinador afirmó que la novedad de la solicitud se veía supuestamente afectada por **ambos** documentos D1 (WO0074654) y D2 (DE-19925710), lo cual es un concepto absolutamente errado.

Ese despacho puede corroborar que el examinador **únicamente** hace la

comparación de lo revelado en la solicitud con el documento WO0074654 (D1) publicado siete días después de la fecha de prioridad de la solicitud, pero **NO DEMOSTRÓ** que D2 (DE-19925710) revelaba la materia objeto de la solicitud, toda vez que dicho documento muestra otra clase de compuestos como pantoprazol, omeprazol y lazoprazol entre otros, todos ellos inhibidores de la bomba de protón, en tanto que el Roflumilast revelado en la solicitud europea del 7 de diciembre de 2000 sobre la cual reclama prioridad la presente invención, es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4. Aún más, si bien el documento DE19925710 hace mención a preparaciones farmacéuticas en microesferas de ingredientes lábiles al ácido, también es cierto que **NO** hace referencia a formulaciones que contengan el roflumilast.

Así las cosas, el examinador nunca pudo demostrar que la invención divulgada en el documento D2 (DE 19925710) fuera idéntica a la solicitud en estudio. Por lo tanto, no es cierto lo manifestado por ese despacho en relación con la información contenida en D2 y la no aceptación de la prioridad debido al no cumplimiento del artículo 9 de la Decisión 486.

Teniendo en cuenta lo expuesto en dicho artículo, para no aceptar la fecha de prioridad de la solicitud habría sido forzoso que el examinador demostrara que el documento de prioridad de la solicitud en estudio estaba reivindicando a su vez prioridad de otra solicitud aún más antigua. Sin embargo, como consta en la segunda hoja del documento No. EP00126847.3, dicha solicitud prioritaria **NO RECLAMA PRIORIDAD DE NINGUN DOCUMENTO ANTERIOR**. Así las cosas, a la luz del artículo 9 de la Decisión 486, no existe ningún impedimento legal para que se niegue la prioridad de la solicitud en estudio.

Adicionalmente, la Superintendencia de Industria y Comercio debía haber demostrado que la solicitud colombiana o su solicitud prioritaria divulgaban exactamente la misma información contenida en el documento DE19925710, lo cual no es cierto, pues como se demostró anteriormente la solicitud EP00126847.3 divulga y reivindica información no contenida en el documento DE19925710.

En atención a lo anterior es clara la violación del artículo 9 de la mencionada Decisión por la errada interpretación del mismo.

## 1.2 Violación de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

Como ya quedó plenamente demostrado, el error en la interpretación del artículo 9 de la Decisión 486, condujo al examinador de este caso a realizar una búsqueda de documentos totalmente inapropiada, pues no tuvo en

cuenta la fecha de prioridad invocada para realizar la determinación de los documentos que podrían haber sido relevantes de la técnica anterior.

En este orden de ideas, me permito señalar que 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.” (El resaltado es mío).

Es más, el artículo 16 indica que: “Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.” y en este sentido, define que el estado de la técnica es el que “...comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.” (El resaltado es nuestro).

Lo anterior significa que las referencias escogidas en el examen de búsqueda fueron seleccionadas sin tener en cuenta la prioridad de la solicitud e incluyendo información encontrada después de la fecha de prioridad de la solicitud, lo cual es contrario a lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486.

En este sentido, es notable cómo ese despacho violó este artículo pues desconoció la altura inventiva de la presente invención frente a lo divulgado en el estado del arte justo antes de la presentación de prioridad de esta solicitud, es decir del 7 de diciembre de 2000.

Adicional a lo expuesto, es importante subrayar que aún cuando la prioridad no hubiera sido reconocida y el documento WO0074654 pudiera ser citado, el nivel inventivo tampoco estaría afectado, pues la Superintendencia de Industria y Comercio tomó como punto de partida la misma invención, es decir, efectuó la búsqueda a posteriori, y no realizó el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que habría tenido que confrontar una persona medianamente versada en la técnica en un momento en el que la presente invención no era conocida.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de esa Oficina al *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* publicado por la OMPI en 2004, específicamente al numeral 10.2 (método para la evaluación del nivel inventivo) en la página 78 segundo párrafo donde se establece que: “Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el

esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención."

Es así que, de forma sorprendente la Superintendencia de Industria y Comercio no hizo dicho esfuerzo, basándose en primer lugar en una consideración errónea en cuanto a la fecha de prioridad y segundo porque negó la solicitud mediante argumentos de tipo hindsight, expuestos por ese despacho a lo largo del trámite y trató de armar la materia objeto de la solicitud con documentos como D1 (WO0074654) y el artículo del Journal Pharmacol Exp. Ther del 2001, sin prestar mayor atención al valor agregado que brinda la solicitud al estado de la técnica.

En este sentido, es importante señalar que es evidente cómo ese despacho no realizó un análisis adecuado del nivel inventivo de esta solicitud. independientemente de la fecha de prioridad, esa oficina ha debido juzgar los indicios de la presencia de la altura inventiva mostrados por la invención en estudio.

Sobre este particular, resulta pertinente dirigir la atención de ese despacho al Manual Andino, en esta ocasión al numeral 10.4 en la página 81, donde se pone de manifiesto que: "En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo tales como:

- el carácter inesperado del resultado;
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta;
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;
- la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y
- el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha." (El subrayado es nuestro)

Teniendo en cuenta los anteriores indicios, se puede constatar que la presente invención cumple varios de los mismos, toda vez que resulta inesperado que el problema\* de la necesidad de preparaciones de ingredientes activos que sean capaces de retener una funcionalidad deseada y que puedan ser procesadas ulteriormente a un gran número de formas, especialmente para el caso del roflumilast, pueda ser resuelto con una preparación de dicho ingrediente activo o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable en la forma de microesferas, donde dicha preparación se encuentra esencialmente y uniformemente dispersada o disuelta en una matriz de excipientes

compuesta de uno o más excipientes como alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso. Además, supera el prejuicio técnico anterior de la participación de revestimientos entéricos para sustancias susceptibles de descomposición en medio ácido, toda vez que los comprimidos o tabletas de roflumilast en la preparación de la invención en estudio, no requieren de revestimientos que protejan el ingrediente activo, como así se pone de manifiesto en la memoria descriptiva de la invención en estudio.

X) De esta forma, las preparaciones de la invención son una forma relativamente sencilla para realizar cualquier clase de presentación farmacéutica, así como se demuestra en las páginas 79 a 87 de la solicitud toda vez que gracias a la naturaleza de la matriz donde se encuentra dispersado el ingrediente activo, permite que las tabletas de Roflumilast presenten buen perfil de desintegración o que los polvos para reconstituyentes tengan una solubilidad adecuada en agua para ser ingeridos.

Claramente, los indicios señalados por el Manual Andino no fueron tenidos en cuenta por la Superintendencia de Industria y Comercio, pues en sus dos exámenes, no logra demostrar de manera contundente cómo una persona medianamente versada en la materia, sin tener conocimiento de la presente solicitud, habría llegado de manera obvia a las preparaciones de la invención en estudio, principalmente a la preparación específica de Roflumilast en una matriz que comprende matriz de excipientes compuesta de uno o más excipientes como alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

De otra parte, si para el examinador de este caso, el método de evaluar los indicios le pareciera complejo o dispendioso, habría podido plantearse únicamente las tres preguntas también sugeridas por la doctrina del Manual Andino, en la página 78 donde se manifiesta que:

*“En resumen, el examinado debe plantearse las siguientes preguntas:*

- ¿estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?*
- ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica? y*
- ¿de prever el resultado? “*

En cuanto a la pregunta del numeral 1), me permito manifestar que un técnico de conocimientos medios posiblemente hubiera estado en la capacidad de plantearse el problema evidenciado por la solicitud a partir de lo revelado en D1 y D2.

No obstante, la respuesta al numeral 2) es negativa, pues una persona versada en

la materia aunque tuviera en mente el problema planteado, no hubiera pensado en solucionarlo de la manera como se realiza en la presente invención, es decir, mediante una preparación de roflumilast o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable en la forma de microesferas, donde dicha preparación se encuentra esencialmente y uniformemente dispersada o disuelta en una matriz de excipientes compuesta de uno o más excipientes como alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso, toda vez que las enseñanzas de la técnica anterior <sup>1)</sup> sugieren matrices que forzosamente deben llevar parafina sólida (D1) y la simple mención de dosificaciones orales de roflumilast (D2) para un segundo uso de esta sustancia.

Respecto a la pregunta del numeral 3), la persona de conocimientos medios no hubiera podido prever el resultado de la presente invención, ya que como se expuso en nuestro memorial del 15 de abril de 2008, las preparaciones de la invención son distinguidas por un suministro uniforme del ingrediente activo. De hecho, las micro-esferas compuestas de Roflumilast y monoestearato <sup>2)</sup> de glicerilo en una proporción: 1 a 99 en peso, se ensayaron con el ánimo de medir la liberación del ingrediente activo en una prueba de disolución en solución amortiguadora de USP, pH 6,8 + SDS al 1% donde se obtuvieron los siguientes resultados:

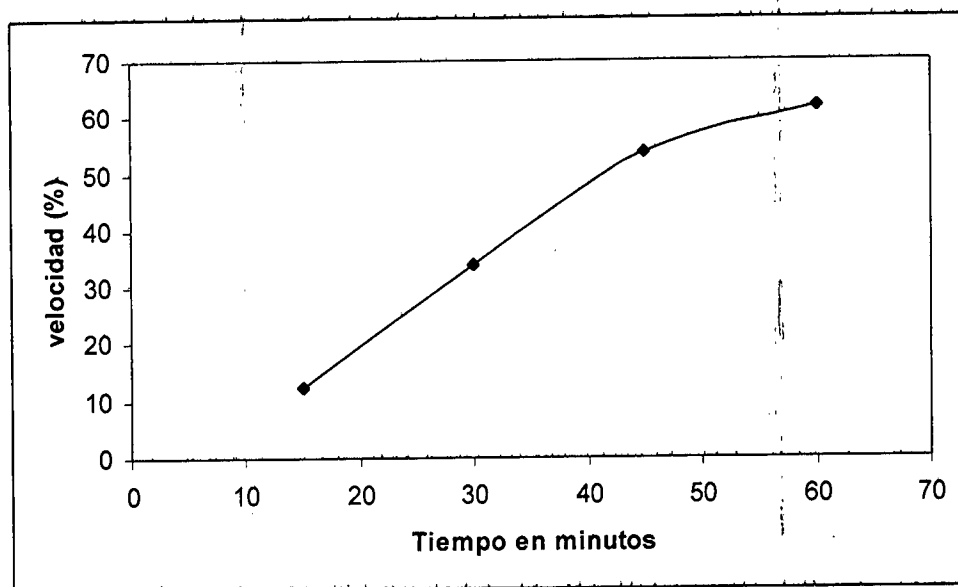
| Tiempo (minutos) | Velocidad de liberación (%) |
|------------------|-----------------------------|
| 15               | 12,25                       |
| 30               | 33,82                       |
| 45               | 53,60                       |
| 60               | 61,74                       |

En este sentido, esa oficina puede constatar una correlación bastante lineal entre el tiempo y la velocidad de liberación para el roflumilast contenido en la matriz de la preparación reclamada como a continuación se muestra en la gráfica realizada con los datos de la tabla anterior:

Gráfica 1

# Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA



Las preparaciones de la solicitud en estudio logran obtener en el tiempo una disolución constante y lineal.

En este orden de ideas, si bien una persona medianamente versada en la materia habría podido plantearse el problema, no habría podido solucionarlo de la manera como se menciona en la invención, toda vez que los documentos D1 y D2, no solo no se encuentran dentro del estado de la técnica anterior a la fecha de la prioridad de la presente solicitud, sino que fallan en sugerir que se pueda alcanzar un patrón semejante de disolución para algún compuesto lábil al ácido y mucho menos que se pudiera alcanzar una ventaja semejante para el roflumilast.

De lo anterior, se puede concluir que la presente invención sí tiene altura inventiva, ya que la respuesta es negativa para dos de las tres preguntas en el presente caso y según la "Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes" de la OMPI de 1982, basta con que una de las tres respuestas sea negativa para que exista la actividad inventiva.

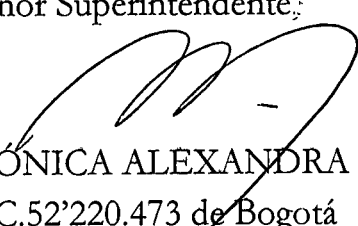
Por las razones anteriormente expuestas resulta evidente la violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 por parte de ese despacho, quien no realizó una adecuada evaluación de la altura inventiva de la solicitud, pues basándose en simples argumentos de diferencias y similitudes entre la invención en estudio y la técnica anterior y sin tener en cuenta la fecha de prioridad de la solicitud en cuestión, citó documentos que no sugieren de manera evidente a una persona medianamente versada en la técnica, una preparación de roflumilast con las características mencionadas en el capítulo reivindicatorio presentado con mi memorial del 3 de octubre de 2008.

2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

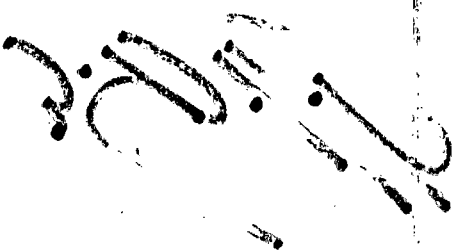
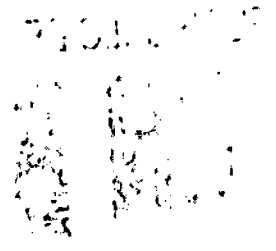
b) Que se revoque la resolución No. 4793 del 30 de enero de 2009 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

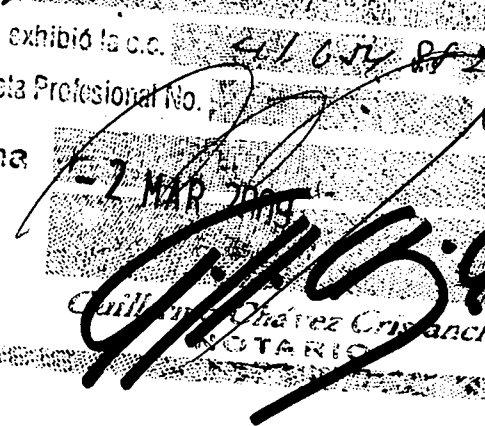
Señor Superintendente,

  
MÓNICA ALEXANDRA HERNÁNDEZ CARO

C.C.52'220.473 de Bogotá

T.P. 104304


**PRESENTACION PERSONAL**  
El anterior escrito fue presentado ante el  
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.  
personalmente por Alfonso Rodríguez O'ale  
quien exhibió la c.c. 411654842 R.C.  
y Tarjeta Profesional No. U.S.J.  
Fecha 2 MAR 2019  
  
Guillermo Chávez Crisancha  
NOTARIO

NOTARIA ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.  
**ESPACIO EN BLANCO**



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

REC'D 21 JAN 2002

WFO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

00126847.3

# PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk

DEN HAAG, DEN  
THE HAGUE,  
LA HAYE, LE

11/01/02



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung  
Sheet 2 of the certificate  
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:  
Application no.:  
Demande n°: 00126847.3

Anmeldetag:  
Date of filing: 07/12/00  
Date de dépôt:

Anmelder:  
Applicant(s):  
Demandeur(s):  
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH  
78467 Konstanz  
GERMANY

Bezeichnung der Erfindung:  
Title of the invention:  
Titre de l'invention:  
Pharmazeutische Zubereitung mit einem Wirkstoff in einer Hilfsstoffmatrix

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:  
State:  
Pays:

Tag:  
Date:  
Date:

Aktenzeichen:  
File no.  
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:  
International Patent classification:  
Classification internationale des brevets:

A61K9/20, A61K9/16, A61K31/44, A61K9/48

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:  
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NU/PT/SE/TR  
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:  
Remarks:  
Remarques:

12

## PATENTANMELDUNG

Byk Gulden Lomberg  
Chemische Fabrik GmbH  
Byk-Gulden-Straße 2  
78467 Konstanz  
Bundesrepublik Deutschland

Neue pharmazeutische Zubereitung

## Neue pharmazeutische Zubereitung

### Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der pharmazeutischen Technologie und beschreibt eine neue vorteilhafte Zubereitung für einen Wirkstoff. Die neue Zubereitung eignet sich zur Herstellung einer Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen.

### Stand der Technik

Um bestimmte Eigenschaften bei einer Darreichungsform zu erreichen, wie z.B. Geschmackskaschierung bei Wirkstoffen mit unangenehmen Geschmack, Magensaftresistenz bei säurelabilen Wirkstoffen oder kontrollierte Freisetzung eines Wirkstoffs, werden üblicherweise Wirkstoff-Pellets mit einem entsprechenden funktionalen Überzug (Coating) versehen. Werden solche überzogenen Pellets dann zu Darreichungsformen weiterverarbeitet, z.B. durch Verpressen mit Hilfsstoffen zu Tabletten geformt, besteht die Gefahr, dass das Coating zerstört wird und damit die Funktionalität zumindest teilweise wieder verloren geht.

### Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es eine Zubereitung für Wirkstoffe bereitzustellen, die eine gewünschte Funktionalität beinhalten kann und die zu einer Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen weiterverarbeitet werden kann, ohne dass eine gegebene Funktionalität wesentlich beeinträchtigt wird.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass diese Aufgabe gelöst wird, durch eine Zubereitung bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist daher eine Zubereitung, bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vorliegt.

Weiterhin wurde gefunden, dass durch Zugabe von festem Paraffin zur Hilfsstoff-Matrix besonders vorteilhafte Zubereitungen erhalten werden. Weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Zube-

reitung bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus mindestens einem festen Paraffin zusammen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vorliegt.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Zubereitungen bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt i) in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt, ii) in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens ein Triglycerid und mindestens ein festes Paraffin vorliegt, iii) in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens eine Partialglycerid und mindestens ein festes Paraffin vorliegt oder iv) in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettsäureester und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Bei den Zubereitungen im Sinne der Erfindung handelt es sich bevorzugt um mehrfache individuelle Einheiten, in denen mindestens ein Wirkstoffteilchen, vorzugsweise eine Vielzahl von Wirkstoffteilchen, in einer Hilfsstoff-Matrix aus den erfindungsgemäßen Hilfsstoffen vorliegt (nachfolgend auch als Wirkstoff-Einheiten bezeichnet). Bevorzugt liegt der Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt, insbesondere homogen dispergiert oder gelöst in der Hilfsstoff-Matrix vor. Bevorzugt handelt es sich bei der Zubereitung um Mikrokugeln (engl. microspheres).

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich insbesondere durch eine gute Stabilität, eine über die Partikelgröße und Zusammensetzung der Matrix kontrollierbare Freisetzung des Wirkstoffs, gutes Fließverhalten, gute Verpreßbarkeit und durch eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe aus. Bei säurelabilen Wirkstoffen ist es darüber hinaus möglich durch Wahl der Matrix-Hilfsstoffe eine Säureresistenz zu erzielen, so dass bei oralen Formen auf einen säureresistenten Überzug (engl. enteric coating) verzichtet werden kann. Bei Wirkstoffen die einen unangenehmen Geschmack besitzen oder beispielsweise nach Applikation im Mund lokalanästhetische Wirkung zeigen, wurde beobachtet, dass durch erfindungsgemäße Zubereitungen ein unangenehmer Geschmack des Wirkstoffs kaschiert werden kann, bzw. anästhetische Wirkungen im Mund vermieden werden können. Besonders erwähnenswert ist, dass sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen zu einer Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen weiterverarbeiten lassen, ohne dabei eine gegebene Funktionalität (wie Geschmackskaschierung, Magensaftresistenz, Retardierung) zu verlieren. So wird beispielsweise beim Verpressen der erfindungsgemäßen Wirkstoff-Einheiten auch bei auftretender Verformung der Wirkstoff-Einheiten kein oder kein wesentlicher Verlust der Funktionalität beobachtet. Im Gegensatz dazu wird bei herkömmlichen Pellets, die üblicherweise ein funktionales Coating (wie Geschmackskaschierung, Magensaftresistenz, Retardierung) haben, bei der Weiterverarbeitung zu Darreichungsformen, beispielsweise beim Verpressen zu Tabletten, zu einem gewissen Grad eine Zerstörung des Coatings und damit der

Funktionalität beobachtet. Dadurch kann auch teilweise Wirkstoff in unerwünschter Weise freigesetzt werden.

Die Teilchengröße der individuellen Einheiten ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 2 mm, bevorzugt von 50-800 µm, besonders bevorzugt 50-700 µm und ganz besonders bevorzugt 50-600 µm. Bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50-500 µm, besonders bevorzugt von 50-400 µm. Besonders bevorzugt handelt es sich um monomodale Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50-400 µm, besonders bevorzugt von 50-200 µm.

Erfindungsgemäße Wirkstoffe sind insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe. Beispielhafte Wirkstoffe, die Bestandteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen sein können, sind insbesondere nachfolgend genannte pharmazeutische Wirkstoffe:

#### Adrenergika:

Apraclonidine; Brimonidine; Dapiprazole; Deterenol; Dipivefrin; Dopamine; Ephedrine; Esproquin; Etalfedrine; Hydroxyamphetamine; Levonordefrin; Metaraminol; Norepinephrine; Oxidopamine; Phenylpropanolamine; Prenalterol; Propylhexedrine; Pseudoephedrine.

#### Adrenocortikosteroid:

Ciprocinnolide; Desoxycorticosterone Acetate; Desoxycorticosterone Pivalate; Dexamethasone Acetate; Fludrocortisone Acetate; Flumoxonide; Hydrocortisone Hemisuccinate; Methylprednisolone Hemisuccinate; Naflacort; Procinonide; Timobesone Acetate; Tipredane.

#### Mittel gegen Alkoholabusus:

Disulfiram, Acamprosate, Milnacipran, Fomepizole, Lazabemide, Nadid; Nitrefazole; Sunepitron.

#### Aldosteron-Antagonisten:

Canrenoate; Canrenone; Dicrenone; Mexrenoate; Prorenoate; Spironolactone, Epostane, Mespirenone, Oxprenoate, Spirorenone, Spiroxasone, Prorenone, Eplerenone.

#### Aminosäuren:

Alanin; Aspartamsäure; Cystein; Histidin; Isoleucin; Leucin; Lysin; Methionin; Phenylalanin; Prolin; Serin; Threonin; Tryptophan; Tyrosin; Valin.

**Wirkstoffe zur Ammonium-Entgiftung:**

Arginin; Arginin Glutamat; Arginin Hydrochlorid; Glutaminsäure;

**Anabolika:**

Androstanolone; Bolandiol Dipropionate; Bolasterone; Boldenone Undecylenate; Bolenol; Bolnantalate; Ethylestranol; Melenolone Acetate; Metenolone Enanthate; Bolazine; Mesteronole; Metandienone; Nandrolone; Oxandrolone; Prasterone; Stanazolone; Tiomesterone; Clostebol; Mibolerone; Nandrolone Cyclotat; Norbolethone; Quinbolone; Stenbolone Acetate; Tibolone; Zeranol.

**Analeptika:**

Modafinil; Amineptine; Endomide; Etamivan; Fenoxypipazine; Fenozolone; Hexapradol; Nialamide; Nicethamide.

**Analgetika:**

Acetaminophen; Alfentanil; Aminobenzoate; Aminobenzoate; Anidoxime; Anileridine; Anileridine; Anilopam; Aniolac; Antipyrine; Aspirin; Benoxaprofen; Benzylamine; Bicifadine Hydrochloride; Brifentanil; Bromadolone; Bromfenac; Buprenorphine; Butacetin; Butylrate; Butorphanol; Butorphanol; Carbamazepine; Carbaspirin Calcium; Carbiphen; Carfentanil; Clprefadol Succinate; Ciramadol; Ciramadol; Clo-nixeril; Clonixin; Codeine; Codeine Phosphate; Codeine Sulfate; Conorphone; Cyclazocine; Dexo-xadol; Dexpemedolac; Dezocine; Diflunisal; Dihydrocodeine; Dimetadane; Dipyrone; Doxipicoline; Drinidene; Enadolone; Epirizole; Ergotamine Tartrate; Ethoxazone; Etifenamate; Eugenol; Fenoprofen; Fenoprofen Calcium; Fentanyl Citrate; Floctafenine; Flufenisal; Flunixin; Flunixin Meglumine; Flupirtine; Fluproquazone; Fluradolone; Flurbiprofen; Hydromorphone; Ibufenac; Indoprofen; Ketazocine; Ketorfa-nol; Ketorolac; Letimide; Levomethadyl Acetate; Levomethadyl Acetate Hydrochloride; Levonantradol; Levorphanol; Lofemizole; Lofentanil Oxalate; Lorcinadol; Lomoxicam; Magnesium Salicylate; Mefena-mic Acid; Menabitan; Meperidine; Meptazinol; Methadone; Methadyl Acetate; Methopholine; Methotri-mepazine; Metkephamid Acetate; Milbaine; Mirfentanil; Molinazone; Morphine Sulfate; Moxazocine; Nabitan; Nalbuphine; Nalmexone; Namoxyrate; Nantradol; Naproxen; Naproxen; Naproxol; Nefopam; Nexeridine; Noracymethadol; Ocfentanil; Octazamide; Olvanil; Oxetorone; Oxycodone; Oxycodone; Oxycodone Terephthalate; Oxymorphone; Pemedolac; Pentamorphone; Pentazocine; Pentazocine;; Oxycodone Terephthalate; Oxymorphone; Pemedolac; Pentamorphone; Pentazocine; Pentazocine;; Phenazopyridine; Phenylamidol; Plicenadol; Pinadolone; Pirfenidone; Piroxicam Olamine; Pravadolone; Prodiidine; Profadol; Propiram; Propoxyphene; Propoxyphene Napsilate; Proxazole;; Proxorphane; Pyrroliphen; Remifentanil; Salcolex; Salthamide Maleate; Salicylamide; Salicylate Meglumine; Sal-

265



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 25 710 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:  
**A 61 K 9/50**  
A 61 K 31/415

②① Aktenzeichen: 199 25 710.8  
②② Anmeldetag: 7. 6. 1999  
④③ Offenlegungstag: 14. 12. 2000

DE 199 25 710 A 1

⑦① Anmelder:  
Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH,  
78467 Konstanz, DE

⑦② Erfinder:  
Dietrich, Rango, Dr., 78465 Konstanz, DE; Linder,  
Rudolf, Dr., 78464 Konstanz, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Neue Zubereitung und Darreichungsform enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff

⑤⑦ Es werden neue Darreichungsformen und Zubereitungen für säurelabile Wirkstoffe beschrieben. Die neuen Darreichungsformen enthalten individuelle Wirkstoff-Einheiten wobei der Wirkstoff in den Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

DE 199 25 710 A 1

18

## Beschreibung

## Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der pharmazeutischen Technologie und beschreibt eine neue Darreichungsform enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, insbesondere einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer. Weiterhin betrifft die Erfindung auch Verfahren zur Herstellung der Darreichungsform, Zubereitungen die zur Herstellung der Darreichungsform verwendet werden können sowie ein Verfahren zur Herstellung der Zubereitungen.

## Stand der Technik

Es ist allgemein bekannt, perorale Darreichungsformen, z. B. Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Ein Beispiel für solche säurelabilen Wirkstoffe sind säurelabile Protonenpumpenhemmer ( $H^+/K^+$ -ATPase Inhibitoren) insbesondere Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Diese sind auf Grund ihrer  $H^+/K^+$ -ATPase hemmenden Wirkung von Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für bereits im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methylsulfinyl-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen, ist es auch in diesem Fall für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen ist es darüber hinaus notwendig, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natriumsalze, oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten. Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen. In der EP-A-0 244 380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Wasser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxyionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der

Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

In der EP-A-0 519 365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

Aus der EP-A-0 342 522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten wenig wasserlöslichen feinkörnigen anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

Die EP-A-0 277 741 beschreibt kugelförmige Körnchen bzw. Granulat mit einem Kern, der mit Sprühpulver beschichtet ist, das niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose und eine Benzimidazolverbindung mit Antiulkuswirkung enthält. Diese Körnchen können mit einem darm-löslichen Beschichtungsagens beschichtet sein.

Die WO 96/01 623, WO 96/01 624 und WO 96/01 625 beschreiben eine Darreichungsform für säurelabile  $H^+/K^+$ -ATPase Inhibitoren, bei der Wirkstoffpellets zusammen mit Tablettenhilfsstoffen zu einer Tablette verpreßt werden. Die Pellets bestehen aus Kernen, die den säurelabilen  $H^+/K^+$ -ATPase Inhibitor zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten. Die Kerne der Pellets sind mit einer oder mehreren Schichten überzogen, wobei mindestens eine Schicht magensaftresistente Eigenschaften aufweist. Die magensaftresistente Schicht muß dabei in mechanischer Hinsicht so beschaffen sein, daß bei der Verpressung zu Tabletten die Säureresistenz der Pellets nicht beeinträchtigt wird. Es wird erwähnt, daß die Herstellung der Kerne der Pellets durch Sprühtrocknung erfolgen kann.

Die WO 97/25 030 beschreibt die Verarbeitung der vorstehend genannten Pellets zu einer Brausetablette.

Die WO 98/52 564 beschreibt eine pharmazeutische Zusammensetzung in Pelletform die einen inerten Kern, ein Benzimidazol auf oder im Kern, eine feuchtigkeitsresistente Schicht um den Kern und einen magensaftresistenten Überzug über der feuchtigkeitsresistenten Schicht aufweist. Als Bestandteile der feuchtigkeitsresistenten Schicht werden hydrophobe Materialien wie beispielsweise Cetylalkohol erwähnt.

Wie der vorstehend genannte Stand der Technik zeigt, erfordert die Herstellung von peroralen Darreichungsformen für säurelabile Wirkstoffe technisch aufwendige Verfahren.

## Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine neue Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe bereitzustellen, die ohne großen technischen Aufwand hergestellt werden kann und eine gute Steuerbarkeit der Wirkstoffabgabe aufweist. Weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Darreichungsform bei der der säurelabile Wirkstoff nicht durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt werden muß.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß diese Aufgabe gelöst werden kann, durch eine Darreichungsform, die mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten enthält, wobei der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung aus mindestens einem Fettalkohol und mindestens einem festen Paraffin vorliegt.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe, enthaltend pharmazeutische Hilfsstoffe und mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten, dadurch gekennzeichnet, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Bei den mehrfachen individuellen Wirkstoff-Einheiten (nachfolgend auch als Zubereitungen bezeichnet) im Sinne der Erfindung handelt es sich um mehrfache individuelle Einheiten, in denen mindestens ein Wirkstoffteilchen in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt. Bevorzugt handelt es sich bei den Wirkstoff-Einheiten um Mikrokugeln (engl. microspheres).

Die erfindungsgemäßen Wirkstoff-Einheiten zeichnen sich insbesondere durch eine gute Stabilität, eine über die Partikelgröße kontrollierbare Freisetzung des Wirkstoffs, gutes Fließverhalten, gute Verpreßbarkeit und durch eine konstante (durch die gleichmäßige Oberfläche bedingte) Wirkstoffabgabe aus.

Die Teilchengröße der individuellen Einheiten ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 2 mm, bevorzugt von 50–600 µm. Bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–400 µm. Besonders bevorzugt handelt es um monomodale Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–200 µm.

Säurelabile Wirkstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise säurelabile Protonenpumpenhemmer.

Als säurelabile Protonenpumpenhemmer ( $H^+/K^+$ -ATPase Inhibitoren) im Sinne der vorliegenden Erfindung seien insbesondere substituierte Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole genannt, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Bevorzugt genannt seien dabei 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Weitere säurelabile Protonenpumpenhemmer, beispielsweise substituierte Phenyl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, Cycloheptapyridin-9-yl-sulfinyl-1H-benzimidazole oder Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-thienimidazole sind bekannt aus DE-OS-35 31 487, EP-A-0 434 999 bzw. EP-A-0 234 485. Beispielhaft genannt seien 2-[2-(N-Isobutyl-N-methylamino)benzylsulfinyl]benzimidazol (INN: Lemnopraxol) und 2-(4-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ylsulfinyl)-1H-benzimidazol (INN: Nepaprazol).

Bei den säurelabilen Protonenpumpenhemmern handelt es sich um chirale Verbindungen. Der Begriff säurelabile Protonenpumpenhemmer umfaßt auch die reinen Enantiomeren der säurelabilen Protonenpumpenhemmer sowie ihre Mischungen in jedem Mischungsverhältnis.

Die säurelabilen Protonenpumpenhemmer liegen dabei als solche oder bevorzugt in Form ihrer Salze mit Basen vor. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze erwähnt. Gewünschtenfalls können die Salze der säurelabilen Protonenpumpenhemmer mit Basen auch in Hydratform vorliegen. Ein solches Hydrat des Salzes eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers mit einer Base ist beispielsweise bekannt aus WO 91/19 710.

Als besonders bevorzugter säurelabiler Protonenpumpenhemmer sei Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat (= Pantoprazol-Natrium  $\times 1.5 H_2O$ ) genannt.

Bei dem Fettalkohol handelt es sich vorzugsweise um einen linearen, gesättigten oder ungesättigten primären Alkohol mit 10–30 Kohlenstoffatomen. Als beispielhafte Fettalkohole seien genannt Cetylalkohol, Myristylalkohol, Laurylalkohol oder Stearylalkohol, wobei Cetylalkohol bevorzugt ist. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Fettalkoholen vorliegen.

Bei dem festen Paraffin handelt es sich bevorzugt um Paraffinum solidum (Ceresin). Alternativ kann beispielsweise auch Ozokerit verwendet werden. Gewünschtenfalls können auch Gemische verwendet werden.

Gewünschtenfalls können die Mischungen in den individuellen Wirkstoff-Einheiten neben dem Fettalkohol und dem festen Paraffin ein oder mehrere weitere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe aufweisen. Als beispielhafte weitere geeignete Hilfsstoffe seien genannt Polymere, Sterole und basische Verbindungen.

Als beispielhafte Polymere seien genannt Povidon (z. B. Kollidon® 17, 30 und 90 von der Firma BASF), Vinylpyrrolidon/Vinylacetatcopolymer und Polyvinylacetat. Weiterhin genannt seien Celluloseether [wie beispielsweise Methylcellulose, Ethylcellulose (Ethocel®) und Hydroxypropylmethylcellulose], Celluloseester [wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimelliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50 und HP55) oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS)], Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat oder Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L). Gewünschtenfalls können auch Gemische von Polymeren vorliegen. Durch Zusatz geeigneter Polymere können beispielsweise die Eigenschaften der individuellen Wirkstoff-Einheiten in pharmazeutischer Hinsicht (z. B. Abgabe des Wirkstoffs) beeinflußt werden. Durch Zusatz geeigneter Polymere wie Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50 und HP55) läßt sich eine Magensaftresistenz (delayed release gemäß Definition United States Pharmacopeia) der individuellen Wirkstoff-Einheiten erreichen. Zur Erzeugung einer Wirkstoff-Einheit mit kontrollierter Freisetzung (controlled release; extended release gemäß Definition United States Pharmacopeia) des Wirkstoff können geeignete Polymere wie Ethylcellulose und Celluloseacetat zugesetzt werden.

Bei dem Sterol handelt es sich vorzugsweise um ein Phytosterin oder ein Zoosterin. Als beispielhafte Phytosterine seien genannt Ergosterin, Stigmasterol, Sitosterol, Brassicasterol und Campesterol. Als beispielhafte Zoosterine seien genannt Cholesterol und Lanosterin. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Sterolen vorliegen.

Geeignete basische Verbindungen sind beispielsweise anorganische basische Salze wie Ammoniumcarbonat und Natriumcarbonat, Amine wie Methylamin, Di-, Triethylamin und TRIS (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) oder Fettamine wie Stearylamin. Bevorzugt genannt sei Stearylamin. Durch den Zusatz von basischen Verbindungen zu den Mischungen in den individuellen Einheiten werden besonders stabile Zubereitungen erhalten und eventuelle Verfärbungen vermieden.

Der Anteil (in Gewichtsprozent) an Wirkstoff in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 1-90%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Wirkstoff 2-70%, besonders bevorzugt 5-40%, insbesondere 10-20%. Der Anteil an Fettalkohol in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 20-70%, bevorzugt 30-60%. Der Anteil an festem Paraffin beträgt vorteilhafterweise 10-70%, bevorzugt 30-60%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Polymer in der individuellen Wirkstoff-Einheit zweckmäßigerweise 1-25%, bevorzugt 5-10%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Sterol zweckmäßigerweise 1-10%, bevorzugt 1-5%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an basischer Verbindung 0,05-5%, bevorzugt 0,1-1%.

Bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2-70% Wirkstoff, 30-60% Fettalkohol, 30-60% festem Paraffin, 1-15% Polymer und 0,1-2% einer basischen Verbindung.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 5-40% Wirkstoff, 40-60% Fettalkohol, 40-60% festem Paraffin, 1-15% Polymer und 0,1-1% einer basischen Verbindung.

Beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 5-40% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 10-40% Cetylalkohol, 5-60% festes Paraffin, 1-5% Polymer und 0,1-0,2% einer basischen Verbindung.

Die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten kann beispielsweise durch Sprühtrocknung oder bevorzugt durch Sprüherstarrung, insbesondere durch Sprühvertropfung erfolgen. Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung durch Vibrationsvertropfung. Die Sprühtrocknung erfolgt aus einem geeigneten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel für die Sprühtrocknung sind vorzugsweise solche, in denen der Fettalkohol und das feste Paraffin löslich sind, während der Wirkstoff unlöslich ist. Bei den geeigneten Lösungsmitteln kann es sich auch um Lösungsmittelgemische handeln.

Wird als Wirkstoff ein säurelabiler Protonenpumpenhemmer, insbesondere ein substituiertes Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazol eingesetzt, so handelt es sich bei den geeigneten Lösungsmitteln beispielsweise um Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe und Essigester. Als Kohlenwasserstoffe seien insbesondere lineare oder verzweigte Alkane oder auch Cycloalkane genannt. Beispielhafte lineare Alkane sind Pentan, Hexan und Heptan. Als beispielhafte verzweigte Alkane seien 2-Methylpentan und 3-Methylpentan genannt. Als beispielhafte Cycloalkane seien Cyclohexan und Cyclopentan erwähnt. Gewünschtenfalls können auch Gemische der Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Petrolether eingesetzt werden. Als chlorierter Kohlenwasserstoff sei Chloroform und bevorzugt Dichlormethan genannt.

Für die Sprühtrocknung wird der Fettalkohol und das feste Paraffin sowie gewünschtenfalls die weiteren pharmazeutischen Bestandteile in dem geeigneten Lösungsmittel gelöst und der Wirkstoff darin suspendiert. Gewünschtenfalls kann auch der Wirkstoff zuerst suspendiert und der Fettalkohol und das feste Paraffin anschließend gelöst werden. Die Teilchengröße des eingesetzten Wirkstoffs sollte dabei vorteilhafterweise kleiner 40 µm sein. Die erhaltene Suspension wird anschließend in einem Sprühtrockner versprüht.

Die Sprühtrocknung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei K. Masters, Spray Drying Handbook, 5th Ed. 1991, und J. Broadhead, S. K. Edmond Ronan, C. T. Rhodes, The Spray Drying of Pharmaceuticals, Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1169 (1992). Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in

feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Zyklons und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt.

Als Trocknungsgase kommen insbesondere Luft und bevorzugt Stickstoff in Frage. Die Gaseintrittstemperatur richtet sich nach dem Lösungsmittel.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Zubereitung enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin, erhältlich durch Sprühtrocknung einer Suspension des säurelabilen Wirkstoffs in einer Lösung des Fettalkohols und des festen Paraffins in einem geeigneten Lösungsmittel.

Bevorzugt erfolgt die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten durch Sprüherstarrung, insbesondere durch Sprühvertropfung wobei die Vibrationsvertropfung ganz besonders bevorzugt ist.

Für die Sprüherstarrung wird zweckmäßigerweise der Fettalkohol, das feste Paraffin und gewünschtenfalls weitere Hilfsstoffe zu einer klaren Schmelze verflüssigt. Der Wirkstoff wird in dieser Lösung gelöst oder dispergiert und die erhaltene Lösung bzw. Dispersion in einer geeigneten Vorrichtung versprüht oder bevorzugt vertropft. Bevorzugt wird eine Dispersion des Wirkstoffs in einer Schmelze der Hilfsstoffe verwendet.

Die Sprüherstarrung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei P. B. Deasy, Microencapsulation and Related Drug Process (1984).

Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten durch Sprüherstarrung aus flüssiger Phase durch Erzeugung von Tropfen mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen nach ihrer Stabilisierung durch Trocknen oder Abkühlen in einem geeigneten Medium (bevorzugt gasförmigen oder flüssig). Besonders bevorzugt wird dabei die der Düse zufließende flüssige Phase auf konstanter Temperatur gehalten. Bevorzugt erfolgt die Verfestigung durch schlagartiges Abschrecken in einem geeigneten Kühlmedium. Ein solches Verfahren und eine zur Durchführung dieses Verfahrens geeignete Vorrichtung sind beispielsweise beschrieben in der EP 0 467 221 B1. Für die Sprühvertropfung mittels vibrierender Düsen geeignete Anlagen werden beispielsweise von der Firma Brace GmbH, Alzenau, Deutschland vertrieben. Mit Hilfe dieses Verfahrens werden die individuellen Wirkstoff-Einheiten in Form von Mikrokugeln mit engem monomodalem Kornspektrum im Korngrößenbereich von 50 µm bis 2 mm erhalten. Durch das enge monomodale Kornspektrum und eine gleichmäßige, sphärische Form der so erhaltenen Mikrokugeln ist eine gleichmäßig glatte Oberfläche, eine gleichmäßige, definierte Wirkstoffabgabe und im Hinblick auf die Magenpassage bei oralen Darreichungsformen (bedingt durch die kleinen Partikel) ein Verhalten wie das einer Lösung zu erwarten. Damit unterscheiden sich die erfindungsgemäßen individuellen Wirkstoff-Einheiten von durch Extrusion gewonnenen wirkstoffhaltigen Pellets.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung daher Mikrokugeln enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff und pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe. Bevorzugt handelt es sich bei den Mikrokugeln um monomodale Mikrokugeln mit einem Korngrößenbereich von 50-400 µm, bevorzugt von 50-200 µm. Bevorzugt enthalten die Mikrokugeln einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Mikrokugeln enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff und mindestens einen Fettalkohol als pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff.

Besonders bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln erhältlich durch Erzeugung von Tropfen einer Lösung oder Dispersion des säurelabilen Wirkstoffs in mindestens einem Fettalkohol mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen nach ihrer Stabilisierung in einem geeigneten Medium. Bevorzugt wird die der Düse zufließende Lösung bzw. Dispersion auf konstanter Temperatur gehalten.

Die Teilchengröße des bei der Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung eingesetzten Wirkstoffs ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 100 µm, insbesondere kleiner als 40 µm. Bevorzugt ist die Teilchengröße im Bereich von 1–20 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 3–15 µm. Solch eine Teilchengröße kann beispielsweise durch Mahlen des Wirkstoffs in einer geeigneten Mühle erreicht werden.

Die erfindungsgemäßen individuellen Wirkstoff-Einheiten (Zubereitungen) können nun als Grundlage für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen dienen. Als erfindungsgemäße Darreichungsformen, zu denen die Zubereitungen verarbeitet werden können, seien beispielsweise Suspensionen, Gele, Tabletten, überzogene Tabletten, Mehrkomponententabletten, Brausetabletten, schnell zerfallende Tabletten, Pulver in Beuteln (Sachets), Dragees, Kapseln oder auch Suppositorien genannt. Bevorzugte Darreichungsformen sind dabei perorale Darreichungsformen. Insbesondere bevorzugt sind schnell zerfallende Tabletten und Brausetabletten. Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Darreichungsformen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Bei den peroralen Darreichungsformen ist es überraschenderweise möglich auf den magensaftresistenten Überzug zu verzichten.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthalten den säurelabilen Wirkstoff in der für die Behandlung der jeweiligen Krankheit üblichen Dosis. Die erfindungsgemäßen säurelabilen Protonenpumpenhemmer können zur Behandlung und Verhütung all der Krankheiten eingesetzt werden, die durch die Anwendung von Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazolen als therapierbar bzw. vermeidbar gelten. Insbesondere können solche erfindungsgemäßen Darreichungsformen bei der Behandlung von Erkrankungen des Magens eingesetzt werden. Solche erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthalten zwischen 1 und 500 mg, bevorzugt zwischen 5 und 60 mg eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers. Beispielfhaft genannt seien Tabletten oder Kapseln die 10, 20, 40 oder 50 mg Pantoprazol enthalten. Die Verabreichung der Tagesdosis (z. B. 40 mg Wirkstoff) kann beispielsweise in Form einer einzigen Gabe oder mittels mehrerer Gaben der erfindungsgemäßen Darreichungsformen erfolgen (z. B. 2 mal 20-mg Wirkstoff).

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, entweder in verschiedenen Kombinationen oder in fixer Kombination. In Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Darreichungsformen die säurelabile Protonenpumpenhemmer als Wirkstoffe enthalten sind Kombinationen mit antimikrobiellen Wirkstoffen und Kombinationen mit NSAIDs (non steroidal anti inflammatory drugs) erwähnenswert. Besonders zu erwähnen ist die Kombination mit antimikrobiellen Mitteln, wie sie für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eingesetzt werden.

Beispiele von geeigneten antimikrobiellen Wirkstoffen (wirksam gegen *Helicobacter pylori*) sind in der EP-A-0 282 131 beschrieben. Als Beispiele für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* geeignete antimikrobielle Mittel seien beispielsweise Bismutsalze [z. B. Bismutsubcitrat, Bismutsubsalicylat, Ammoniumbismut(III)kalium-citrat-dihydroxid, Bismutnitrat-oxid, Dibismut-tris(tetra-

oxodialuminat)], insbesondere aber  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, beispielsweise Penicilline (wie Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Propicillin, Azidocillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Oxacillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin oder Azlocillin), Cephalosporine (wie Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin, Cefixim, Cefuroxim, Cefetamet, Cefadroxil, Cefibuten, Cefpodoxim, Cefotetan, Cefazolin, Cefoperazon, Cefizoxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefamandol, Cefepim, Cefoxitin, Cefodizim, Cefsulodin, Ceftriaxon, Cefotiam oder Cefmenoxim) oder andere  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (z. B. Aztreonam, Loracarbefoder Meropenem); Enzyminhibitoren, beispielsweise Sulbactam; Tetracycline, beispielsweise Tetracyclin, Oxytetracyclin, Minocyclin oder Doxycyclin; Aminoglycoside, beispielsweise Tobramycin, Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Amikacin, Netilmicin, Paromomycin oder Spectinomycin; Amphenicole, beispielsweise Chloramphenicol oder Thiamphenicol; Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, beispielsweise Clindamycin, Lincomycin, Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder Azithromycin; Polypeptid-Antibiotika, beispielsweise Colistin, Polymixin B, Teicoplanin oder Vancomycin; Gyrasehemmer, beispielsweise Norfloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, Enoxacin, Nalidixinsäure, Pefloxacin, Fleroxacin oder Ofloxacin; Nitroimidazole, beispielsweise Metronidazol; oder andere Antibiotika, beispielsweise Fosfomycin oder Fusidinsäure genannt. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Verabreichung eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers mit der Kombination einer Vielzahl von antimikrobiellen Wirkstoffen zusammen, beispielsweise mit der Kombination eines Bismutsalzes und/oder Tetracyclins mit Metronidazol oder die Kombination von Amoxicillin oder Clarithromycin mit Metronidazol und Amoxicillin mit Clarithromycin.

Nachfolgend wird die Herstellung von erfindungsgemäßen Darreichungsformen und Zubereitungen beispielhaft beschrieben. Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

#### Beispiele

#### Herstellung der Zubereitungen

##### Beispiel 1

50 g festes Paraffin, 34,9 g Cetylalkohol und 0,1 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 5,0 g Povidone gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 10,0 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

##### Beispiel 2

55 g festes Paraffin, 30,9 g Cetylalkohol und 0,1 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 4,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 10,0 g Pantoprazol-Magnesium zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

##### Beispiel 3

45,0 g festes Paraffin, 33,8 g Cetylalkohol, 1,0 g  $\beta$ -Sito-sterin und 0,2 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze werden 1,0 g Povidon und 4,0 g Ethyl-

cellulose gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 15,0 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

#### Beispiel 4

52,0 g festes Paraffin, 30,3 g Cetylalkohol und 0,2 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 5,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 12,5 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

#### Beispiel 5

77,2 g Cetylalkohol und 0,3 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 10,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 12,5 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Die nach den Beispielen 1–5 erhaltenen Zubereitungen besitzen eine Teilchengröße im Bereich von 50–300 µm. Durch Variation der Prozessbedingungen ist es beispielsweise möglich, größere Teilchen zu erhalten.

#### Herstellung der Darreichungsformen

##### Beispiel A

134,7 g Mannit, 30 g Kollidon® 30 und 20 g Xanthan werden trocken gemischt. Die Mischung wird in einem Wirbelschichtgranulator mit Wasser granuliert. Man erhält ein Granulat mit einer Teilchengröße von 0,8–1,5 mm, das mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Zubereitung (125 g) gemischt wird. Die so erhaltene Mischung wird in Beutel (Sachet) abgefüllt oder – gewünschtenfalls zusammen mit weiteren Tablettenhilfsstoffen – in einer dem Fachmann bekannten Weise zu Tabletten verpreßt.

##### Beispiel B

Eine 22,6 mg Pantoprazol-Natrium entsprechende Menge der nach Beispiel 2 erhaltenen Zubereitung wird mit 500 mg Lactose und 100 mg Xanthan gemischt. Die Mischung wird je nach individuellem Geschmacksempfinden noch mit Geschmacksstoffen (Süßstoff, Aroma) versetzt und dann in einen Beutel (Sachet) abgefüllt. Durch Auflösen des Inhalts eines Beutels in einem Glas Wasser unter Rühren wird eine Suspension zur oralen Einnahme erhalten.

##### Beispiel C

Eine 45,2 mg Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechende Menge der Zubereitung aus Beispiel 3 wird mit der entsprechenden Menge Lactose gemischt. Diese Mischung wird mit einer Mischung aus Zitronensäure und Natriumcarbonat gemischt. Nach Zugabe eines geeigneten Gleitmittels (z. B. Natriumstearylfumarat) und Zusatz eines oder mehrerer geeigneter Geschmacksstoffe wird die erhaltene Mischung direkt (ohne weiteres Granulieren) zu einer Brause-tablette verpreßt. Durch Auflösen einer Tablette in einem Glas Wasser wird eine Suspension zur oralen Einnahme erhalten.

#### Beispiel D

Eine 45,2 mg Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechende Menge der Zubereitung nach Beispiel 4 wird mit Lactose zur Verbesserung der Fließeigenschaften versetzt. Die Mischung wird zusammen mit geeigneten anderen Wirkstoffen (z. B. Amoxicillin oder NSAIDs in üblichen Dosierungsformen) in Hartgelatine kapseln geeigneter Größe abgefüllt.

#### Patentansprüche

1. Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe, enthaltend pharmazeutische Hilfsstoffe und mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten, **dadurch gekennzeichnet**, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den individuellen Wirkstoff-Einheiten um Mikrokugeln handelt.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein säurelabiler Protonenpumpenhemmer enthalten ist.
4. Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als säurelabiler Protonenpumpenhemmer Pantoprazol enthalten ist.
5. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Mischung in den individuellen Wirkstoff-Einheiten ein oder mehrere weitere Hilfsstoffe, ausgewählt aus der Gruppe Polymere, Sterole und basische Verbindungen, enthalten sind.
6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe Povidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer, Polyvinylacetat, Celluloseether, Celluloseester, Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat oder Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat oder daß es sich bei dem Polymer um Gemische davon handelt.
7. Wirkstoff-Einheit enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
8. Verfahren zur Herstellung einer Wirkstoff-Einheit in Form einer Mikrokugel enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, wobei der säurelabile Wirkstoff in der Mikrokugel in einer Matrix enthaltend mindestens einen Fettalkohol vorliegt, durch Erzeugung von Tropfen einer Lösung oder Dispersion des säurelabilen Wirkstoffs in mindestens einem Fettalkohol mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen in einem geeigneten Medium.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
10. Mikrokugel, erhältlich nach einem Verfahren nach Anspruch 8.

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

**RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

Abogada  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**

|            |          |
|------------|----------|
| ASUNTO     |          |
| Radicación | 03-48024 |
| Trámite    | 011      |
| Evento     | 379      |
| Actuación  | 412      |
| Oficio     |          |
| Folios     | 007      |

**TITULO:** "Preparación farmacéutica que comprende un ingrediente activo dispersado en una matriz".

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

**Documentos estudiados**

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 22 a 133, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 229 a 231 y las observaciones del solicitante.

**Objeto de la invención**

Reivindicaciones 1 – 13, 15 - 20: Una preparación y forma de dosis que contiene como ingrediente activo Roflumilast, dispersado en una matriz excipiente compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso, en donde la preparación está en forma de microesferas; y que puede estar en forma de suspensión, gel, tableta, polvo, capsula, solución y supositorio.

Reivindicación 14: Método para fabricar la preparación de la reivindicación 1.

El problema técnico a resolver es el daño parcial en la funcionalidad y en el revestimiento en formas farmacéuticas recubiertas, causada por el proceso ulterior de compresión, cuyo objetivo es la formación de dosis.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una preparación farmacéutica en matriz de recubrimiento para liberación controlada del activo, capaz de retener la funcionalidad.

### Evaluación de Nivel inventivo

Reivindicación 1: preparación de un ingrediente activo (seleccionado del grupo de Roflumilast, el N-óxido de N-Roflumilast y una sal farmacológicamente adecuada de Roflumilast y de su óxido N) en una matriz (compuesta de excipientes, seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso) y la preparación está en forma de microesferas.

Reivindicación 15 forma de dosis farmacéutica que comprende una preparación de la reivindicación 1 junto con uno o más excipientes.

D1 que es el estado de la técnica más cercano, enseña formas de administración que contienen un compuesto activo dentro de: a) una matriz compuesta por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida; b) una matriz compuesta por una mezcla de al menos un triglicérido y al menos una parafina sólida y c) una matriz compuesta por una mezcla de al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida (Folios 154 – 156). Dichas formas de administración pueden estar contenidas en diferentes formas de dosificación (Folios 157, 164) y pueden estar en microesferas (Folio 156).

El folio 156 enseña que en tal composición hay una buena estabilidad del principio activo.

La formulación de la Reivindicación 1 se diferencia de D1 en la mención expresa de Roflumilast y su óxido N como ingredientes activos en la preparación farmacéutica.

Pero no hay evidencia del efecto técnico conseguido por esta diferencia, frente a otras formulaciones que contienen el compuesto activo Roflumilast.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar una preparación farmacéutica en forma de matriz, alternativa a las conocidas.

D2 enseña la eficacia in vivo de Roflumilast y su N-óxido, como un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa PDE4, tras ser administrado vía oral.

Para el Experto en la Materia era obvio incluir el ingrediente activo Roflumilast y su óxido N revelados en D2, dentro de la matriz de D1 (que evita el daño parcial de los compuestos activos) y así lograr la matriz objeto de esta solicitud.

Las características de las Reivindicaciones dependientes 3, 6, 7, 8 – 13, 16 y 18 – 20 se habían revelado en las matrices de D1 (folios 156 a 164), y no aportan una ventaja a las composiciones reivindicadas, por lo cual se considera que no conceden Nivel Inventivo a las composiciones reivindicadas.

En consecuencia, las Reivindicaciones 1, 3, 6, 7, 8 – 13, 16 y 18 – 20 no tienen Nivel Inventivo.

Reivindicación 14: método para fabricar la preparación de la reivindicación 1 que comprende la etapa de granular una solución o dispersión del ingrediente activo en la mezcla de los excipientes por medio de una boquilla vibratoria.

D1 enseña un proceso para la preparación de la forma de administración en microesferas, por producción de gotas de una solución o dispersión del ingrediente activo en al menos un excipiente, por medio de una boquilla vibratoria (Folio 164).

El método, que comprende la etapa de granular una solución o dispersión del ingrediente activo en la mezcla de los excipientes por medio de una boquilla vibratoria, de la Reivindicación 14, estaba sugerido en D1. Por lo cual no tiene Nivel Inventivo.

Por lo tanto, la preparación farmacéutica, el método para su preparación, la forma de dosis y la suspensión ó solución de las Reivindicaciones 1 a 16 y 18 a 20, no tienen Nivel Inventivo.

#### **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes observaciones:

1. Señala el solicitante que la prioridad invocada en la solicitud es legítima, toda vez que el documento EP00126847.3 corresponde a una solicitud prioritaria y por lo tanto no reclama prioridad de ningún documento anterior (Folio 248, 250).

Se aclara al solicitante que si bien la solicitud EP00126847.3 presentada en Colombia no reivindica prioridad anterior, la materia objeto de protección de la misma (capítulo reivindicatorio inicialmente presentado), está enteramente comprendida en los documentos WO0074654 y DE19925710, como se informó oportunamente en el primer examen de patentabilidad expedido por este despacho. Por lo tanto, no es procedente aceptar la prioridad reivindicada.

2. Dice el solicitante que el documento DE19925710, sobre el cual este Despacho afirma que revela por primera vez la materia objeto de protección de la presente solicitud, no revela la materia contenida en el capítulo reivindicatorio allegado en los memoriales del 15 de abril y 3 de octubre de 2008, en donde se especificó que la materia reivindicada que correspondía a la prioridad invocada del documento EP00126847.3, era una preparación en la cual el ingrediente activo puede ser uno de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN.ROFLUMILAST), el óxido N de Roflumilast y una sal farmacológicamente adecuada de Roflumilast y su N-óxido, dispersado en una matriz de excipientes compuesta por de uno o mas excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso, y en donde la preparación está en forma de microesferas. Es así que, la primera revelación de la materia objeto de protección fue entonces en el documento EP00126847.3, en donde no figura prioridad alguna reivindicada, hecho que evidencia que es la primera. Por lo tanto, el examinador ha debido aceptar la prioridad a la luz de las modificaciones realizadas, pues el documento DE19925710 en ninguna parte

hace referencia la compuesto ROFLUMILAST o a una composición del mismo o de algunos de sus óxidos o sales farmacéuticas (folios 250 - 251).

Se aclara al solicitante que la modificación realizada por el solicitante al capítulo reivindicatorio inicial comprendida en los citados memoriales, no corresponde al objeto de protección de la solicitud inicialmente presentada. En ese sentido, si la prioridad no fue aceptada inicialmente, por las razones expuestas anteriormente, menos podría ser aceptada a la luz de la modificación realizada por el solicitante.

3. Dice el solicitante que la solicitud EP00126847.3 es una invención de selección que versa sobre una mejora que el inventor hizo sobre su invención DE19925710. Siendo así, no hay razón alguna para que ese despacho no reconozca la prioridad y cite como anterioridades documentos publicados con posterioridad a la fecha de prioridad (folio 250).

Se aclara al solicitante que como se expuso en los numerales anteriores, la prioridad de la presente solicitud no puede ser aceptada, se toma como fecha válida para el análisis de patentabilidad, la fecha de presentación internacional, al ser una solicitud tramitada bajo el PCT.

4. Argumenta el solicitante que el examinador no demostró que DE19925710 (D2) revelaba la materia objeto de solicitud, ya que la comparación con el estado de la técnica se realizó con base en el documento WO0074654 (D1), publicado siete días después de la prioridad de la presente solicitud. Por lo tanto, este Despacho debía haber demostrado que la solicitud colombiana o su solicitud prioritaria divulgaban exactamente la misma información contenida en DE19925710, lo cual no es cierto, pues como se demostró anteriormente la solicitud EP00126847.3 divulga y reivindica información no contenida en DE19925710 (folio 251).

Se aclara al solicitante que tal y como se demostró en el primer análisis de patentabilidad realizado por este despacho, el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, tal y como fue presentado inicialmente, no era nuevo a la luz de WO0074654 y DE19925710, que divulgan la misma materia. Por otra parte, aun cuando las modificaciones realizadas por el solicitante, fueron aceptadas por este despacho, por cuanto estaban sustentadas en el capítulo descriptivo; no hacían parte del objeto inicial de la presente invención, como se puede constatar a través de todo el capítulo descriptivo. No obstante lo anterior, en todas las actuaciones proferidas por este despacho se hizo advertencia de la no aceptación de la prioridad por cuanto el objeto de protección había sido divulgado previamente en DE19925710.

5. Menciona el solicitante que las referencias escogidas en el examen de búsqueda fueron seleccionadas sin tener en cuenta la prioridad de la solicitud e incluyendo información encontrada después de la fecha de prioridad de la solicitud, es decir después del 7 de diciembre de 2000. Adicionalmente, argumenta que la SIC tomó como punto de partida la misma invención, es decir efectuó la búsqueda a posteriori y no realizó el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que habría tenido que confrontar una persona

medianamente versada en la técnica en un momento en que la presente invención no era conocida (folio 252).

Se reitera al solicitante que como la prioridad de la presente solicitud no fue aceptada, se tomó como fecha válida para el análisis de patentabilidad, la fecha de solicitud internacional, es decir el 06 de diciembre de 2001. Por lo tanto, todas las anterioridades citadas en los diferentes estudios de fondo, presentan una fecha de publicación anterior a esta. Adicionalmente, debido a la no aceptación de la prioridad reivindicada, resulta legítimo citar como anterioridad la misma invención por cuanto ésta (WO0074654 y DE19925710) ya era parte del estado de la técnica a la fecha de presentación internacional de la solicitud EP00126847.3.

6. Señala el solicitante que este Despacho trató de armar la materia objeto de la solicitud con documentos como (D1) WO0074654 y el artículo del Journal Pharmacol Exp. Ther del 2001, sin prestar atención al valor agregado que presta la solicitud al estado de la técnica (folio 253).

Se aclara al solicitante que la afectación de nivel inventivo que realizó este despacho no es el resultado de un análisis caprichoso, pues está basado en el objeto inicial de la invención de patente, el cual no debe cambiar tras las modificaciones realizadas por el solicitante, sino que por el contrario se debe mantener de principio a fin, como se reiteró en los dos estudios de fondo realizados por este despacho; y en esa medida determinar con contundencia y claridad su aporte inventivo o valor agregado al estado de la técnica. Así las cosas, al combinar las anterioridades D1 y el artículo científico, el experto en la materia no solo hubiera detectado el problema manifestado por el solicitante en el capítulo descriptivo, sino que hubiera podido solucionarlo con las herramientas que allí se proveen.

7. Expresa el solicitante que su solicitud si es inventiva, toda vez que resulta inesperado que el problema de la necesidad de preparaciones de ingredientes activos que sean capaces de retener una funcionalidad deseada y que puedan ser procesadas ulteriormente a un gran número de formas, especialmente para el caso de Roflumilast, pueda ser resuelto con una preparación como la reivindicada, la cual gracias a la naturaleza de la matriz donde se encuentra dispersado el activo, permite que las tabletas de Roflumilast presenten buen perfil de desintegración o que los polvos para reconstituyentes tengan una solubilidad adecuada en agua para ser ingeridos. Adicionalmente, el experto medio en la materia no hubiera pensado en solucionar el problema de la manera como se realiza en la presente invención, toda vez que las enseñanzas de la técnica anterior sugieren matrices que forzosamente deben llevar parafina sólida (D1) y la simple mención de dosificaciones orales de roflumilast (D2) para un segundo uso de esta sustancia (Folios 254 - 255).

Se aclara al solicitante que de acuerdo con el análisis de nivel inventivo, la solución al problema de la solicitud (folios 23 y 25) se había sugerido en D1, lo cual resta carácter inventivo a la solución propuesta. Se reitera que la matriz de D1 solucionaba el problema del daño parcial en la funcionalidad de todo tipo de

compuesto activo, tal como Roflumilast, que está divulgado en D2, en una forma farmacéutica oral de matriz.

8. Dice el solicitante que la persona con conocimientos medios en la materia no hubiera podido prever el resultado del suministro uniforme del ingrediente activo que presentan las preparaciones de la presente invención, toda vez que en D1 y D2, no sólo no se encuentran dentro del estado de la técnica anterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud, sino que fallan en sugerir que se pueda alcanzar un patrón semejante de disolución para algún compuesto lábil al ácido y mucho menos que se pudiera alcanzar una ventaja semejante para el Roflumilast (folio 256).

D1 y D2 son parte del Estado de la Técnica, porque sus fechas de publicación son 14 de Diciembre de 2000 y Abril de 2001, respectivamente. Además, como se explicó, para el Experto en la Materia era obvio incluir Roflumilast y su óxido N revelados en D2, dentro de la matriz de D1 (que evita el daño parcial de los compuestos activos) y así lograr la matriz objeto de esta solicitud. Los patrones de disolución de matrices de Roflumilast en comparación con otros, no son sorprendentes para el Experto en la Materia, porque D1 sugiere en la pág 3, renglón 16 (ver folio 155), que las matrices son apropiadas para compuestos lábiles al ácido, así que era de esperarse que la matriz de esta solicitud, que contiene los mismos excipientes de D1, tenga los patrones de disolución mencionados.

**Conclusión:**

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las Reivindicaciones 1 a 16 y 18 a 20, folios 229 a 231.

Bogotá, D. C.,

|                            |                                       |                                 |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| CONCEPTO<br>TÉCNICO<br>819 | JEFE DIVISIÓN<br>NUEVAS<br>CREACIONES | EXAMINADOR<br>TÉCNICO<br>202071 |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|