

0205



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

03-78286

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

03-78286

54

TITULO

"Metodo para preparar microparticulas que contienen metoprolol"

51

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/16 A61K 31/138

71

SOLICITANTE

AstraZeneca AB

DOMICILIO

Solentia AB, Suecia

74

APODERADO

Jose Antonio Lloreda

T P 10 784
Cód go 231

22

BOGOTA, D C,

8 Sep 2003

QF
SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 078286 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03078286 00000000 Folios: 63
Fecha (AÑO): 2003-09-08 16:05:01
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:



Patente de invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje,
SueciaNacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: DJURLE, Alf, HANSSON, Mikael y SÖDERBOM, Malin.

Dirección: AstraZeneca Tablet Production, S-151 85 Södertälje y AstraZeneca R & D
Mölnadal, S-431 83 Mölnadal.

Nacionalidad o Domicilio: SUECIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00401

Fecha: 06-03-2002

Publicación Internacional No. WO 02/072074 A1

Fecha: 19-09-2002

⑥

Título (54) "METODO PARA PREPARAR MICROPARTICULAS QUE CONTIENEN METOPROLOL "

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/10 ; A61K 31/138

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

SE

09-03-2001

0100824-2

⑨

Comprobante de Pago No. 03 - 57.905

Fecha: Agosto 19. 2003

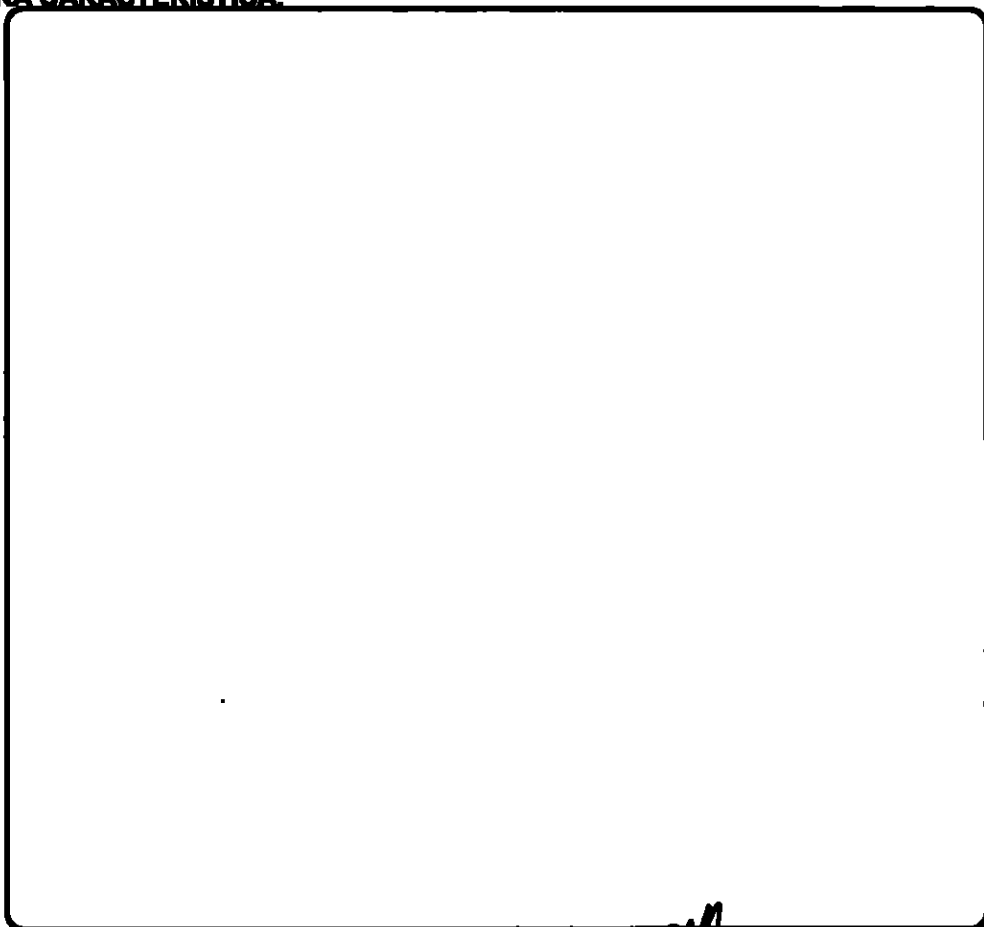
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0307AB06 00000000 Folios: 63
Fecha (MM): 2003-09-08 16:05:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 57,905
FECHA : AGOSTO 19 DE 2003

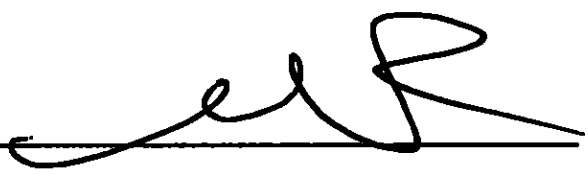
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17323313	19/08/2003	9,264,800.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.

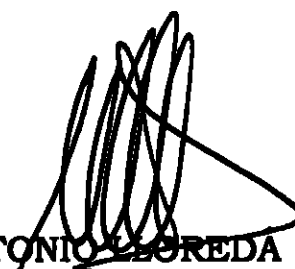
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

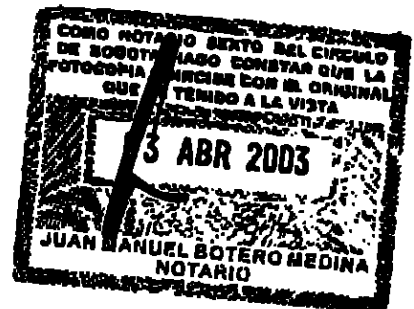
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo




MARIA SALAZAR DE AULEU
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINISTERIO 1260

CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde**, como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

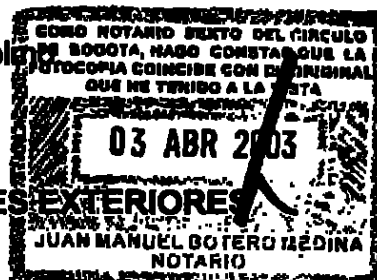
Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENECA AB, 2000-09-01.

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

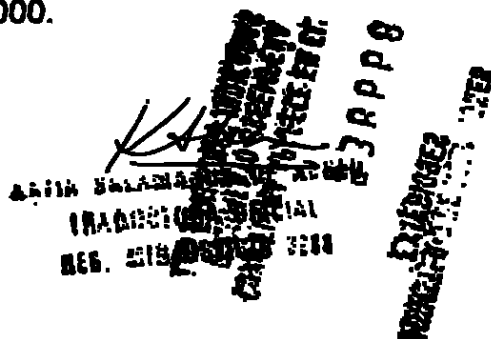


MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **Maria Smith Rueda**, bajo el número **339696**, el día 19 de septiembre del 2000.

Firmado: (Firma ilegible)

Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.



03 DE ABRIL 2003
NOTARIO

SEP 20 11 33 AM
NOTARIO

09 09 03
NOTARIO

COMO NOTARIO SAPIO EN CIRCULO
DE COLOMBIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIERNE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE ENTREGADO A LA VEZ
03 ABR 2003
JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmantes, AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 10. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perdir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned,

AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB, a corporation organized
and existing under the laws of Sweden,

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case, of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to desist, to collect, to appeal, and on all such matters to exercise further powers as may be required. We hereby declare from now on that said agents and/or the agents appointed may do for our benefit.

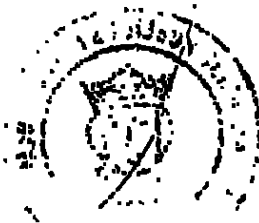
We also authorize JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu
Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América STATE OF SWEDEN
Estado de {ss
Condado de ESTOCOLMO

Hoy 30 de Ago. de 192000 Compareció
SONYA CHELEBIOGLU a quien me consta que

quien me consta que firmó el anterior documento
quien debidamente juramentado declaró que es
es Coordinadora de Formalidades

AB
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
de Estocolmo, Suecia, y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos y verdaderos, de lo cual

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that he executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that he executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America STATE OF SWEDEN
State of {ss
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug. 192000 personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator of the company named

existing as a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, and
domiciled at the City of SODERTALJE,
County of , State of SWEDEN,

and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company, to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto, by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of , under date of ,
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public



EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Aun-Mario Borge, Notario Público
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Quince dólares US\$ 15



EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonya Celebioglu

quien firma el documento que antecede ejerce para la
fecha el cargo de Coordinadora

de la Sociedad Astra Zeneca AB

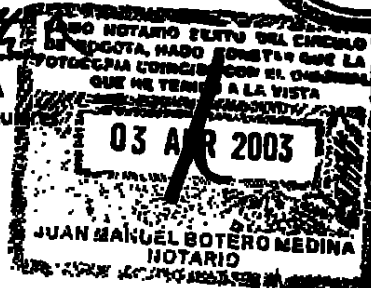
que existe de conformidad con las leyes de Suecia

según se acreditó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha.....2000-09-01..... No: 209

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Cien dólares US\$ 100



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 SEP 19 12:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

AL SECTOR DE RELACIONES
EXTERIORES
355536
DOCUMENTO DE SEÑEPA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

El suscrito Consol de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) que ha tenido a la vista documentos que prueban la existencia de una sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de

domiciliada en

Estados Unidos de América;

(2) que quien otorga el poder anexo está debidamente autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

CONSUL DE COLOMBIA

7/10 8/9/10
G. Webb P. B.
T. Webb A. B.
T. Webb P. B.

SECRETARÍA DE ECONOMÍA
DIRECCIÓN DE REGISTROS

18/04/2003

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: A61K 9/16, A61K 31/138, A61P 9/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: A6IK

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

WPI DATA, EPO INTERNAL, PAJ, CA DATA, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	EP 0220143 A1 (AKTIEBOLAGET HÄSSLE), Abiri 29, 1987 (29.04.87), Ver especialmente, los ejemplos —	1-24
Y	US 5883047 A (KARL-FRIEDRICH JÄGER ET AL), Marzo 16, 1999 (16.03.99), Ver especialmente columna 3, líneas 17-31 y los ejemplos —	1-24
A	EP 0987020 A1 (PHARMA PASS LLC), Marzo 22, 2000 (22.03.00) —	1-24
A	US 4946654 A (HANS UHLEMANN ET AL), Agosto 7, 1990 (07.08.90), Ver especialmente columna 3, líneas 33-47, columna 7, líneas 27-32 y los ejemplos —	1-24

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación y otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica.

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

11 de Junio de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional:

17-06-2002

Nombre y dirección de correo de ISA
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Ingrid Eklund/Els
Téléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/SE 02/00401
C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 9918935 A1 (MERCK PATENT GMBH), Abril 22, 1999 (22.04.99) ————	1-24
A	DE 19733094 A1 (MERCK PATENT GMBH), Febrero 4, 1999 (04.02.99) ————	1-24
A	US 5628800 A (RAINER SCHLICHT ET AL), Mayo 13, 1997 (13.05.97) ————	1-24

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/00401

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 23
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver próxima página
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE 02/00401

La reivindicación 23 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/ un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

45
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00401

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0220143 A1	29/04/87	SE 0220143 T3	
		AT 65391 T	15/08/91
		AU 588630 B	21/09/89
		AU 6317186 A	16/04/87
		CA 1293449 A	24/12/91
		CN 1023293 B	29/12/93
		CN 86106588 A	08/04/87
		CY 1616 A	10/07/92
		DD 259789 A	07/09/88
		DE 220143 T	26/01/89
		DE 3680450 D	00/00/00
		DK 165939 B,C	15/02/93
		DK 478186 A	12/04/87
		FI 88579 B, C	26/02/93
		FI 864108 A	12/04/87
		GB 2181348 A, B	23/04/87
		GB 8623048 D	00/00/00
		GR 3002571 T	25/01/93
		GR 89300059 T	22/06/89
		HK 101791 A	20/12/91
		HU 42324 A	28/07/87
		HU 197839 B	28/06/89
		IE 59053 B	15/12/93
		JP 2028067 C	19/03/96
		JP 7059506 B	28/06/95
		JP 62096420 A	02/05/87
		KR 9400100 B	05/01/94
		LT 1679 A	25/07/95
		LT 1680 A	25/07/95
		LT 3951 B	27/05/96
		LV 5751 A, B	20/12/96
		LV 10913 A, B	20/12/95
		LV 10914 A	20/12/95
		NO 172276 B, C	22/03/93
		NO 863997 A	13/04/87
		NZ 217696 A	29/05/89
		PH 22277 A	14/07/88
		PT 83509 A, B	01/11/86
		RU 2072840 C	10/02/97
		SE 455836 B, C	15/08/88
		SE 8504721 A	12/04/87
		SG 95291 G	17/01/92
		SU 1760969 A	07/09/92
		US 4957745 A	18/09/90
		ZA 8609860 A	27/05/87
US 5883047 A	16/03/99	DE 19613395 A	09/10/97
		DE 59705609 D	00/00/00
		EP 0799569 A, B	08/10/97
		JP 10029931 A	03/02/98

46
13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00401

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	0987020	A1	22/03/00	BG	103595	A	31/07/00
				DE	974343	T	02/11/00
				EP	0974343	A	26/01/00
				HR	990230	A	30/04/00
				HU	9902351	A	28/12/00
				NO	993588	A	24/01/00
				PL	334592	A	31/01/00
				SK	96599	A	14/02/00
US	4946654	A	07/08/90	AT	37804	T	15/10/88
				AU	571959	B	28/04/88
				AU	4096185	A	10/10/85
				BR	8501554	A	03/12/85
				CA	1257534	A	18/07/89
				DD	236461	A	11/06/86
				DE	3413200	A	17/10/85
				DE	3565475	D	00/00/00
				DK	154185	A	08/10/85
				DK	159478	B, C	22/10/90
				EP	0163836	A, B	11/12/85
				ES	541983	A	16/12/85
				ES	8603285	A	16/04/86
				IL	74820	A	30/12/88
				JP	8017933	B	28/02/96
				JP	60227825	A	13/11/85
				KR	9202748	B	02/04/92
				ZA	8502562	A	27/11/85
				DE	3507376	A	04/09/86
				HU	48479	A	28/06/89
				HU	204207	B	30/12/91
WO	9918935	A1	22/04/99	AU	739767	B	18/10/01
				AU	9542198	A	03/05/99
				CA	2306508	A	22/04/99
				CN	1275908	T	06/12/00
				DE	19845339	A	22/04/99
				EP	1023049	A	02/08/00
				JP	2001519378	T	23/10/01
DE	19733094	A1	04/02/99	CN	1265584	T	06/09/00
				EP	1007007	A	14/06/00
				JP	2001511442	T	14/08/01
				WO	9906029	A	11/02/99

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00401

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5628800 A	13/05/97	AT 88917 T	15/05/93
		AU 622781 B	16/04/92
		AU 5201290 A	27/09/90
		CA 2012660 A	22/09/90
		CZ 9104087 A	19/01/94
		DE 3909455 A	27/09/90
		DE 59001333 D	00/00/00
		DK 388867 T	02/08/93
		EP 0388867 A, B	26/09/90
		SE 0388867 T3	
		ES 2042107 T	01/12/93
		JP 2280825 A	16/11/90
		JP 3032545 B	17/04/00
		KR 145179 B	15/07/98
		SK 408791 A	09/03/94
		ZA 9002213 A	28/11/90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 9/16, A61K 31/138, A61P 9/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI DATA, EPO INTERNAL, PAJ, CA DATA, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0220143 A1 (AKTIEBOLAGET HÄSSLE), 29 April 1987 (29.04.87), See especially, the examples --	1-24
Y	US 5883047 A (KARL-FRIEDRICH JÄGER ET AL), 16 March 1999 (16.03.99), See especially column 3, lines 17-31 and the examples --	1-24
A	EP 0987020 A1 (PHARMA PASS LLC), 22 March 2000 (22.03.00) --	1-24
A	US 4946654 A (HANS UHLEMANN ET AL), 7 August 1990 (07.08.90), See especially column 3, lines 33-47, column 7, lines 27-32 and the examples --	1-24
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent not published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 June 2002		17-06-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Ingrid Eklund/Els Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00401

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9918935 A1 (MERCK PATENT GMBH), 22 April 1999 (22.04.99) —	1-24
A	DE 19733094 A1 (MERCK PATENT GMBH), 4 February 1999 (04.02.99) —	1-24
A	US 5628800 A (RAINER SCHLICHT ET AL), 13 May 1997 (13.05.97) —	1-24

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00401

Box I

Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.

☒ Claims Nos.: 23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next page

2.

☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.

☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II

Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.

☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.

☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.

☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.

☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00401

Claim 23 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00401

Patent document cited in search report				Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP	0220143	A1	29/04/87	SE	0220143	T3	
				AT	65391	T	15/08/91
				AU	588630	B	21/09/89
				AU	6317186	A	16/04/87
				CA	1293449	A	24/12/91
				CN	1023293	B	29/12/93
				CN	86106588	A	08/04/87
				CY	1616	A	10/07/92
				DD	259789	A	07/09/88
				DE	220143	T	26/01/89
				DE	3680450	D	00/00/00
				DK	165939	B,C	15/02/93
				DK	478186	A	12/04/87
				FI	88579	B,C	26/02/93
				FI	864108	A	12/04/87
				GB	2181348	A,B	23/04/87
				GB	8623048	D	00/00/00
				GR	3002571	T	25/01/93
				GR	89300059	T	22/06/89
				HK	101791	A	20/12/91
				HU	42324	A	28/07/87
				HU	197839	B	28/06/89
				IE	59053	B	15/12/93
				JP	2028067	C	19/03/96
				JP	7059506	B	28/06/95
				JP	62096420	A	02/05/87
				KR	9400100	B	05/01/94
				LT	1679	A	25/07/95
				LT	1680	A	25/07/95
				LT	3951	B	27/05/96
				LV	5751	A,B	20/12/96
				LV	10913	A,B	20/12/95
				LV	10914	A	20/12/95
				NO	172276	B,C	22/03/93
				NO	863997	A	13/04/87
				NZ	217696	A	29/05/89
				PH	22277	A	14/07/88
				PT	83509	A,B	01/11/86
				RU	2072840	C	10/02/97
				SE	455836	B,C	15/08/88
				SE	8504721	A	12/04/87
				SG	95291	G	17/01/92
				SU	1760969	A	07/09/92
				US	4957745	A	18/09/90
				ZA	8609860	A	27/05/87
US	5883047	A	16/03/99	DE	19613395	A	09/10/97
				DE	59705609	D	00/00/00
				EP	0799569	A,B	08/10/97
				JP	10029931	A	03/02/98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00401

Patent document cited in search report				Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP	0987020	A1	22/03/00	BG	103595	A	31/07/00
				DE	974343	T	02/11/00
				EP	0974343	A	26/01/00
				HR	990230	A	30/04/00
				HU	9902351	A	28/12/00
				NO	993588	A	24/01/00
				PL	334592	A	31/01/00
				SK	96599	A	14/02/00
US	4946654	A	07/08/90	AT	37804	T	15/10/88
				AU	571959	B	28/04/88
				AU	4096185	A	10/10/85
				BR	8501554	A	03/12/85
				CA	1257534	A	18/07/89
				DD	236461	A	11/06/86
				DE	3413200	A	17/10/85
				DE	3565475	D	00/00/00
				DK	154185	A	08/10/85
				DK	159478	B,C	22/10/90
				EP	0163836	A,B	11/12/85
				ES	541983	A	16/12/85
				ES	8603285	A	16/04/86
				IL	74820	A	30/12/88
				JP	8017933	B	28/02/96
				JP	60227825	A	13/11/85
				KR	9202748	B	02/04/92
				ZA	8502562	A	27/11/85
				DE	3507376	A	04/09/86
				HU	48479	A	28/06/89
				HU	204207	B	30/12/91
WO	9918935	A1	22/04/99	AU	739767	B	18/10/01
				AU	9542198	A	03/05/99
				CA	2306508	A	22/04/99
				CN	1275908	T	06/12/00
				DE	19845339	A	22/04/99
				EP	1023049	A	02/08/00
				JP	2001519378	T	23/10/01
DE	19733094	A1	04/02/99	CN	1265584	T	06/09/00
				EP	1007007	A	14/06/00
				JP	2001511442	T	14/08/01
				WO	9906029	A	11/02/99

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00401

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US	5628800	A	13/05/97	AT	88917 T	15/05/93
				AU	622781 B	16/04/92
				AU	5201290 A	27/09/90
				CA	2012660 A	22/09/90
				CZ	9104087 A	19/01/94
				DE	3909455 A	27/09/90
				DE	59001333 D	00/00/00
				DK	388867 T	02/08/93
				EP	0388867 A,B	26/09/90
				SE	0388867 T3	
				ES	2042107 T	01/12/93
				JP	2280825 A	16/11/90
				JP	3032545 B	17/04/00
				KR	145179 B	15/07/98
				SK	408791 A	09/03/94
				ZA	9002213 A	28/11/90

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Septiembre 19 de 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/072074 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 9/16,
31/138, A61P 9/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/00401

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 6 de 2002 (06.03.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0100824-2 Marzo 9 de 2001 (09.03.2001) SE

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): DJURLE, Alf [SE/SE]; AstraZeneca Tablet Production, S-151 85 Södertälje (SE). HANSSON, Mikael [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SÖDERBOM, Malla [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agentes: ASTRAZENECA AB et al.; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,

MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gules sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "METODO PARA PREPARAR MICROPARTICULAS QUE CONTIENEN METOPROLOL"

(57) Resumen: Un método para la preparación de micropartículas homogéneas que contienen metoprolol por un proceso de lecho fluidizado. Las micropartículas tienen una distribución de tamaño de menos de 250 µm y contienen al menos 80% en peso de metoprolol.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
 International Bureau



(43) International Publication Date
 19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
 WO 02/072074 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16,
 31/138, A61P 9/00

MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
 SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
 VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00401

(22) International Filing Date: 6 March 2002 (06.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
 KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
 Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
 European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
 GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
 NE, SN, TD, TG).

(30) Priority Data:
 0100824-2 9 March 2001 (09.03.2001) SE

Declarations under Rule 4.17:
 as to applicant's entitlement to apply for and be granted
 a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AF,
 AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
 CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
 FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
 KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
 MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
 SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
 UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
 MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
 MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
 CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
 of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
 TRAZENECA AB [SE/SI]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and
 (75) Inventors/Applicants (for US only): DJURLE, Alf
 [SE/SE]; AstraZeneca Tablet Production, S-151 85
 Södertälje (SE). HANSSON, Mikael [SE/SE]; As-
 traZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
 SÖDERBOM, Malin [SE/SE]; AstraZeneca R & D
 Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agents: ASTRAZENECA AB et al.; Global Intellectual
 Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
 AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
 CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
 GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
 LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

Published:
 with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
 ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
 ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/072074 A1

(54) Title: METHOD TO PREPARE MICROPARTICLES METOPROLOL THAT CONTAIN

(57) Abstract: A method for the preparation of homogenous microparticles containing metoprolol by a fluidized bed process. The microparticles have a size distribution of less than 250 µm and contain at least 80% by weight of metoprolol.

27
24

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100325-1WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00401	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/03/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09/03/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K9/16		
Solicitante ASTRAZENECA AB et al.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 18/09/2002	Fecha de terminación de este reporte 20.06.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 -4465	Funcionario autorizado Young, A Teléfono No. +49 89 2399 7811

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/SE02/00401

I. Bases del Reporte

Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-17 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-24 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

39
26

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/SE02/00401

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 23.

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-15
	No:	Reivindicaciones	16-24
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-24
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-22, 24

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/SE02/00401

No: Reivindicaciones

- 2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

Re Item III:

1. La reivindicación 23 se refiere a materia objeto que es considerada por esta Autoridad, cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no será formulada una opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re Item V:

2. Los siguientes documentos mencionados en el Reporte de Búsqueda Internacional son referidos en esta comunicación:

D1: EP-A1-0220143

D2: US-A-4946654

3. La solicitud se refiere a un método para preparar una micropartícula de metoprolol, el método comprende:

proporcionar un medio líquido de la granulación que abarca un contenido sólido de metoprolol, rociando el medio líquido de la granulación en un lecho fluidizado, y seleccionando una micropartícula que tiene una distribución de tamaño de menos de 250 μm , así se obtiene, una micropartícula seca y homogénea que tiene al menos 80% en peso de metoprolol. Adicionalmente, a una micropartícula preparada de acuerdo con el método anterior y una micropartícula homogénea que comprende al menos 80% de metoprolol, una composición farmacéutica así como un método y el uso de dicha micropartícula son revelados.

4. La materia objeto de las reivindicaciones 16-24 no es novedosa sobre lo revelado en D1 de acuerdo con la interpretación del Artículo 33(2) del PCT.

El documento D1 (ver reivindicaciones y ejemplos) se refiere a una preparación de liberación controlada que contiene una sal de metoprolol caracterizada en que la preparación contiene un número de granos que comprenden una sal de metoprolol como el principal componente soluble, de preferencia al menos 95%, y que dichos granos están cubiertos con una membrana polimérica. Los granos están en el rango de 0.25-2 mm. También se describen una composición farmacéutica y el uso de la preparación para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares.

5. La materia objeto de las reivindicaciones 1-15 parece ser novedosa sobre las referencias citadas del estado de la técnica, según el Artículo 33(2) del PCT.

La micropartícula en la reivindicación 15 difiere de la revelada en D1 en que esta tiene una distribución de tamaño menor de 250 µm.

El método de acuerdo a la reivindicación 1 es específico para preparar una micropartícula de metoprolol mientras que D2 (ver resumen y columna 3, líneas 1-48) revela un proceso para la preparación de gránulos que tienen una estrecha distribución del tamaño de grano para una amplia variedad de agentes activos. El método de la reivindicación 1 difiere de D1 en la distribución de tamaño seleccionada.

6. La materia objeto de las reivindicaciones 1-15 no involucra un nivel inventivo según los requisitos del Artículo 33(3) del PCT.

Los granos producidos en el ejemplo 1 de D1 en un granulador de lecho fluidizado difieren del método de la reivindicación 1 solamente en la distribución de tamaño seleccionada.

Sin embargo, parece netamente convencional para una persona versada en la técnica seleccionar la distribución de tamaño deseada. Además, D2 (columna 15, líneas 11-20) enseña la preparación de gránulos que tienen un tamaño de partícula de 0.1-3 mm preferiblemente 0.2-2 mm, en donde la distribución del tamaño de grano es muy estrecha.

PATENT COOPERATION TREATY

33
30
A005From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: AstraZeneca AB GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY S-151 85 Södertälje SUEDE	CODE	DATE	NTD
	AMKOM 26 JUN 2003		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
	DATA ENTERED		
	FINAL CHECK	Date of mailing (day/month/year) 20.06.2003	
Applicant's or agent's file reference 100325-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/SE02/00401	International filing date (day/month/year) 06/03/2002	Priority date (day/month/year) 08/03/2001	
Applicant ASTRAZENCA AB et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized officer Morancho Alcalne, N Tel. +49 89 2369-7482
--	--



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100325-1 WO		FOR FURTHER ACTION		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/418)	
International application No. PCT/SE02/00401		International filing date (day/month/year) 06/03/2002		CODE DATE NTD	Priority date (day/month/year) 09/03/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/16				ARKCM 26 JUN 2003 GIPS	
Applicant ASTRAZENCA AB et al.		DATA ENTERED			
		FINISH			
1. This International preliminary examination report has been prepared by the International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.					
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application					
Date of submission of the demand 16/09/2002			Date of completion of this report 20.06.2003		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465			Authorized officer Young, A Telephone No. +49 89 2399 7811 		

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/SE02/00401

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*
Description, pages:

1-17 as originally filed

Claims, No.:

1-24 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/SE02/00401

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 23.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. with respect to IA relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	16-24
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-24
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-22,24

37
34

**INTERNATI NAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/SE02/00401

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/SE02/00401

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Re Item III:

1. Claim 23 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V:

2. The following documents mentioned in the International Search Report are referred to in this communication:
D1: EP-A1-0220143
D2: US-A-4946654
3. The application refers to a method of preparing a microparticle of metoprolol the method comprising:
providing a granulation liquid medium comprising a solid content of metoprolol, spraying the granulation liquid medium into a fluidized bed, and selecting out a microparticle that has a size distribution of less than 250 μm , thereby obtaining a dry, homogenous microparticle having at least 80% by weight of metoprolol. Further, a microparticle prepared according to the above method and a homogenous microparticle comprising at least 80% metoprolol, a pharmaceutical composition as well as a method and the use of the said microparticle are disclosed.
4. The subject-matter of claims 16-24 is not novel over the disclosure of D1 within the meaning of Article 33 (2) PCT.
Document D1 (see claims and examples) refers to a controlled release preparation containing a salt of metoprolol characterized in that the preparation contains a number of beads comprising a salt of metoprolol as the main soluble component, preferably at least 95%, and that said beads are coated with a polymeric membrane. The beads are in the range of 0.25-2 mm. Also a pharmaceutical composition and the use of the preparation for the treatment of cardiovascular disorders are described.
5. The subject-matter of claims 1-15 appears to be novel over the cited prior art, under Article 33 (2) PCT.

The microparticle according to claim 15 differs from the disclosure of D1 in that it has a size distribution of less than 250 μm .

The method according to claim 1 is specific for preparing a microparticle of metoprolol whereas D2 (see abstract and column 3, lines 1-48) discloses a process for the preparation of granules having a narrow grain size distribution for a broad variety of active agents. The method of claim 1 differs from D1 in the selected size distribution.

6. The subject-matter of claims 1-15 does not involve an inventive step as required by Article 33 (3) PCT.

The beads produced in example 1 of D1 in a fluidized bed granulator differ from the method of claim 1 solely in the selected size distribution.

However, it appears purely conventional for a skilled in the art to select the desired size distribution. Moreover, D2 (column 15, lines 11-20) teaches the preparation of granules having a particle size of 0.1-3 mm preferably 0.2-2 mm, wherein the grain size distribution is very narrow.

Método para Preparar Micropartículas que Contienen Metoprolol

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

Un método para la preparación de micropartículas homogéneas que contienen metoprolol por un proceso de lecho fluidizado. Las micropartículas tienen una distribución de tamaño de menos de 250 μm y contienen al menos 80% en peso de metoprolol.

Método para Preparar Micropartículas que Contienen Metoprolol

Campo de la Invención

La presente invención proporciona micropartículas que contienen metoprolol y un método de obtención de tales micropartículas usando una técnica de granulación en lecho fluidizado.

Antecedentes de la Invención

La estrategia del trabajo de formulación farmacéutica de una droga dada depende de diferentes factores. Básicamente, estos factores surgen de 1) las necesidades terapéuticas; 2) las propiedades físicas y químicas de la droga; y 3) la influencia del ambiente biológico en donde la formulación deberá liberar su contenido. Por lo tanto, tanto las consideraciones técnicas como biofarmacéuticas contribuirán a una exitosa terapia.

De especial importancia para la presente invención es la formulación de micropartículas que contienen metoprolol. Tal formulación contiene una multitud de unidades discretas de administración que pueden recubrirse con una película semipermeable u otra de carácter polimérico como por ejemplo un revestimiento de liberación controlada. Varias ventajas pueden obtenerse con este tipo de formulación frente a las tabletas convencionales. El pequeño tamaño de las micropartículas asegura un vaciado rápido y predecible desde el estómago y niveles plasmáticos controlables de la droga absorbida. Desde el punto de vista tecnológico, los materiales en micropartículas son más apropiados para el revestimiento y manipulación debido a que un error técnico durante el proceso es fatal para las formulaciones de dosificación a dosis únicas pero no así para las formulaciones de dosificación múltiple que comprendan micropellets. Por otra parte, las formulaciones basadas en micropartículas son más versátiles para uso en potencias de dosificación diferentes.

Un método ideal para la preparación de micropartículas que contienen 80-100% de metoprolol deberá ser sencillo, reproducible y rápido. Se encuentran a disposición varias técnicas diferentes para la preparación de las micropartículas ($< 1 \mu\text{m}$), v.g., granulación en lecho fluidizado, secado por aspersión, esferonización por extrusión, aspersión-enfriado, evaporación / extracción del solvente de emulsión y revestimiento de esferas no uniformes, entre otros. Una reseña de Conti et al. STP Pharma. Sci. 7, 331 (1997) hace una discusión de los aspectos técnicos de la coacervación, el secado por aspersión, la extracción del solvente de emulsión, y la evaporación del solvente de la emulsión.

Sin embargo, las técnicas existentes presentan uno o más inconvenientes. En los casos de la esferonización por extrusión y el revestimiento de partículas no uniformes, se tienen dificultades para lograr micropartículas aceptables en el rango de 50 - 400 μm que contengan un alto contenido de droga. Los pellets elaborados por estos métodos contiene cantidades significativas de excipientes inertes.

En la técnica de evaporación del solvente de emulsión, tiene que prepararse una emulsión la cual restringe el uso de la droga. Otro inconveniente es la toxicidad del solvente usado, usualmente cloruro de metileno, el cual puede quedar en las micropartículas después del secado.

A pesar de la existencia de muchas técnicas diferentes, no hay ninguna técnica revelada que produzca tanto (i) micropartículas pequeñas de menos de 250 μm que contengan metoprolol y (ii) micropartículas de un tamaño más uniforme. Las pequeñas partículas de tamaño uniforme alivian la variabilidad en cuanto a la segregación y la dosificación durante el posterior procesamiento en cápsulas o tabletas. Adicionalmente, las técnicas existentes no incorporan varios aspectos deseables tales como la posibilidad de producir micropartículas esféricas de un rango de tamaño pequeño que sean homogéneas, la posibilidad de portar un alto contenido de metoprolol y suficiente resistencia mecánica (v.g., para soportar los procesos de revestimiento) en una única técnica.

Son numerosos los procesos conocidos para la preparación de materiales granulares usando aparatos de lecho fluidizado. Una reseña de tales procesos pueden encontrarse en, v.g., Aulton (Eds) "Pharmaceutics, The science of dosage form design" Churchill Livingstone, 1988, Básicamente, la fluidización es la operación mediante la cual los sólidos son transformados en un estado parecido a un fluido a través de la suspensión en un gas. Tal sistema es con frecuencia denominado lecho fluidizado. Los lechos fluidizados suelen usarse para la granulación o revestimiento de un producto. La granulación es típicamente realizada por aspersión de gotas de un líquido sobre las partículas, las cuales se mantienen en un estado fluidizado. El líquido asperjado humedece la superficie de las partículas del sólido y luego se solidifica por secado, o por enfriamiento. En esta forma, las partículas crecen de tamaño. El revestimiento es usualmente ejecutado por aspersión de una solución de agentes de revestimiento sobre las partículas.

Un proceso para la preparación de granulados que usa un proceso de lecho fluidizado es el que se presenta en la Patente de los Estados Unidos No. 4,946,654, En dicha patente, sin embargo, no existe ninguna revelación con respecto a cómo preparar micropartículas homogéneas con por lo menos 80% en peso de metoprolol. La WO 99\59544 describe un método de producción de granulados usando un proceso de lecho fluidizado. El granulado se preparó usando un núcleo de azúcar y luego el revestimiento del núcleo de azúcar con el agente de interés y un revestimiento entérico. El diámetro promedio de partícula de los granulados se sitúa entre 300-400 μm . Dicha solicitud de patente tampoco revela cómo preparar micropartículas homogéneas que contengan por lo menos 80% en peso de metoprolol.

La Patente de los Estados Unidos No. 4,927,640 revela una preparación de liberación controlada la cual incluye partículas insolubles pequeñas (núcleos) las cuales van recubiertas con un compuesto farmacéuticamente activo. Los núcleos tienen un tamaño de 0,1 - 2 mm y se están fabricados de material inerte insoluble tal como dióxido de silicio, vidrio o plástico.

La Patente de los Estados Unidos No. 4,957,745 revela una preparación de liberación controlada la cual incluye pequeñas partículas compactas de metoprolol revestidas con una membrana polimérica que comprende derivados de celulosa sin grupos protolizables. Las pequeñas partículas que contienen metoprolol tienen un tamaño de 0,25 - 2 mm.

Objeto de la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de un material en micropartículas homogéneas de metoprolol, o de una sal de éste, o uno de sus enantiómeros individuales, o una sal de éstos, el cual contenga una distribución de tamaño partícula menor de 250 μm . Otro objeto es proporcionar un método para la preparación de micropartículas con altas cantidades de metoprolol en un proceso con alto rendimiento, v.g., proporcionar micropartículas homogéneas con por lo menos 80 % en peso de metoprolol, v.g., 85-100 % en peso, 90-100 % en peso, ó 95-100 % en peso. También, la presente invención proporciona un método para preparar un material en micropartículas homogéneas con metoprolol incorporado que tenga baja friabilidad y suficiente resistencia mecánica, de forma tal las micropartículas puedan soportar los procesos de revestimiento y compresión.

Tal como se usa en el presente documento, el término "metoprolol" se refiere a al metoprolol, o una sal de éste, o uno de sus enantiómeros individuales, o una sal de éstos, o una mezcla de enantiómeros o sales de enantiómeros.

Revelación de la Invención

Se ha encontrado que pueden obtenerse micropartículas esféricas homogéneas, de flujo libre, que contengan por lo menos 80 % en peso de metoprolol y que exhiban baja friabilidad, mediante la aspersión de una suspensión/solución/emulsión que contiene metoprolol dentro de un lecho fluidizado con lo cual se forman micropartículas que tienen un apropiado tamaño, v.g., partículas con una distribución de tamaño menor de 250

μm , v.g., una distribución de tamaño entre 50-200 μm , y la posterior selección de tales micropartículas de dicho lecho fluidizado. Las micropartículas producidas por el método descrito en el presente documento presentan casi una forma esférica, una superficie lisa y un espectro de granos estrecho. Estas características aseguran que las micropartículas puedan revestirse fácilmente.

Más específicamente, el método de la presente invención incluye la aspersión en gotas sobre un medio líquido de granulación que contiene metoprolol dentro de un lecho fluidizado. El medio líquido puede contener una sal de metoprolol, v.g., succinato de metoprolol o fumarato de metoprolol, disuelto en un medio líquido, v.g., agua. Opcionalmente, puede agregarse un polímero y/o agente dispersante. El contenido en sólidos del medio líquido puede estar en el rango entre 15 - 60 % en peso. El contenido de metoprolol es por lo menos 80 % en peso respecto del peso de las micropartículas secadas. Preferiblemente, el peso de las micropartículas comprende 80-100% de metoprolol. Por ejemplo, las micropartículas pueden contener 85-100 % en peso, 90-100 % en peso, o 95-100 % en peso de metoprolol. Si se agrega un polímero, el polímero puede ser uno soluble en agua o uno insoluble en agua. Preferiblemente, el polímero es un polímero soluble en agua. El polímero y/o el agente dispersante usado en la presente invención, puede actuar como un agente aglutinante y plastificante, y puede tratarse de cualquier polímero o agente dispersante conocido en este campo de la industria, v.g., un derivado de la celulosa, v.g., hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), un polisacárido, un polímero natural, un polímero sintético, un tensioactivo y mezclas de éstos. El líquido en el cual el polímero es soluble puede ser agua, alcohol butílico terciario, ciclohexano, cloruro de metileno, metanol, etanol y mezclas de éstos.

De manera sorprendente, se encontró que pueden producirse micropartículas con una distribución de tamaño muy pequeño, menor a 250 μm , y que tales micropartículas pueden soportar los procesos de revestimiento y compresión. En una práctica de la presente invención, las

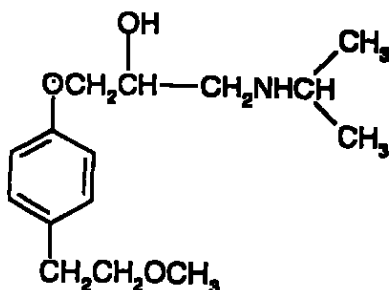
partículas seleccionadas tienen una distribución de tamaño entre 50 y 100 μm , 100 y 150 μm , 100 y 200 μm , ó entre 150 μm y 240 μm . Las partículas producidas por el método descrito en el presente documento, pueden revestirse con una o más película poliméricas, v.g., una capa polimérica que permite la liberación controlada de metoprolol.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tiene el mismo significado que comúnmente entiende una persona medianamente experta en el campo de la industria al cual esta invención pertenece. En caso de conflicto, la presente invención, incluye ciertas definiciones para controlarlo. Todas las publicaciones, patentes, y demás referencias mencionadas en el presente documento se incluyen el presente documento a manera de sola referencia.

Metoprolol

El metoprolol es un agente bloqueador selectivo de los receptores beta (véase Patente de los Estados Unidos No: 3,998,790).

El metoprolol tiene la siguiente estructura:



La presente invención se refiere a micropartículas de metoprolol ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, a una composición farmacéutica que contiene micropartículas de metoprolol, métodos de preparación de tales micropartículas y composiciones de metoprolol, y métodos de uso de tales micropartículas para el tratamiento desórdenes cardiovasculares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "metoprolol" se refiere al metoprolol, o una sal de éste, o uno de sus enantiómeros individuales, o una sal de éstos, o a una mezcla de enantiómeros o sales de enantiómero, v.g., puede usarse el isómero *s*. Entre las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas para el metoprolol se incluyen las sales tartrato, succinato, fumarato o benzoato y especialmente la sal succinato. Puede también usarse el enantiómero *s* del metoprolol ó una sal de éste, particularmente la sal benzoato ó la sal sorbato.

Polímeros y/o agentes dispersantes

El polímero y agente dispersante pueden tratarse de, peso sin limitación a, los excipientes listados a continuación:

- *derivados de la celulosa*, tales como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, butirato acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, metilcelulosa, etc.

- *otros polisacáridos*, tales como alginato; goma xantano; carragaen; escleroglucanos; pululán; dextrano; ácido hialurónico; chitina; chitosan; almidón; etc

- *otros polímeros naturales*, como proteínas (v.g., albúmina, gelatina, etc); caucho natural; goma arábica; etc.

- *polímeros sintéticos*, tales como acrilatos (v.g., polimetacrilato, poli(hidroxietilmetacrilato), poli(metilmetacrilato), poli(hidroxietilmetacrilato - co metilmetacrilato), Carbopol® 934, etc); poliamidas (v.g., poliacrilamida, poli(metilenbisacrilamida), etc.); polianhídridos (v.g., poli(bis-carboxifenoxi)metano, etc); copolímeros de bloque PEO-PO (v.g., poloxámeros, etc); polivinilcloruro; polivinilpirrolidona; polivinil acetato; polivinil alcohol; polietileno, polietilenglicoles y co-polímeros de éstos; polietilenóxidos y co-polímeros de éstos; polipropileno y co-polímeros de éstos; poliestireno; poliésteres (v.g., poli(ácido láctico),

poli(ácido glicólico), poli(caprolactona), etc, y co-polímeros de éstos, y poli(orto ésteres), y co-polímeros de éstos); policarbonato; celofano; siliconas (v.g., poli(dimetilsiloxano), etc); poliuretanos; cauchos sintéticos (v.g., caucho de estirenbutadieno, de isopropeno, etc); etc

- *tensioactivos*, v.g., aniónicos, tales como alcoholes grasos sulfatados (v.g., dodecil sulfato de sodio), alcoholes polioxietilados sulfatados o aceites sulfatados, etc; catiónicos, como uno del grupo de tensioactivos catiónicos de amonio cuaternario y piridinio, etc; no iónicos, como por ejemplo uno seleccionado del grupo de los polisorbatos (v.g., Tween), ésteres del sorbitán (v.g., Span), alcoholes grasos lineales polioxietilados (v.g., Brij), aceite cástor polioxietilado (v.g., Cremophor), ácidos esteáricos polioxietilados (v.g., Myrj), etc; etc.

- *otras sustancias*, como shellacs; ceras (v.g., cera carnauba, cera de abejas, glicoceras, cera de cástor, etc); nylon; estearatos (v.g., palmitoestearato de glicerol, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, alcohol estearílico, etc); lípidos (v.g., glicéridos, fosfolípidos, etc); parafina; lignosulfonatos; mono- o disácaridos (v.g. lactosa, etc.); alcoholes de azúcar (v.g. manitol etc.); etc.

También, son posibles las combinaciones de tales excipientes.

Los excipientes mencionados pueden hacerse más dúctiles si se introduce un plastificante. El agente plastificante podrá ser, pero sin limitarse a, uno de los siguientes:

- glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, trietil citrato, dietil ftalato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, sorbitol, triacetina, etc.

Son posibles también las combinaciones de tales plastificantes.

Baja friabilidad de las micropartículas que contienen metoprolol

En términos generales, se utiliza las siguientes condiciones para obtener

micropartículas con baja friabilidad en concordancia con el método de presente invención.

Para obtener la baja friabilidad de las micropartículas deberá ser alto el contenido de sólidos de la suspensión/solución/emulsión, preferiblemente en el rango entre 10-60 % en peso, mejor aún entre 20 - 60 % en peso. Expresado en otros términos, las micropartículas de baja friabilidad, las cuales pueden por ejemplo soportar el revestimiento con una película polimérica, se obtienen cuando la suspensión/solución/emulsión tenga un contenido en volumen de sólidos igual, ó mayor al 15 % en volumen, preferiblemente hasta 60 % en volumen. Puede obtenerse un material en micropartículas que tenga un alto contenido total de metoprolol, por ejemplo, tanto como 80 % en peso, v.g., 85 % en peso, 90 % en peso, o 100 % en peso (con base en el contenido en sólidos). La mediana del tamaño de poro de las micropartículas obtenidas es preferiblemente menor de 1,0 μm . El contenido en sólidos y el contenido en volumen de sólidos se expresan en % en peso y % en volumen, respectivamente, de material seco presente en la suspensión/solución/emulsión (seco/(seco + líquido)), en donde el material seco es metoprolol (y opcionalmente también un polímero y/o agente dispersante).

El contenido de metoprolol calculado con base en el peso de las micropartículas secas varía entre 80 y 100 % en peso, v.g., 85-99 % en peso, 90-99 % en peso, ó 95 -99 % en peso.

El contenido en sólidos del medio líquido se define como el residuo que queda después del secado a 110°C durante 2 horas, dividido por la cantidad total antes del secado. El contenido en sólidos puede expresarse ya sea como porcentaje en peso o preferiblemente como porcentaje en volumen.

Las micropartículas acordes con la presente invención comprenden metoprolol, con opcionalmente uno (o más) sustancias activas o no activas adicionales, las cuales van dispersas dentro de las microesferas.

Métodos de preparación de las micropartículas

Las micropartículas esféricas homogéneas, de flujo libre descritas en el presente documento pueden obtenerse usando cualquier proceso de granulación en lecho fluidizado conocido, v.g., como el que se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,946,654. Un método preferido para la formación de micropartículas homogéneas incluye el uso de un proceso de granulación en lecho fluidizado continuo que tenga un sistema incorporado de selección de micropartícula que seleccione aquellas micropartículas con una distribución de tamaño deseada, v.g., micropartículas con una distribución de tamaño de partícula menor a 250 μm . En tal proceso de granulación en lecho fluidizado continuo, existe un equilibrio externo entre el suministro del líquido de granulación y la descarga de micropartículas y equilibrio interno entre los procesos de granulación y nucleación. Ambos estados de equilibrio están directamente relacionados entre sí. En cuanto al suministro de líquido de granulación, la aspersión óptima del líquido de granulación crea la condición para que tenga lugar la granulación y nucleación; en cuanto a la selección de micropartículas, la deliberada selección continua asegura que únicamente micropartículas del tamaño de grano deseado sean removidas del proceso.

Los siguientes pasos generales del procedimiento se ejemplificarán más adelante en la sección experimental.

a) Preparación de un medio líquido de granulación con un alto contenido en sólidos, para atomizar. El medio es una suspensión, una solución o una emulsión de metoprolol. Preferiblemente, el medio es una solución supersaturada de metoprolol. Opcionalmente, puede agregarse un polímero y/o agente dispersante. El polímero puede actuar a manera de un agente aglutinante entre las partículas finas de la sustancia activa y las micropartículas y puede ya sea ser un polímero agua soluble en agua o uno insoluble en agua.

b) Aspersión de la suspensión/solución/emulsión que contiene el

metoprolol dentro de un lecho fluidizado. se alimenta la suspension/solución/emulsión usando una bomba peristáltica a través de una o más boquillas de aspersión, v.g., una boquilla neumática, una boquilla ultrasónica, un atomizador giratorio o una boquilla presurizada. Si se usan dos boquillas de aspersión, el medio líquido y el aire pueden mezclarse fuera de la boquilla. El gas usado para la atomización puede ser cualquier gas que sea inerte bajo las condiciones de operación. En términos generales, el diámetro de gota deseado para la aspersión es del orden de 50 µm.

En el proceso de granulación en lecho fluidizado, un flujo de abajo hacia arriba de aire o de un gas inerte fluidiza las partículas sólidas de metoprolol. En el estado fluidizado, las partículas sólidas se separan entre si y pueden humectarse con el medio líquido de granulación que las rodea completamente. Si una gota de spray golpea una partícula, el medio líquido de granulación se esparce sobre la superficie de la partícula, formando idealmente una película de líquido completa. El intenso intercambio de calor y de materiales entre las partículas sólidas y la corriente del gas acelera el secado y ayuda a la solidificación de la película de líquido sobre la superficie de todas las partículas. La aplicación y solidificación repetida del spray líquido causa que las partículas crezcan en capas y formen así una micropartícula. La micropartícula es compacta y también casi esférica.

El crecimiento de las partículas comienza en el lecho fluidizado a partir de los núcleos. Por lo tanto, para que el proceso de granulación inicie, el aparato de lecho fluidizado puede contener ya un granulado inicial, v.g., partículas cristalinas de metoprolol. Sin embargo, es posible comenzar la granulación en un aparato de lecho fluidizado desocupado. En esta práctica, una gota de spray puede asperjarse dentro de un aparato de lecho fluidizado. Una vez seca, la gota puede servir a manera de núcleo.

Los núcleos pueden constantemente formarse en el lecho fluidizado. Por ejemplo, las gotas de spray que contienen metoprolol que caigan y

golpeen una partícula sólida o alcancen una partícula cuya capa ya se haya solidificado (secado por aspersión) de modo que la gota no se pegue por la colisión con la partícula, podrán servir como núcleos. En otra práctica, los núcleos pueden formarse por colisión interparticular, abrasión y destrucción de partículas. Por ejemplo, el polvo producido luego de la colisión de dos partículas sólidas sirve a manera de un núcleo para un nuevo crecimiento de la partícula.

c) Selección de una micropartícula que tenga una distribución de tamaño deseada, v.g., menor de 250 μm , v.g., una micropartícula de aprox. 50 μm , 100 μm ó 200 μm . Las micropartículas de un tamaño deseado son seleccionadas del lecho fluidizado usando cualquier método conocido de selección de micropartículas de un lecho fluidizado. En un ejemplo, la micropartícula es seleccionada usando un clasificador de gravedad en contracorriente. Por ejemplo, las micropartículas pueden seleccionarse usando a clasificador de zigzag. El clasificador permite el control muy preciso del tamaño de grano por medio de una corriente de aire para clasificación. El micropellet que entre en el clasificador, forzado por la gravedad, se mueve hacia abajo hacia la pared inferior del ducto de clasificación. En cada recodo del ducto clasificador, el material debe pasar a través del flujo de aire clasificador hasta alcanzar la pared opuesta. En dicho camino, el micropellet se mueve esencialmente en dirección vertical al flujo de aire clasificador. Consecuentemente, La clasificación a través del flujo ocurre en cada codo del ducto. La mayor parte de la corriente de micropellets con velocidad lenta de flotación es forzada fuera de la corriente granular y llevada hacia arriba. Par efectuar la separación completa, el proceso de selección ocurre en varios codos sucesivos del ducto. Las partículas que sean eliminadas del material descargado son llevadas hacia arriba y dependiendo de su tamaño, entrarán al lecho nuevamente a una distancia más corta o más grande respecto de la boquilla. Por lo tanto, las partículas más pequeñas y más livianas entrarán en el lecho a una distancia mayor respecto de la boquilla. Las partículas más grandes son clasificadas y asperjadas con mayor frecuencia hasta que su tamaño les permita pasar el clasificador en el camino hacia abajo.

Paso opcional:

d) Las micropartículas de metoprolol descritas en el presente documento pueden revestirse con una capa polimérica, v.g., una capa polimérica que permita la liberación controlada del metoprolol. El polímero que permite la liberación controlada puede disolverse en agua o en un solvente orgánico tal como etanol, isopropil alcohol y/o cloruro de metileno. La aspersión puede efectuarse en una bandeja de revestimiento, pero preferiblemente se lleva a cabo en un lecho fluidizado. Puede también aplicarse etilcelulosa u otros polímeros de liberación controlada conocidos partiendo de una dispersión acuosa (látex).

Resistencia mecánica de las micropartículas

Las micropartículas producidas usando el presente método exhiben excelente resistencia mecánica y pueden soportar los procesos de revestimiento y compresión. En una práctica, las micropartículas secas se recubren con un revestimiento de liberación controlada y se dispensan en cápsulas, o se incorporan en una tableta por métodos bien conocidos por los expertos en este campo de la industria. En otra práctica de la presente invención, las micropartículas se comprimen en tabletas y luego se revisten las tabletas.

Formulación y administración de las micropartículas

Las micropartículas descritas en el presente documento pueden formularse en composiciones farmacéuticas mediante la mezcla con excipientes y vehículos portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones pueden prepararse para la administración por diversas rutas, pero preferiblemente la composición deberá administrarse por vía oral. Las micropartículas pueden procesarse en formas de dosificación líquidas y formas de dosificación sólidas.

Entre los ejemplos de formas de dosificación líquidas pueden incluirse las emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación

líquidas pueden contener diluentes inertes comúnmente usados en este campo de la industria tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, isopropil alcohol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de semillas de algodón, maní, maíz, de oliva, de cástor, y de ajonjolí), glicerina, tetrahidrofurfuril alcohol, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán, y mezclas de éstos. Además de diluentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir auxiliares de formulación tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y suspensores, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

Entre las formas de dosificación sólidas para administración oral se incluyen las cápsulas, tabletas, píldoras, tabletas efervescentes, polvos, y los granulados. En tales formas de dosificación sólidas, las micropartículas descritas en el presente documento pueden mezclarse con por lo menos un excipiente o vehículo portador inerte farmacéuticamente aceptable tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) materiales de relleno o incrementadores del volumen tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) agentes aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma acacia, c) humectantes tales como glicerina, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de yuca o papa, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, 3) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerina, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de éstos. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes bufferizantes. La composiciones sólidas de un tipo similar pueden

58
52

también emplearse como materiales de relleno en cápsulas de gelatina duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En una práctica, las micropartículas descritas en el presente documento son procesadas en una tableta la cual tiene propiedades de disolución/desintegración en la cavidad oral, o pueden disolverse rápidamente/deintegrarse en agua antes de que sean consumidas oralmente.

Durante el tratamiento con metoprolol, resulta ventajoso tener una concentración constante de metoprolol en la sangre. Por lo tanto, es deseable la liberación controlada de la droga en el transcurso de un largo período de tiempo. Las micropartículas son por consiguiente preferiblemente revestidas con un revestimiento polimérico de uso para la liberación controlada. Preferiblemente, las micropartículas se recubren con un revestimiento de liberación controlada el cual libera el metoprolol con una rata virtualmente independiente en el curso de un período de tiempo de 16-24 horas.

Las partículas pueden revestirse con cualquier revestimiento polimérico para liberación controlada conocido en este campo de la industria. Por ejemplo, las micropartículas pueden revestirse en la forma descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 4,957,745, con una membrana polimérica que contiene derivados de la celulosa sin grupos protolizables. Entre los ejemplos de materiales poliméricos apropiados se incluyen la etilcelulosa o una mezcla de etilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, Eudragit RL o Eudragit RS.

Pueden agregarse plastificantes y/o pigmentos a la capa polimérica a fin de mejorar las propiedades técnicas de la capa o alterar la permeabilidad del revestimiento. Entre los ejemplos de plastificantes apropiados se encuentran los ésteres citrato, monoglicéridos acetilados y triacetato de glicerilo, especialmente preferido es el citrato de acetiltributilo.

S6
S3

Cada micropartícula de metoprolol revestida forma una unidad de individual de liberación controlada, la cual libera la droga a una rata predeterminada. Por consiguiente, las micropartículas revestidas hacen esto posible formular y administrar la preparación en formas de dosificación y potencias diferentes. Pueden llenarse, v.g. cápsulas de gelatina dura o en sachets (bolsas) o comprimirse en tabletas e incluso proporcionar el deseado perfil de concentración plasmática y duración del efecto.

Cuando las micropartículas de metoprolol revestidas se formulan en tabletas, éstas pueden mezclarse con aditivos v.g. celulosa microcristalina, lo cual mejora las propiedades de tableteo y facilita la desintegración de la tableta.

Usos de las micropartículas que contienen metoprolol

El metoprolol puede usarse para prevenir o tratar desdenes cardiovasculares. Por ejemplo; el metoprolol puede usarse para prevenir o tratar el infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, tales como ectopias atriales, supraventriculares y ventriculares, taquicardia, fibrilación, incluyendo arritmias atriales, supraventriculares y ventriculares resultantes de lesiones isquémicas miocárdicas, hipertensión, v.g., hipertensión moderada y angina pectoris en particular.

La dosis diaria típica de la composición de metoprolol en micropartículas varía y dependerá de diversos factores tales como los requerimientos individuales de los pacientes. En general, la dosis diaria deberá estar en el rango de 1-400 mg de metoprolol.

Ejemplos de trabajo

Los siguientes ejemplos ilustran diferentes aspectos de presente invención, sin que por esto se limite el alcance de la invención.

.

SJ
S4

Ejemplo 1.

Preparación de las partículas

Las micropartículas se prepararon en un sistema de lecho fluidizado continuo (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) partiendo de una solución de succinato de metoprolol. La solución se elaboró por disolución de succinato de metoprolol (750 g) en agua caliente (68°C) (1250 g). El contenido en sólidos de la suspensión era 37,5% p/p. La solución (37,5 % p/p de succinato de metoprolol) se conservó a 68°C antes del posterior procesamiento.

La solución se calentó hasta 75°C y se asperjó en un lecho fluidizado Glatt AGT 150 con una rata de flujo de 30 g/min. La boquilla tenía una abertura de 0,5 mm. El flujo de aire de entrada era de aproximadamente 110 m³/h, la temperatura del aire de entrada 110°C, la presión de atomización del aire 4 bar, presión de aire por el tamiz 75-76 mbar, y flujo de aire por el tamiz 1,42 m³/h. La mediana del tamaño de las partículas no revestidas era de 149 µm, 90% de un tamaño menor a 182 µm y 10% menor a 113 µm según determinación por difracción láser. Estimados por micrografías de escaneo electrónico, el tamaño de los poros en las superficie de las partículas eran inferiores a 1 µm.

Revestimiento de partículas

Tales micropartículas (200 g) se revistieron en un lecho fluidizado. La composición de la solución de revestimiento fue:

Etilcelulosa	187 g
Hidroxipropilcelulosa	33 g
Etanol	2224 g

Los aglomerados (> 355 µm) se removieron por tamización antes de la compresión.

Compresión de las partículas

Las micropartículas revestidas se mezclaron con celulosa microcristalina

88

durante 10 min en un mezclador Turbula (W.A. Bachofen, Switzerland). Se agregó luego estearil fumarato de sodio a través de un tamiz y la mezcla final se mezcló durante 2 min. La composición de la mezcla se suministra a continuación:

Partículas revestidas	50,00%
Celulosa microcristalina	49,85%
Estearil fumarato de sodio	0,15%

Una cantidad de 591 mg de la mezcla, correspondiente a un contenido de droga de 95 mg, se peso individualmente para cada tableta en una balanza analítica y manualmente se llenó en la matriz de una tableteadora de punzones (Korsch EK 0, Germany). La compactación se ejecutó luego en la tableteadora con un solo punzón equipada con punzones de 12,3 mm de superficie plana a fuerzas máximas de compactación de 8 y 16 kN. La dureza obtenida fue de 70 y 140 N (Schleuniger, Switzerland) respectivamente. Aproximadamente el 6% de la droga se liberó después de 20 h (buffer de fosfatos con un pH de 6,8 a 37°C) independientemente de la fuerza de compactación usada.

Ejemplo 2.

Preparación de las partículas

Las micropartículas se prepararon en un sistema de lecho fluidizado continuo (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) partiendo de una solución de succinato de metoprolol. La solución se elaboró por disolución de succinato de metoprolol (938 g) en agua caliente (68°C) (1562 g). El contenido en sólidos de la suspensión era 37,5% p/p. La solución (37,5 % p/p de succinato de metoprolol) se conservó a 68°C antes del posterior procesamiento.

La solución se calentó hasta 75°C y se asperjó en un lecho fluidizado Glatt AGT 150 con una rata de flujo de 30 g/min. La boquilla tenía una abertura de 0,5 mm. El flujo de aire de entrada era de aproximadamente 100 m³/h, la temperatura del aire de entrada 100°C, la presión de atomización del aire 4,8 bar y flujo de aire por el tamiz 1,49 m³/h. La mediana del tamaño de las partículas no revestidas era de 118 µm, 90%

56
56

de un tamaño menor a 147 µm y 10% menor a 88 µm según determinación por difracción láser. Estimados por micrografías de escaneo electrónico, el tamaño de los poros en las superficie de las partículas eran inferiores a 1 µm.

Revestimiento de partículas

Tales micropartículas (200 g) se revistieron en un lecho fluidizado. La composición de la solución de revestimiento fue:

Etilcelulosa	68 g
Hidroxipropilcelulosa	12 g
Etanol	889 g

Los aglomerados (> 250 µm) se removieron por tamización antes de la compresión.

Compresión de las partículas

Las micropartículas revestidas se mezclaron con celulosa microcristalina durante 10 min en un mezclador Turbula (W.A. Bachofen, Switzerland). Se agregó luego estearil fumarato de sodio a través de un tamiz y la mezcla final se mezcló durante 2 min. La composición de la mezcla se suministra a continuación:

Partículas revestidas	50,00%
Celulosa microcristalina	49,85%
Estearil fumarato de sodio	0,15%

Una cantidad de 292 mg de la mezcla, correspondiente a un contenido de droga de 105 mg, se peso individualmente para cada tableta en una balanza analítica y manualmente se llenó en la matriz de una tableteadora de punzones (Korsch EK 0, Germany). La compactación se ejecutó luego en la tableteadora con un solo punzón equipada con punzones de 10 mm convexos y nivelados a fuerzas máximas de compactación de 8 y 16 kN. La dureza obtenida fue de 60 y 150 N (Schleuniger, Switzerland) respectivamente. Aproximadamente el 80% de la droga se liberó después de 1 h (buffer de fosfatos con un pH de 6,8 a 37°C) independientemente de la fuerza de compactación usada.

60
57

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar micropartículas homogéneas de metoprolol, método que comprende:

suministro de un medio líquido de granulación que comprende un contenido de sólidos de metoprolol;

aspersión del medio líquido de granulación dentro de un lecho fluidizado; y selección de micropartículas que tengan una distribución de tamaño de menos de 250 μm , para obtener así micropartículas homogéneas secas que tienen por lo menos 80% en peso de metoprolol.

2. Un método acorde con la reivindicación 1, en donde el medio líquido de granulación comprende adicionalmente un polímero y/o agente dispersante.

3. Un método acorde con la reivindicación 1, en donde el medio líquido de granulación comprende adicionalmente:

un polímero seleccionado del grupo conformado por un polímero soluble en agua ó uno insoluble en agua, en donde el polímero se encuentra por lo menos al 5% en peso con base en el contenido de sólidos;

y un líquido en el cual el polímero es soluble.

4. Un método acorde con la reivindicación 2, en donde el líquido en el cual el polímero es soluble se selecciona del grupo conformado por agua, alcohol butílico terciario, ciclohexano, cloruro de metileno, metanol, etanol y mezclas de éstos.

5. Un método acorde con las reivindicaciones precedentes en donde el porcentaje en peso de metoprolol se sitúa el rango entre 90-100%.

64
58

6. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaño deseada de las micropartículas se sitúa entre 50 μm y 100 μm .
7. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la distribución de tamaño deseada de las micropartículas se sitúa entre 100 y 200 μm .
8. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el contenido en sólidos del medio líquido de granulación va desde 15 hasta 60 % en peso.
9. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el contenido en sólidos del medio líquido de granulación va desde 20 hasta 50 % en peso.
10. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el medio líquido de granulación es una suspensión.
11. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el medio líquido de granulación es una solución.
12. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el medio líquido de granulación es una emulsión.
13. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el metoprolol está en forma de una sal y se selecciona del grupo conformado por succinato de metoprolol y fumarato de metoprolol.
14. Un método acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el método comprende adicionalmente el revestimiento de las micropartículas seleccionadas con un revestimiento de liberación controlada.

15. Las micropartículas preparadas en concordancia con el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14,
16. Un material en micropartículas homogéneas que comprende metoprolol, en donde dicho material en micropartículas comprende por lo menos 80% en peso, con base en el peso en seco de las micropartículas, de metoprolol, una sal de éste, uno de sus enantiómeros individuales, ó una sal de éste.
17. Un material en micropartículas homogéneas acorde con la reivindicación 16, en donde el material en micropartículas comprende 85-100 % en peso de metoprolol.
18. Un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16, el cual comprende una distribución de tamaño en el rango entre 50 y 100 μm .
19. Un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16, el cual comprende una distribución de tamaño en el rango entre 100 y 200 μm .
20. Un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16, el cual adicionalmente comprende un revestimiento de liberación controlada.
21. Un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16, en donde el metoprolol está en la forma de una sal y se selecciona del grupo conformado por succinato de metoprolol y fumarato de metoprolol.
22. Una composición farmacéutica que comprende las micropartículas de la reivindicación 16,
23. Un método para la prevención y tratamiento de un desorden cardiovascular en un mamífero que comprende la administración al

63

mamífero de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica acorde con la reivindicación 16,

24. El uso de un material en micropartículas acorde con la reivindicación 16 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un desorden cardiovascular.

6461

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03070286 00000000 Folios: 63
Fecha (AMD): 2003-09-08 16:05:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud X] 1
- ♦ Descripción de la invención X] 40
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

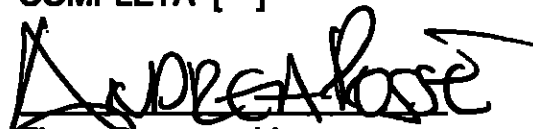
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLORED
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 69539

ASUNTO:	Radicación N°	03-78286
	Solicitud internacional	PCT/SE2002/00401
	Fecha inicio fase nacional	09/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 OCT. 2003.