

Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2633/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

RECEIVED DEPT. OF INDUSTRY AND COMMERCE
NO. 04-016658-00007-0000
Fecha: 2007-11-21 16:18:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/IV Evs: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTA/REQUE Folios: 38

Re: Expediente No. 04.016.658
Solicitud de patente a nombre de
Novartis AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG., domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8724 notificado por fijación en lista el 19 de julio de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1053, me permito manifestar lo siguiente:

1. Como primera medida, me permito presentar un nuevo título para la solicitud en estudio. Este nuevo título se presenta con el objeto de subsanar la objeción de su Despacho, de modo que éste corresponde al objeto de la misma, y se siguen las recomendaciones realizadas por el señor examinador. El nuevo título de la invención se presenta como sigue:

“Una composición que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como una forma de dosificación en tableta de liberación inmediata”.

Atentamente, solicito se acepte el nuevo título que presento en sustitución del originalmente presentado.

2. Respecto a las objeciones presentadas con relación a la descripción de la solicitud en estudio, el solicitante ha realizado modificaciones a dicho capítulo descriptivo de la siguiente manera:

- 2.1 En el folio 11 el término “suficientes componentes insolubles” ha sido reemplazado por “libre de componentes insolubles en agua...”.
- 2.2 En el folio 17, línea 19 en la frase “duración de acción. . .de suficiente latitud” se ha reemplazado la palabra “latitud” por “longitud”. Esto se debió a una imprecisión en la traducción del documento original.

- 2.3 En el folio 27, línea 26 aparece el término "TD = tiempo de disolución". En realidad, el término correcto es "TD = tiempo de desintegración". Se ha modificado la descripción siguiendo las recomendaciones del señor examinador, de modo que aparezca el término correcto.
- 2.4 En cuanto a la observación que hace su despacho sobre lo mencionado en el folio 7, línea 4, y su observación de que no hay resultados de estudios que permitan observar dicho comportamiento del fármaco, nos permitimos informar que en realidad no existe la necesidad de agregar nada al respecto porque debido al hecho bien conocido de la vida media corta de tales compuestos, la persona versada en la técnica entendería con claridad esta expresión como se explicará más adelante cuando se hable del nivel inventivo.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07 - 93,062 del 15 de noviembre de 2007, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación..

3. Continuando con las aclaraciones a las objeciones presentadas en la acción oficial, me permito acompañar un nuevo juego de reivindicaciones en el cual se han introducido ciertas modificaciones de manera tal que se ajusten a las observaciones del examinador. Es importante aclarar que las modificaciones realizadas no implican de ninguna forma una ampliación de la invención, y que dichas modificaciones se hacen con base en lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Para solucionar las objeciones realizadas de forma particular a las reivindicaciones 1 y 2 en cuanto a definición y el uso de algunas expresiones que le restan claridad, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta las modificaciones pertinentes a dichas reivindicaciones y por medio de éste, se pretende solucionar dichas observaciones.

El nuevo capítulo reivindicatorio presenta las modificaciones con respecto al término "aproximadamente" usado en las reivindicaciones 8 y 9 (nuevas reivindicaciones 5 y 6), y se elimina dicho término, de modo que se provee precisión al mencionado capítulo reivindicatorio.

4. Respecto de las reivindicaciones 3 a 5 y 10 a 12 dirigidas a métodos de tratamiento, el solicitante accede a su cancelación. De acuerdo a esto, en el nuevo capítulo reivindicatorio se han suprimido dichas reivindicaciones dirigidas a tratamiento y se han reenumerado las reivindicaciones restantes.

5. Los requisitos esenciales para que un invento se considere patentable son la novedad, la altura inventiva y la posibilidad de aplicación industrial del mismo. Con base en estos requisitos, el examinador de patentes debe analizar si el invento que se pretende proteger es o no patentable.

La composición que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este y otros componentes, descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 10 constituye, según los lineamientos de los artículos 14 a 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, una invención susceptible de ser protegida a través de una patente. Veamos, pues, cómo esta composición cumple específicamente con el requisito de altura inventiva, el cual ha sido erróneamente objetado por el señor examinador.

5.1. Altura inventiva:

El artículo 18 de la Decisión 486 determina que "*una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*" (el subrayado es nuestro).

Así pues, se considera que un invento tiene altura inventiva si, para una persona versada en la materia técnica respectiva, esa invención NO resulta obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

Su Despacho, con base en dos documentos del estado de la técnica D1 (WO9911605) y D2 (WO0032189) opina que aunque hay diferencias sustanciales con respecto a la invención, dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado con respecto al efecto de los compuestos del estado de la técnica. Sin embargo, quiero llamar la atención de su Despacho al hecho que tales productos como lo son los agentes antiinflamatorios no esteroideos tienen en general una vida media muy corta. Esto significa que suministrar una o dos dosis diarias no es posible, como bien lo conocen los versados en la materia relevante, a menos que el agente sea formulado en composiciones de liberación controlada o extendida.

Las dosis relativamente grandes requeridas para lograr un tratamiento de una vez al día con agentes antiinflamatorios no esteroideos conducirían además a efectos colaterales perjudiciales. Las personas versadas en la técnica concluirían que una formulación de liberación inmediata tal como una sola administración diaria en una formulación de este tipo es improbable de obtenerse.

En primer lugar, el documento D1 describe tales ácidos 5-alquil-2-arilaminofenilacético y sus derivados como inhibidores potentes y selectivos de la ciclooxigenasa-2, que de acuerdo con el entendimiento de aquellos versados en la técnica hasta la fecha de la presente invención, no vería como factible tener una formulación para administración una vez al día que no produzca los efectos colaterales conocidos, que tenga una alta potencia para la inhibición de la ciclooxigenasa-2 para aliviar el dolor de la osteoartritis, que tenga una vida media de 3 a 6 horas y un alto grado de especificidad para inhibir la ciclooxigenasa-2 que la ciclooxigenasa-1.

En este sentido, la reivindicación 1 de la presente invención especifica que la tableta comprende 60% a 70% en peso del compuesto activo, lo cual, de manera sorprendente se pueden obtener composiciones donde el compuesto participa en

una base de una vez al día con todas las ventajas que el estado de la técnica no podía concebir, de hecho, en las primeras páginas de la descripción del invento se menciona que estos compuestos eran conocidos por su escasa compresibilidad y por lo tanto una tableta que tiene una forma de dosificación del ingrediente activo de 60 a 70% realmente es inesperado y un hallazgo sorprendente, toda vez que la técnica anterior enseñaba tabletas con contenidos bajos del ingrediente activo para lograr mayor compresibilidad, contrario a lo revelado en la presente invención donde gracias a la composición en las proporciones del ingrediente activo, se pueden obtener tabletas con características deseables de compresibilidad.

Este ingrediente activo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra una vez al día, en una sola formulación de tableta de liberación inmediata, en una cantidad de aproximadamente 400 mg, en donde el agente activo se encuentra entre 60 a 70% en peso de la tableta, suministra el tratamiento antiinflamatorio efectivo durante un periodo de 24 horas, sin la necesidad de usar excipientes y tecnología para una formulación farmacéutica de liberación extendida, y además con un tamaño de tableta cómodo para ser fácilmente ingerido por el paciente.

Ahora bien, por su parte, D2 hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden una o más unidades de dosis oral, y cada una de éstas comprende celecoxib particulado en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg en una mezcla íntima con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones allí mencionadas, están dirigidas hacia el tratamiento o profilaxis de condiciones y desórdenes de ciclooxigenasa-2. En este sentido, una persona versada en la materia no habría encontrado de manera evidente la manera de realizar una composición como la descrita en la solicitud en estudio, toda vez que dicho documento no enseña ni sugiere composiciones para tabletas de liberación inmediata como las reveladas en la invención en estudio.

De lo anterior se puede concluir que el documento D1 con D2 fallan en suministrar una sugerencia o enseñanza que pueda conducir al versado en la técnica a llegar a la presente invención de una manera evidente u obvia. De hecho lo esperado es que no se tomara esa dirección sino más bien la de suministrar una tableta con tecnología de liberación extendida. Por lo tanto, la presente invención se aparta del camino trillado de la técnica anterior, es decir, de composiciones con agente activo para tabletas de liberación extendida.

En este sentido es prudente señalar que el requisito de nivel inventivo tiene intrínsecamente comprendido varios aspectos que deben ser tenidos en cuenta al momento de realizar un examen de altura inventiva sobre una invención.

En efecto, será necesario tener en cuenta que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una **persona versada en la materia** que se presume es *"una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención"*¹.

¹ "GUÍA PARA LOS PAÍSES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES". Organización Mundial de Propiedad Industrial, Ginebra, 1982., página 40.

Cuando la persona versada en la materia ha llegado a las diferencias deberá analizarlas teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto y *“Se deberá comparar, por lo tanto, el objeto de la reivindicación examinada no ya con otra publicación o divulgación tomada aisladamente, si no con sus combinaciones, en la medida en que éstas resulten evidentes para una persona del oficio del nivel medio(...). En la mayoría de los casos se trata, sin embargo, de combinaciones parciales, formadas por la reunión de elementos extraídos de dos o mas publicaciones u otras divulgaciones independientes. Para que pueda negarse la actividad inventiva, es preciso entonces no solamente que **la combinación resulte evidente, sino también que lo sea la elección de elementos combinados.** A éste respecto no está demás recordar que la búsqueda se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la invención, es decir la solución(...). **El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el inventor, es decir en un momento en que la solución no era conocida**”* de lo contrario se estaría en presencia del llamado análisis Hindsight cuya práctica no es aceptada ni es permitida.

En este sentido, me permito decir que la persona medianamente versada en la materia, al conocer la materia revelada en las dos anterioridades citadas y haciendo uso de sus conocimientos “promedio” no habría logrado las características que se están reivindicando en la presente invención. Esto lo habría logrado, de la misma manera como lo hace el examinador, mediante un análisis del tipo hindsight.

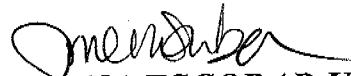
Este tipo de análisis es palpable en las argumentaciones realizadas por el examinador, toda vez que no hizo un esfuerzo por colocarse en la situación a la que debía enfrentarse una persona medianamente versada en la técnica justo antes de la presentación de esta solicitud y desde ahí juzgar el contenido de la invención en estudio para solucionar un problema técnico.

Como consecuencia de lo anterior, es claro que el presente invento implica un salto cualitativo en el estado de la técnica por cuanto se han obtenido unas ventajas inesperadas que contribuyen al conocimiento que se tenía hasta este momento en la materia reivindicada y por lo tanto, el presente invento cumple a cabalidad los requisitos legales de patentabilidad, en especial el de altura inventiva.

Por lo tanto, se solicita respetuosamente a la Oficina de Patentes Colombiana retirar todas las objeciones.

Agradezco continuar con el presente trámite.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESPONSABLE : _____

135

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,062
FECHA : NOVIEMBRE 15 DE 2007

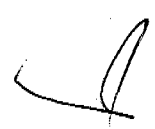
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	71030246	15/11/2007	28,740,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS



3803

RESUMEN

Se describe aquí tabletas y métodos de tratamiento que comprenden la administración de dichas tabletas. Las tabletas son
5 tabletas de liberación inmediata, que contienen aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal de él farmacéuticamente aceptable; en donde el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal de él farmacéuticamente aceptable constituyen entre el 60 por ciento y el
10 70 por ciento en peso de la tableta. Los métodos comprenden administrar las tabletas de la invención a individuos que necesiten de la administración de dichas tabletas.

UNA COMPOSICION QUE COMPRENDE ACIDO 5-METIL-2-(2'-
CLORO-6' FLUOROANILINO) FENILACETICO O UNA SAL
FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE DE ESTE, COMO UNA FORMA
DE DOSIFICACION EN TABLETA DE LIBERACION INMEDIATA

5

Esta invención se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2, y a método para tratar las enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2.

En particular, esta invención se refiere a una composición
10 para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2, a la composición que comprende aproximadamente 65 por ciento de agente activo, y que es adecuada para administrarla una vez por día; comprendiendo la composición, como agente activo, un compuesto inhibidor de ciclooxigenasa-2, caracterizado por su gran potencia
15 para inhibir la ciclooxigenasa-2, y por un elevado grado de especificidad para inhibir la ciclooxigenasa 2, con preferencia a la ciclooxigenasa-1. Dicho compuesto está ejemplificado por el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

Normalmente se administra agentes anti-inflamatorios no
20 esteroidales 2 a 4 veces al día. La vida media relativamente corta de la mayoría de los agentes anti-inflamatorios no esteroidales, tales como la aspirina, el ibuprofén, el naproxen y el diclofenac, significa que no es posible la administración una vez ni siquiera dos veces al día, a menos que el agente esté formulado en una formulación de
25 liberación controlada o prolongada. Las dosis relativamente grandes,

necesarias para obtener un tratamiento de una vez al día con los agentes anti-inflamatorios no esteroideos convencionales, también darían por resultado efectos colaterales, si se los administra en una formulación de liberación inmediata; por lo que existe la creencia
5 general de que es improbable que se obtenga la administración, una vez por día, en una formulación de liberación inmediata.

Sorprendentemente se ha identificado un compuesto que
* puede ser empleado sobre la base de una vez por día, y que no producirá un nivel inaceptable de efectos colaterales durante ese
10 régimen; y en particular, que no provocará un nivel inaceptable de efectos colaterales gástricos. WO 99/11605, publicada el 11 de marzo de 1999, describe los ácidos 4-alkil-2-amilaminofenilacéticos y sus derivados como inhibidores potentes y selectivos de ciclooxigenasa-2. Se ha descubierto que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-
15 6'-fluoroanilino)fenilacético posee una combinación sorprendente de atributos que hacen posible formularlo y usar la composición de una manera inesperada. Este agente activo, cuando es administrado una vez al día, en una sola formulación de tableta de liberación inmediata, en una cantidad aproximada de 400 mg, en donde el
20 agente activo comprende aproximadamente el 65 por ciento del peso de la tableta, provee un tratamiento anti-inflamatorio efectivo durante un periodo de 24 horas, sin el uso de excipientes ni de tecnología para formulación farmacéutica de liberación prolongada, y en una forma de tableta que tiene un tamaño fácil de tragar. Debido
25 a que se ha descubierto que la sustancia del fármaco, el ácido 5-

metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben mala capacidad de compresión, fue sorprendente e inesperado que se pudiera lograr una forma de dosis en tableta, con alrededor de entre 60% y 70% de carga de fármaco.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención está dirigida a una composición para tratar un trastorno o una condición dependientes de la ciclooxigenasa-2; comprendiendo la composición:

una tableta de liberación inmediata, que comprende aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o una sal de él, farmacéuticamente aceptable; en donde la tableta comprende aproximadamente entre 60 por ciento y 70 por ciento en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal de él, farmacéuticamente aceptable.

En un segundo aspecto, la invención está dirigida a una composición para tratar un trastorno o una condición dependientes de la ciclooxigenasa-2, comprendiendo la composición:

(a) una tableta de liberación inmediata, que comprende aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o una sal de él farmacéuticamente aceptable; en donde la tableta comprende aproximadamente

entre 60 por ciento y 70 por ciento en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o de una sal de él farmacéuticamente aceptable; y

- 5 (b) instrucciones impresas que indican que la una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata, que comprenden el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético debe ser administrado oralmente una vez al día.

En un tercer aspecto, la invención está dirigida a un método para tratar un trastorno o una condición dependientes de la
10 ciclooxigenasa-2, que comprende:

administrar aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o una sal de él farmacéuticamente aceptable, en forma de una sola tableta de liberación inmediata; en donde la tableta comprende aproximadamente entre 60 por ciento y
15 70 por ciento en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o de una sal de él farmacéuticamente aceptable, por vía oral una vez al día, a un humano que necesite de ese tratamiento.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Todas las patentes, las solicitudes de patente y demás publicaciones a las que se hace referencia aquí, quedan incorporadas expresamente en su totalidad, por medio de la
25 referencia. En caso de conflicto entre la presente memoria

descriptiva y el material incorporado por medio de la referencia, el control lo tiene la presente memoria descriptiva.

La presente invención está dirigida a una composición para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2; comprendiendo la composición un compuesto inhibidor de ciclooxigenasa-2, caracterizado por:

- (a) gran potencia para la inhibición de ciclooxigenasa-2, cuando se mide por la capacidad de una sola dosis terapéutica del compuesto para aliviar el dolor de osteoartritis;
- 10 (b) una vida media de 3 a 6 horas; y
- (c) un grado elevado de especificidad para inhibir la ciclooxigenasa-2, con preferencia a la ciclooxigenasa-1, cuando se mide por medio de análisis celulares *in vitro*, como se describe en WO 99/11605.

15 Uno de dichos compuestos es el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. La utilidad del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y los métodos para su síntesis están descritos en WO 99/11605.

Así pues, la presente invención está dirigida a una tableta de liberación inmediata, que comprende aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o de una sal de él farmacéuticamente aceptable; en donde la tableta comprende aproximadamente entre 60 por ciento y 70 por ciento en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o de una sal de él farmacéuticamente aceptable. En una modalidad particular, la

20

25

141
142

tableta de liberación inmediata comprende aproximadamente 65 por ciento en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o de una sal de él farmacéuticamente aceptable.

Es preferible que la composición o las composiciones de liberación inmediata sean libres de componentes insolubles en agua o poliméricos, que impartan a la composición características de liberación prolongada.

Tal como se discutió en WO 99/11605, un género de compuestos, que incluye el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, es útil para aliviar el dolor, la fiebre y la inflamación en una variedad de condiciones, incluyendo la fiebre reumática, los síntomas asociados con la influenza u otras infecciones virales, el resfriado común, el dolor en la parte baja de la espalda y en el cuello, la dismenorrea, la cefalea, incluyendo cefalea por migraña, el dolor de muelas, esguinces y torceduras, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo osteoartritis y artritis reumatoide; enfermedades degenerativas de las articulaciones, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras y daños posteriores a procedimientos quirúrgicos y dentales.

En virtud de su elevada actividad inhibidora de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y/o de su selectividad para inhibir COX-2 con preferencia a la ciclooxigenasa-1 (COX-1), el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético también es útil como alternativa para los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID, acrónimo por su designación en inglés: Non-Steroidal Anti-Inflam-

matory Drug), particularmente cuando dichos NSAID pudieran estar contraindicados, por ejemplo, en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverticulitis, o con historial recurrente de lesiones gastrointestinales; sangrado
5 gastrointestinal (GI), trastornos de coagulación, incluyendo la anemia, tales como hipoprotrombinemia, hemofilia y otros problemas de sangrado (incluyendo los relacionados con la función reducida o dañada de plaquetas); enfermedades renales (por ejemplo, función renal dañada); los programados para cirugía, o que están tomando
10 anticoagulantes, y quienes sean susceptibles al asma inducido por los NSAID.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención, y que son útiles en los equipos y métodos de la presente invención, son formas de dosis en tableta "de liberación
15 inmediata". Las tabletas de la invención no tienen las características farmacocinéticas ni físicas de las formas de dosis farmacéutica de liberación prolongada. Así, una tableta de la invención se desintegrará o disolverá rápidamente, de preferencia dentro de una hora después de la administración; y la administración de una tableta
20 de la invención dará por resultado una elevación rápida en la concentración del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético en el plasma de la sangre. Es preferible que la concentración del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético en el plasma de la sangre alcance el máximo en el
25 término de 2 a 6 horas después de la administración oral, y que

después caiga de manera relativamente rápida, debido a la vida media relativamente corta (3 a 6 horas) del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

Las formulaciones de fármaco que no son de liberación inmediata, que no están dentro del alcance de la presente invención ni se utilizan aquí, incluyen, entre otras, las formulaciones de liberación retardada y las formulaciones de liberación sostenida. Las formulaciones de liberación sostenida pueden subdividirse adicionalmente en formulaciones de liberación prolongada y formulaciones de liberación controlada. Los sistemas de liberación retardada son aquellas que utilizan la dosificación repetitiva, intermitente, de un fármaco, a partir de una o más unidades de liberación inmediata, incorporadas en una sola forma de dosis. Los ejemplos de formulaciones de liberación retardada incluyen las tabletas y las cápsulas de acción repetitiva, y las tabletas con revestimiento entérico, en las que se obtiene la liberación prolongada en el tiempo por medio de un revestimiento de barrera. Las formulaciones de liberación retardada no producen ni mantienen concentraciones uniformes del fármaco en el plasma de la sangre; sino más bien producen picos y valles intermitentes en la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo; estando ambos, convenientemente, dentro del rango terapéutico para el fármaco.

Las formulaciones de fármaco de liberación sostenida incluyen formulaciones de fármaco que obtienen la liberación lenta de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. Si una

1441
145

formulación de liberación sostenida puede mantener una concentración constante del fármaco en el plasma sanguíneo, se la denomina aquí formulación "de liberación controlada". Si no mantiene una concentración constante de fármaco en el plasma sanguíneo, pero mantiene la concentración del fármaco en el rango terapéutico durante un periodo de tiempo mayor que el alcanzable con una formulación de liberación inmediata, se la denomina aquí formulación "de liberación prolongada". Así pues, las formulaciones de liberación controlada mantienen una concentración pico de fármaco relativamente constante, en el plasma de la sangre, durante un periodo de tiempo prolongado, típicamente durante doce a veinticuatro horas; las composiciones de la presente invención no lo hacen.

Típicamente, las formulaciones de dosis oral de liberación sostenida se basan en un sistema de difusión, un sistema de disolución y un sistema osmótico, o en un sistema de cambio de iones.

En los sistemas de difusión se determina el régimen de liberación del fármaco por medio de su difusión a través de un polímero insoluble en agua. Hay dos tipos de dispositivos de difusión: los dispositivos de depósito, en los que un núcleo de fármaco está rodeado por una membrana polimérica; y los dispositivos de matriz, en los que el fármaco disuelto o dispersado está distribuido uniformemente en la totalidad de una matriz polimérica inerte. Los métodos típicos usados para formar los

dispositivos del tipo depósito incluyen la microencapsulación de partículas de fármaco y el revestimiento en prensa de las tabletas enteras o de las partículas. En general, las partículas revestidas mediante microencapsulación forman un sistema en el que el fármaco está contenido en la película de revestimiento, así como en el núcleo de la microcápsula. Algunos materiales usados típicamente como revestimiento insoluble en agua, solos o en combinación, son: gelatina endurecida, metilcelulosas o etilcelulosas, polihidroximetacrilato, hidroxipropilcelulosa, acetato de polivinilo y ceras.

Los dispositivos de matriz son formados típicamente mezclando el fármaco con el material de matriz y luego comprimiendo la mezcla a tabletas. Cuando se usa matrices de cera, generalmente se dispersa el fármaco en la cera fundida, luego se congela, se granula y se comprime a núcleos. Los sistemas de matriz típicamente tienen una dosis de imprimación del fármaco aplicada sobre el núcleo de fármaco-matriz. Los principales tipos de materiales usados en la preparación de los dispositivos de matriz son los plásticos insolubles, los polímeros hidrófilos y los compuestos grasos. Las matrices de plástico incluyen acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. Los polímeros hidrófilos incluyen: metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica. Los compuestos grasos incluyen las ceras, como cera de carnauba y triestearato de glicerilo.

La mayoría de las formulaciones de liberación sostenida, del tipo de disolución, son sistemas de disolución encapsulados o

sistemas de disolución de matriz. Se puede preparar las formulaciones de disolución encapsuladas ya sea revistiendo partículas o gránulos de fármaco con espesores variables de polímeros lentamente solubles, o bien mediante microencapsulación.

- 5 Un método común de microencapsulación es el coacervado, que comprende la adición de una sustancia hidrófila a una dispersión coloidal. La sustancia hidrófila, que recubre las partículas suspendidas, puede ser seleccionada de entre una gran variedad de polímeros naturales y sintéticos, que incluyen los "shellacs", las
- 10 ceras, los almidones, ftalato (o butirato) de acetato de celulosa o polivinilpirrolidona. Una vez que se disuelve el material de revestimiento, queda disponible la totalidad del fármaco que se encuentra dentro de la microcápsula, para su disolución y absorción; lo que permite controlar la liberación del fármaco ajustando el
- 15 espesor y la velocidad de disolución del revestimiento. Si se usa tres o cuatro espesores de revestimiento en las microcápsulas comprendidas en una formulación, los fármacos se liberarán en tiempos predeterminados diferentes, para dar un efecto pulsátil de liberación retardada. Si se emplea un espectro de espesores, se
- 20 puede lograr una concentración más constante del fármaco en la sangre. Se puede comprimir las partículas encapsuladas a tabletas, o se las puede colocar dentro de cápsulas.

Se preparan formulaciones de liberación sostenida por disolución de matriz, preparando partículas que comprenden el

25 fármaco y partículas de polímero lentamente solubles. Se puede

preparar dichas partículas congelando el fármaco con un polímero o una cera, y congelando por aspersión las partículas, o por enfriamiento de la mezcla de fármaco-revestimiento, y tamizándola. Alternativamente, se puede usar un método de dispersión acuosa, en donde se rocía una mezcla de fármaco-polímero o se la coloca en agua, y se recoge las partículas resultantes. Luego se comprime las partículas de fármaco-polímero a tabletas.

También se ha usado formulaciones que se basan en gradientes osmóticos para dar la liberación sostenida del fármaco. Típicamente, esas formulaciones comprenden una membrana, permeable al agua pero no al fármaco, que rodea un núcleo de fármaco. La membrana tiene una abertura de suministro pequeña. El agua fluye a través de la membrana semipermeable, disuelve el fármaco, que es bombeado entonces fuera de la formulación a través de la abertura de suministro. Los materiales que pueden ser usados como membrana semipermeable son: alcohol polivinílico, poliuretano, acetato de celulosa, etilcelulosa y cloruro de polivinilo.

Las tabletas de liberación inmediata, de la presente invención, están destinadas a uso oral.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético posee una duración de acción en los humanos de suficiente longitud como para que una sola dosis oral de alrededor de 400 mg de fármaco, por día, en una tableta de liberación inmediata que comprende aproximadamente 65 por ciento en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético,

proporciona un tratamiento anti-inflamatorio seguro y efectivo durante un periodo de 24 horas. Sin pretender atenerse a ninguna teoría, los datos clínicos sugieren que el efecto del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético sobre el dolor no está relacionado directamente con la concentración en el plasma, sino que más bien puede estar regido por las concentraciones del fármaco en un compartimiento de efecto. Dicho agente es particularmente útil en el tratamiento de indicaciones crónicas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis, así como en el mal de Alzheimer y la profilaxis de cáncer de colon, en las que es necesario tomar el fármaco todos los días durante toda la vida del sujeto, debido a que es mucho más fácil cumplir con una dosificación de una vez al día.

Se ha encontrado que 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal de él, constituyen una dosis analgésica efectiva. Una sola tableta de 400 mg, que es fácil de tragar, facilita el cumplimiento de un régimen de tratamiento con dosis de 400 mg, una vez al día.

Una tableta útil de 400 mg tendrá una friabilidad de menos de o igual a 1 por ciento, tal como aproximadamente entre 0.1% y 0.6%, o aproximadamente entre 0.4% y 0.6%; una dureza aproximada entre 130 N y 260 N; un tiempo de desintegración de menos de alrededor de 10 minutos; liberará por lo menos aproximadamente el 70 por ciento del fármaco en 60 minutos a 37°C en 1000 ml de regulador fosfato a pH 8, con 0.1% de Tween 80; y requerirá de una fuerza de eyección de la prensa de tabletas, en la que se forma, de menos de

alrededor de 1000 N.

La resistencia de la tableta a astillarse, a la abrasión o al desmenuzamiento, bajo condiciones de almacenamiento, manejo, transportación y manejo antes del uso, depende de su dureza. El aparato usado para medir la dureza de las tabletas, o su resistencia al desmenuzamiento es el aparato de Schleuuniger. Se efectúa las determinaciones de dureza en todas las operaciones de la tableta para determinar la necesidad de ajustes de presión en la máquina formadora de tabletas. Si la tableta es demasiado dura no se desintegrará en el periodo de tiempo requerido ni cumplirá con la especificación de disolución; si es demasiado suave no resistirá el manejo durante el procesamiento subsiguiente, por ejemplo, las operaciones de revestimiento o empaque o embarque. Las especificaciones de dureza para las tabletas de la invención se fijan a 190 N, con una escala aproximada de 170 a 220 N para un promedio de 20 núcleos, con una escala individual aproximada de 130 a 260 N.

Tal como se usa aquí, el tiempo de desintegración es la cantidad de tiempo que tarda una tableta en alcanzar un estado en el que cualquier residuo de la tableta, excepto los fragmentos de revestimiento insoluble o capa de cápsula que queden en el tamiz del aparato de prueba, sea una masa blanda, que no tenga núcleo palpablemente firme.

El aparato de prueba consiste de un ensamble de cesta-cremallera que contiene seis tubos de plástico, abiertos en el

extremo superior y en el extremo inferior; y el extremo inferior de los tubos está cubierto con un tamiz de malla 10, un vaso de precipitados, de forma baja, de 1000 ml, para el fluido de inmersión, un dispositivo termostático para calentar el fluido a temperaturas entre 35 y 39°C, y un dispositivo para subir y bajar la cesta en el fluido de inmersión, a una velocidad de frecuencia constante de entre 29 y 32 ciclos por minuto, a una distancia no menor que 5.3 cm y no mayor que 5.7 cm. El volumen del fluido en el recipiente es tal que, en el punto más alto de la carrera ascendente, la malla de alambre permanezca por lo menos 2.5 cm por debajo de la superficie del fluido y descienda a no menos de 2.5 cm del fondo del recipiente, en la carrera descendente. El tiempo necesario para la carrera ascendente es igual al tiempo necesario para la carrera descendente, y el cambio de dirección de la carrera es una transición suave, en lugar de una inversión abrupta de movimiento. El ensamble de cesta se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay movimiento horizontal apreciable, ni movimiento del eje respecto a la vertical. Para probar la desintegración se coloca una tableta en cada uno de los seis tubos de la cesta y se opera el aparato usando agua mantenida a 37°C, como fluido de inmersión. El punto final de la prueba está indicado cuando cualquier residuo restante sea una masa blanda, que no tenga núcleo que no sea palpablemente blando.

Las tabletas de la presente invención tienen propiedades de liberación de fármaco tales, que en un medio de disolución que consiste de 1000 ml de regulador fosfato, a pH 8.0, con 0.1% de

Tween 80, que está siendo agitado a 50 rpm, por lo menos el 70 por ciento del fármaco se disuelve en 60 minutos. Es muy preferible que el 75 por ciento del fármaco se disuelva en 15 minutos.

EJEMPLO 1

5

Para desarrollar una composición de 400 mg de agente activo, que es una carga elevada de fármaco, se evalúa en paralelo los procesos de granulación de alto esfuerzo cortante y los procesos de granulación por aspersión. Se granula la sustancia del fármaco con solución de Povidone. Se usa concentraciones de Povidone de 4% (96 por ciento de carga de fármaco) y de 8% (92 por ciento de carga de fármaco). Se seca las granulaciones y se las muele hasta que pasen a través de una malla # 20 (0.84 mm). Las porciones de los gránulos que son retenidas en la malla 60 (0.25 mm) y en la malla 80 (0.175 mm), son mezcladas y comprimidas en una prensa Carver. Se usa una herramienta redonda, biselada, de cara plana, de 11 mm, y se aplica fuerzas de compresión que van desde 2 hasta 10 KN (kilonewton), para generar un perfil de compresión. Se evalúa el aumento en la resistencia a la tracción determinando la dureza de los compactos, triturándolos. El aumento de la fuerza de 2 KN a 10 KN dio por resultado compactos más duros, con resistencias a la tracción que van desde 78 N (newton) hasta 137 N. Se efectuó por duplicado las evaluaciones. La resistencia a la tracción de los compactos granulados con 8% de Povidone es ligeramente mayor que la de los compactos granulados con 4% de Povidone. Sin embargo,

25

con ambas concentraciones no hay diferencia sustancial en los valores de dureza observados entre los gránulos que están hechos mediante granulación por aspersión o mediante granulación con elevado esfuerzo cortante.

5 Se llevan a cabo más experimentos procesando estas granulaciones a formulaciones factibles, y se evalúa su capacidad de compresión. Puesto que se desea hacer la tableta lo más pequeña posible, se evalúa tres diferentes cargas de fármaco. Se estudia las cargas de fármaco que usan 85 por ciento, 75 por ciento y 65 por
10 ciento. Esto se hace tanto para los procesos de granulación por elevado esfuerzo cortante como para los de granulación por aspersión. Se granula la sustancia del fármaco con una solución de Povidone. Luego se seca y se muele la granulación. Se añade extragranularmente los siguientes componentes a los gránulos
15 molidos: celulosa microcristalina (PH 102), croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Se comprimen las mezclas en una prensa Beta, usando un tamaño de herramienta apropiado, y se estudia la capacidad de compresión.

 Se evalúa primeramente la carga más alta de fármaco, a 85%
20 de ingrediente activo. Los perfiles de compresión generados demuestran que el proceso de granulación por elevado esfuerzo cortante dan por resultado tabletas más duras, a medida que aumentan las fuerzas aplicadas. Las fuerzas de compresión de más de 12 kilonewton (KN) provocan laminación de las tabletas con 85
25 por ciento de ingrediente activo. En comparación, se observa

laminación a fuerzas de más de 9 KN para la carga de granulación por aspersión. Ambas formulaciones con carga de 85 por ciento de fármaco dan por resultado elevados valores de friabilidad, de más del 2 por ciento después de 200 caídas. La friabilidad es una

5 medida de la fragilidad de las tabletas, y se mide pesando las tabletas antes y después de que se han sometido a "caídas" y dividiendo la diferencia entre el peso de la tableta antes de dejarla caer, y el peso de la tableta después de dejarla caer, entre el peso de la tableta antes de dejarla caer, y multiplicando por 100. Se mide

10 la friabilidad usando un medidor de friabilidad, que es un tambor giratorio en el que, en cada revolución, caen las tabletas encerradas en él a una distancia de 15.24 cm. Típicamente se usa aproximadamente 20 tabletas para cada prueba de friabilidad. Se define la friabilidad aceptable como menos de 1%.

15 Consecuentemente, la compresibilidad no es satisfactoria a una carga de 85 por ciento de fármaco.

Se evalúa la carga de fármaco a 75% y a 65% de ingrediente activo. El lote de elevado esfuerzo cortante tiene mejor capacidad de compresión que el lote de granulación por aspersión, a las

20 fuerzas aplicadas. Las tabletas se laminan al triturarlas a una fuerza de 16 KN para el proceso de alto esfuerzo cortante, en comparación con la laminación a 12 KN para el lote de granulación por aspersión. Aunque los valores de friabilidad todavía son inaceptablemente altos después de 500 caídas, los datos de estos experimentos sugieren

25 que la carga de 65 por ciento de fármaco puede producir tabletas con

propiedades de compresión satisfactorias. Se selecciona la granulación de elevado esfuerzo cortante, con 65 por ciento de carga de fármaco, para desarrollo de formulación adicional.

La evaluación de las formulaciones de tableta de 400 mg se basó en un peso unitario de los núcleos de 615 mg, que contenían 400 mg de sustancia de fármaco, que equivale a una carga de 65.04% de fármaco, con Povidone como aglutinante. Se divide el desintegrante (croscarmelosa sódica) igualmente en porciones intragranulares y extragranulares. La porción extragranular desintegra las tabletas a gránulos, y la porción intragranular reduce los gránulos a partículas todavía más finas, lo que facilita la disolución y la liberación. Se añade el material inerte celulosa microcristalina (PH 102) extragranularmente, al igual que el estearato de magnesio, que se usa como lubricante. Se estudia tres factores a tres diferentes niveles y se evalúa cinco respuestas. Todo esto está mostrado en el Cuadro 1.

CUADRO 1

VARIABLES DE FORMULACIÓN Y RESPUESTAS

20

<u>Factores</u>	<u>Niveles</u>	<u>Respuestas</u>
Aglutinante (polivinilpirrolidona, Povidone K30)	4%, 6%, 8%	Compresibilidad
25 Desintegrante (croscara-	2%, 4%, 6%	Fuerza de eyección

melosa sódica, Ac-Di-Sol)

Lubricante (estearato de
magnesio)

0.5%, 1%, 1.5% Friabilidad (500
caídas).

Tiempo de desinte-
gración.

Velocidad de diso-
lución.

5

Se formula las tabletas disolviendo en agua primero el
10 aglutinante polivinilpirrolidona. Se añade la sustancia del fármaco y
la croscarmelosa sódica a la mezcladora Gral y se mezcla. Se
granula esta mezcla usando la solución en polivinilpirrolidona. Se
seca la granulación húmeda en un secador de lecho fluido y se
tamiza usando un tamiz oscilatorio de malla 18. Se tamiza la
15 celulosa microcristalina (Avicel PH-102 NF) y la croscarmelosa
sódica, usando un tamiz de malla 18, se las mezcla con la
granulación seca y tamizada de polivinilpirrolidona, sustancia de
fármaco y croscarmelosa sódica. Luego se mezcla la mezcla
resultante con estearato de magnesio que había sido tamizado a
20 través de un tamiz de malla 18. A continuación se comprime la
mezcla final resultante en una prensa para formar tabletas. Se
genera un diseño experimental de ocho operaciones, con dos
operaciones duplicadas (operaciones 7 y 8). El Cuadro 2 muestra las
operaciones experimentales.

25

CUADRO 2
OPERACIONES EXPERIMENTALES

5

10

15

Experimento #	Aglutinante (%)	Desintegrante (%)	Lubricante (%)
1	4	6	1
2	8	2	1
3	7.5	2	1.5
4	4.5	6	0.5
5	8	2.5	0.5
6	4	5.5	1.5
7	6	4	1
8	6	4	1

Se mantiene similares las siguientes condiciones de proceso para los ocho experimentos. Éstas incluyen:

Equipo: mezcladora Gral de 10 L, secadora GPCG, molino Frewitt, mezcladora en V 4 Qt, prensa Beta.

Cantidad de agua: 18.5% de la suma del peso de la sustancia de fármaco, la croscarmelosa sódica y el Povidone.

Velocidad de adición del aglutinante: 3 minutos 30 segundos para todos los lotes.

Tiempo de granulación: entre 30 segundos y 5 minutos.

Temperatura de secado: 50°C.

Humedad residual: de 0.5 a 2% (% LOD*)

Tamaño de malla: Norma US # 18 (1.0 mm)

Herramienta para formar tabletas: Ovoide de 17 x 6.7 mm, con NVTRD sin protuberancias en un lado y 984 en el otro lado.

5 Prensa para formar tabletas: Prensa Beta con bastidor de alimentación por gravedad.

Velocidad de la prensa para formar tabletas: 75-80 rpm.

*LOD = pérdida al secar.

Se comprimen las tabletas a diversas fuerzas para generar
10 perfiles de compresión. Se vigila las fuerzas de compresión y de eyección durante la compresión usando una prensa para formar tabletas, dotada de instrumentos. También se evalúa la friabilidad, el tiempo de desintegración y la disolución de los núcleos. El Cuadro 3 muestra los datos a la fuerza de 13-16 KN, para los ocho
15 experimentos.

CUADRO 3

Datos De Caracterización Física De Una Tableta Para Las Operaciones Experimentales

Fuerza de compresión (KN)	Dureza (N)	Fuerza de eyección (N)	TD* min:seg	Disolución a los 15 min. (%)	Disolución a los 60 min. (%)	Friabilidad (%)
14.9	195	590	1:48-2:42	81.9	93.4	1.26
14.8	166	546	9:30-10:18	73.7	84.1	1.30
14.5	177	511	8:32-10:13	73.1	83.9	1.03
15.2	187	648	3:05-3:50	81.8	89.5	0.90
14.6	188	583	8:45-9:20	67.5	87.0	0.40
13.9	167	542	2:07-2:28	74.6	90.0	2.45
13.9	186	526	5:15-5:58	75.6	90.1	1.02
13.6	175	516	4:47-5:32	78.5	87.6	0.83

* TD = tiempo de desintegración

Se mide la friabilidad después de 500 caídas, y la norma de disolución aceptable es el 70% disuelto en 60 minutos. Se observa que el aglutinante y el desintegrante tuvieron un efecto importante sobre el tiempo de desintegración, la disolución, la dureza y las fuerzas de eyección. Pese a los diferentes niveles de aglutinante y desintegrante, todos los lotes superan la prueba de disolución (el punto Q de 70% del fármaco liberado en 60 minutos). Los niveles de lubricante tuvieron un efecto importante sobre la friabilidad después de 500 caídas; pero no tuvieron efecto importante sobre las fuerzas de eyección. Para optimización ulterior, se optimiza la friabilidad ya que se considera esta respuesta muy crítica para un incremento satisfactorio y el desarrollo de una tableta revestida robusta. Se busca como objetivo la friabilidad de menos de 1% (de preferencia alrededor de 0.4-0.6 por ciento) después de 500 caídas, para dicha optimización. El Cuadro 4 contiene las restricciones sobre las propiedades aceptables de la tableta.

20

CUADRO 4

Restricciones Sobre Las Propiedades De La Tableta

<u>Respuestas</u>	<u>Restricciones</u>
Friabilidad	Menos de 1%
Dureza	Mayor que 147 N
25 Tiempo de desintegración	Menos de 9 minutos

Disolución (después de 15 min)

75% del fármaco liberado en 15 min.

Fuerza de eyección

Menos de 1000 N

CUADRO 5

Niveles De Factor Optimizados Y Respuestas Predichas

5	<u>Niveles de factor optimizados</u>	<u>Respuestas predichas</u>
	6.55% de aglutinante	0.5% de friabilidad
	4.26% de desintegrante	Dureza de 193 N
	0.42% de lubricante	Tiempo de desintegración
		6 minutos 36 segundos
10		Disolución después de 15
		Minutos 75%
		Fuerza de eyección 634 N

Se prepara una formulación optimizada a niveles de 6.55 por ciento de aglutinante, 4.26 por ciento de desintegrante y 0.42 por ciento de lubricante, que produjo las propiedades señaladas en el Cuadro 6 que sigue.

CUADRO 6

Valores Observados Y Predichos De Las Propiedades Para La Formulación Optimizada A 14 Kn De Fuerza De Compresión

	<u>Propiedades</u>	<u>Observados</u>
	Friabilidad	0.72%
	Dureza	179 N (170 – 190)
25	Fuerza de eyección	688 N

Tiempo de desintegración (min:seg)

6:54 – 7:28

Disolución después de 15 min

75.5%

Se esfuerza adicionalmente la formulación optimizada para friabilidad, aumentando la concentración de lubricante a 0.75%. La dureza y los tiempos de disolución y de desintegración no son afectados al aumentar la concentración de lubricante. Sin embargo, la friabilidad es mayor a una fuerza de compresión de 14 KN. Aumentar la fuerza de compresión a 16 KN da por resultado una friabilidad aceptable (0.47%).

Se da en el Cuadro 7 la formulación optimizada, con información acerca del porcentaje en peso/peso y los mg/dosis. Este es un lote grande con un tamaño de lote de 50,000 tabletas fabricadas en una mezcladora Gral de 75 L. Con base en los datos de los lotes de desarrollo, los cambios mínimos en las concentraciones de excipiente no afectarán los atributos generales del producto.

CUADRO 7

Composición Con Formulación Optimizada

20	<u>% peso/peso</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/dosis</u>
	<u>Granulación</u>		
	65.04	Sustancia del fármaco	400.00
	2.15	Croscarmelosa sódica NF (Ac-Di-Sol)	13.20
	6.60	Povidone K30, USP	40.60
25	18.12	Agua purificada USP*	c. s.

Mezclado

23.56	Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 102)	144.90
2.15	Croscarmelosa sódica (NF (Ac-Di-Sol)	13.20
0.50	Estearato de magnesio, NF (fuente vegetal)	3.10

5

Revestimiento con película

84.44	Opadry, Global White 00F18296	15.20
13.90	Opadry, Global Red 00F15613	2.50
1.51	Opadry, Global Black 00F17713	0.3
	Agua purificada, USP*	c. s.

10

Peso de la tableta revestida con película 633.00

*No aparece en el producto final. El porcentaje de agua añadida usado para la granulación se basa en el peso seco de la sustancia de fármaco y la croscarmelosa sódica.

Se granula el lote como se describió anteriormente para los lotes de desarrollo. Se seca la granulación hasta una humedad residual en la escala de 1.5-2.5% LOD (acrónimo por su designación en inglés: Loss on drying = pérdida al secar). El proceso de formulación es el mismo que para los lotes de desarrollo descritos más arriba, excepto por el paso adicional de revestir con Opadry, en una bandeja de revestimiento. Se mezcla los polvos de revestimiento (Opadry) con agua purificada para formar una suspensión de revestimiento al 15% en peso/peso. Se aplica a las tabletas una película formada con la suspensión de revestimiento, en una bandeja de revestimiento, utilizando una temperatura del aire de entrada de 60°C a 75°C. Con base en los datos de friabilidad, se

usa una dureza de blanco de 190 N (170-210 N), que corresponde a una fuerza de 18 KN (16 a 20 KN) para comprimir el resto del lote, lo que da por resultado una friabilidad aceptable (menos de 0.5 por ciento) y tiempos de desintegración inferiores a los 5 minutos. La fuerza de eyección es aproximadamente 800 N durante toda la operación de compresión. Esto demuestra que la mezcla está lubricada adecuadamente. No se observa que las superficies del troquel presenten recolección/adherencias sobre su superficie, después de un tiempo de 225 minutos de la operación de compresión. De esta manera se obtiene una tableta de menor tamaño, con una carga elevada de fármaco (65 por ciento), utilizando un proceso de granulación por alto esfuerzo cortante, utilizando una herramienta ovoide de 17 x 6.7 mm para obtener tabletas con características aceptables de dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y disolución.

Además las formulaciones de tableta pueden contener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)bencílico y/o ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzoico en una cantidad aproximada de entre 0.01 y 2 por ciento, más específicamente, aproximadamente de entre 0.1 y 1 por ciento. De tal manera, se dirige otra modalidad de la presente invención a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y entre 0.01 y 2% en peso de alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)bencílico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para tratar un desorden o una condición dependiente de ciclooxigenasa-2, en una forma de tableta de liberación inmediata que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este y otros componentes, en donde la tableta comprende entre 60% y 70% en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicha tableta de liberación inmediata está libre de componentes insolubles en agua o poliméricos para impartirle características extendidas de liberación a dicha composición.

2. Una composición para tratar un desorden o una condición dependiente de ciclooxigenasa-2, en una forma de tableta de liberación inmediata que comprende: 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este y otros componentes, en donde la tableta comprende entre 60% y 70% en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicha tableta de liberación inmediata está libre de componentes insolubles en agua o poliméricos para impartirle características extendidas de liberación a dicha composición.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,

en donde dicha composición comprende 65% en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha composición comprende polivinilpirrolidona, croscarmelosa sodio, estearato de magnesio, y celulosa microcristalina.

10 5. La composición de la reivindicación 4, en donde dicha composición comprende, en peso, 6,6% de polivinilpirrolidona, 4,3% de croscarmelosa sodio, 0,5% de estearato de magnesio, y 23,56% de celulosa microcristalina.

15 6. La composición de la reivindicación 5, en donde dicha tableta 65% en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'fluoroanilino) fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 7. La composición de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha tableta tiene una friabilidad menor a 1%.

8. La composición de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha tableta tiene una dureza entre 130 y 260 N.

25 9. La composición de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

dicha tableta tiene un tiempo de desintegración menor a 10 minutos.

10. La composición de las reivindicaciones 1 a 9, en donde
dicha tableta liberará la droga de modo que al menos 70% de dicha
5 droga se disuelve en 1000 mL de amortiguador de fosfato con pH 8
con 0,1% de Tween 80 en 60 minutos a 37°C.

RESUMEN

Se describe aquí tabletas y métodos de tratamiento que comprenden la administración de dichas tabletas. Las tabletas son
5 tabletas de liberación inmediata, que contienen aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal de él farmacéuticamente aceptable; en donde el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal de él farmacéuticamente aceptable constituyen entre el 60 por ciento y el
10 70 por ciento en peso de la tableta. Los métodos comprenden administrar las tabletas de la invención a individuos que necesiten de la administración de dichas tabletas.

167
168

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	04-016658
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	214519
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP02/09701</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>30-08-2002</u>		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | |
|------|-----------------------------------|---|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios <u>5-32</u> como se radicó inicialmente
Folios <u>136-162</u> como se radicó el 21-11-2007 |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios <u>33-37</u> como se radicó inicialmente
Folios <u>163-165</u> como se radicó el 21-11-2007 |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | Folio <u>1</u> 31-08-2001, US, 60/316389 |
| 1.4. | <u>Respuesta del Solicitante:</u> | Folios <u>130-134</u> como se radicó el 21-11-2007 |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Una Composición que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de

éste, como una forma de dosificación en tableta de liberación inmediata (folio 130; pág. 1 de respuesta del solicitante).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-10: una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende de 60-70% de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y otros componentes.

Lumiracoxib: Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener una formulación oral para tabletas de liberación inmediata de Lumiracoxib (inhibidor de ciclooxigenasa-2), que permita un tratamiento con sólo una dosis diaria, teniendo en cuenta que este activo presenta una mala capacidad de compresión; como una mejor opción a formulaciones de otros AINES que generan efectos colaterales.

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona: Una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende de 60-70% de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y otros componentes.

La presente invención se cataloga en A61K 31/196, A61P 29/00, de acuerdo con la Clasificación internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De la revisión del capítulo reivindicatorio esta Oficina se permite hacer las siguientes observaciones:

Las reivindicaciones 7-10, caracterizan la composición farmacéutica por los resultados (friabilidad, dureza, desintegración y disolución) a obtener con una tableta, lo que no es adecuado, ya que una composición debe caracterizarse sólo por los elementos técnicos esenciales que la definen, como componentes y proporciones.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con de tener claridad de acuerdo con las exigencias de los artículos 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31-08-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9911605	Certain 5-alkil-2-arylaminophenylacetic acids and derivates.	11-03-1999
D2	WO0032189	Celecoxib Compositions	08-06-2000

Anterioridad D1 en folios 73 a 83 y D2 en folios 84 a 120.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

La presente solicitud de patente solicita en las reivindicaciones 1-2 una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, equivalente al 60-70% de la composición y otros componentes.

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra que:

El documento D1 divulga compuestos de formula (I) -incluyendo el de la solicitud- como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (pág. 1-2), establece que sus formulaciones farmacéuticas tipo tabletas comprenden entre (0,1-75) % del activo junto con excipientes comúnmente conocidos (pág. 19, párrafo 3) e indica que una dosis unitaria para administración oral contiene de 5-500 mg del activo (pág. 20, párrafo 6).

De manera tal que la composición farmacéutica solicitada en las reivindicaciones 1-2, se encuentra dentro de las características establecidas por las formulaciones farmacéuticas de D1, por lo que no puede considerarse nueva.

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente solicita en las reivindicaciones 1-10 una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, equivalente al 60-70% de la composición y otros componentes. Donde tales componentes comprenden polivinilpirrolidona (6,6%), croscarmelosa sódica (4,3%), estearato de magnesio (0,5%) y celulosa microcristalina (23,56%).

SOLICITUD	D1	D2
Formulación farmacéutica para tabletas de liberación inmediata.	Formulación farmacéutica para tabletas convencionales (folio 79 líneas 12-18)	Formulaciones farmacéuticas para tabletas de liberación inmediata (pág. 5, lín.11).
Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2.	Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2.	Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2.

Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (Lumiracoxib) o una sal de él farmacéuticamente aceptable Principio activo comprende 400 mg en formulación. Equivalente al (60-70) % de formulación.	Un compuesto de formula (I) ácido de 5-alkil-2-arylaminofenilacetico o sus derivados (como el Lumiracoxib) (pág. 1-2) Principio activo puede estar entre 5-500 mg en la formulación (pág. 20) Equivalente al (0,1-75) % de formulación (pág. 19).	Un compuesto de formula (I) 1,5-diaril pirazoles y sus sales (como el Celecoxib, que presenta baja compresibilidad (pág. 2, lín. 21). Principio activo puede estar entre 10-1000 mg en la formulación (pág.15, lín. 9). Equivalente (1-95) %, preferiblemente (10-90) %, (25-85) % y mas preferiblemente (30-80) % de la formulación (pág. 18, lín. 15-17).
Excipientes • Polivinilpirrolidona (6,6%) • Croscarmelosa Sódica (4,3%), • Estearato de magnesio (0,5%) • Celulosa microcristalina (23,56%).	Excipientes Divulga los diversos agentes diluentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, etc. comúnmente usados en formas farmacéuticas sólida tipo tableta (pág. 19)	Excipientes Indica los agentes comúnmente usados en las tabletas de la invención, así como los porcentajes recomendables: Aglutinantes (0,5-10) %, pref. (0,5-7%); como <u>preferible polivinilpirrolidona.</u> Desintegrantes (0,2-10) %, pref. (0,2-5%); como <u>preferible croscarmelosa sódica.</u> Lubricantes (0,1-10) %, pref. (0,25-5%); como <u>preferible estearato de magnesio.</u> Diluentes (5-99) %, pref. (20-80)%; como <u>celulosa microcristalina.</u> (pág. 19-24).
EFEECTO: Inhibir selectivamente la ciclooxigenasa-2. Permitir un tratamiento con sólo una dosis diaria.	Inhibir selectivamente la ciclooxigenasa-2.	Inhibir selectivamente la ciclooxigenasa-2. Permitir un tratamiento con sólo una dosis diaria (pag.15 lín.25-30, pág. 17 lín. 26-30).

El documento del estado de la técnica más próximo es D1 que divulga compuestos de formula (I) -como el de la solicitud- inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2, libres de efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (pág. 1-2), que establece que las formulaciones farmacéuticas tipo tabletas comprenden entre (0,1-75) % del activo junto con excipientes comúnmente conocidos (pág. 19, párrafo 3) y que indica que una dosis unitaria para administración oral contiene de 5-500 mg del activo (pág. 20, párrafo 6).

D2 establece formulaciones para tabletas de liberación inmediata conteniendo un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (pág. 5, lín. 11), que presenta problemas de compresibilidad (pág. 2, lín. 21), que puede ser también administrado en una sola dosis diaria (pág. 17 lín. 26-30) que puede estar entre (10-1000) mg/dosis (pág.15, lín. 9), correspondiente al (1-95) % de la formulación de la tableta (pág. 18, lín. 15-17).

Adicionalmente, D2 indica los agentes comúnmente usados en las tableta de la invención, así como los porcentajes recomendables: aglutinantes (0,5-10) %, preferible (0,5-7)%, como predilecto polivinilpirrolidona; desintegrantes (0,2-10) %, preferible (0,2-5)%, como preferente croscarmelosa sódica; lubricantes (0,1-10) %, preferible (0,25-5)%; como predilecto estearato de magnesio; diluentes (5-99) %, preferible (20-80)%, como celulosa microcristalina (pág. 19-24).

D2 enseña diversas formulaciones de liberación inmediata, entre estas:

<u>Composición 1 (pág. 24, lín. 18-26)</u> • principio activo (1-95)% • polivilpirrolidona (0,5-10)% • croscarmelosa sódica (2-6)% • lactosa (5-99)% opcionalmente: • estearato de magnesio (0,1-10)% y/o • celulosa microcristalina (1-99)%	<u>Composición 2 (pág. 25, lín. 4-12)</u> • principio activo (25-85)%, • polivilpirrolidona(0,5-7) %, • croscarmelosa sódica (0,2-5)% lactosa (5-70)%, opcionalmente: • de estearato de magnesio (0,2-8)% y/o • celulosa microcristalina (0,1-15)%
--	--

De manera tal que la diferencia con el estado de la técnica más cercano D1 es que las tabletas de liberación inmediata de esta solicitud tiene componentes y proporciones definidas de los excipientes polivinilpirrolidona (6,6%), croscarmelosa sódica (4,3%), estearato de magnesio (0,5%) y celulosa microcristalina (23,56%).

Sin embargo, esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado porque estos excipientes y sus proporciones definidas en la formulación ya son divulgados por D2 para lograr una tableta de liberación inmediata de una sola dosis diaria, que contenga un alto porcentaje de un fármaco (inhibidor de ciclooxigenasa-2) que presente problemas de compresibilidad. Por lo que se considera que la solicitud presenta una formulación alternativa para tabletas de liberación inmediata a otras formulaciones obvias para un experto en la materia de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2.

Así, el problema técnico objetivo planteado en esta solicitud, relacionado con la necesidad de obtener una formulación oral para tabletas de liberación inmediata de Lumiracoxib (inhibidor de ciclooxigenasa-2), que permita un tratamiento con sólo una dosis diaria, teniendo en cuenta que este activo presenta una mala capacidad de compresión; como una mejor opción a formulaciones de otros AINES que generan efectos colaterales, se resolvió sin involucrar una actividad inventiva de acuerdo con la información divulgada en D1 y D2. Por lo cual la solicitud no se considera que tenga nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9911605	1-2 3-10	Novedad Nivel inventivo
D2	WO0032189	3-10	Nivel inventivo

7. Respuesta al solicitante

- El solicitante anexa un nuevo capítulo descriptivo y nuevo capítulo reivindicatorio orientado a una composición farmacéutica, haciendo las aclaraciones respectivas en la descripción y algunas aclaraciones en las reivindicaciones, aunque persiste la falta de claridad en las reivindicaciones 7-10 como ya se explicó arriba en este concepto; los capítulos descriptivo y reivindicatorio son aceptados por esta Oficina.
- En cuanto a altura inventiva el solicitante plantea:
 - que D1 describe ácidos 5-alkil-2-arylaminofenilaceticos o sus derivados como inhibidores potentes y selectivos de ciclooxigenasa-2,
 - que un versado en la materia no vería factible una formulación de administración una vez al día que no produzca efectos colaterales conocidos, que tenga una alta potencia para la inhibición de ciclooxigenasa-2 para aliviar el dolor de la osteoartritis, que tenga una vida media de 3-6 horas y un alto grado de especificidad para inhibir la ciclooxigenasa-2 que la ciclooxigenasa-1,
 - que es sorprendente e inesperado obtener una formulación para tabletas con 60-70% del activo, conociendo la escasa compresibilidad de éste, gracias a la composición dada,
 - que D2 hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden celecoxib (inhibidor de ciclooxigenasa-2) en cantidades de 10-1000 mg junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, sin enseñar ni sugerir composiciones para tabletas de liberación inmediata como las reveladas en la invención,

y concluye que ni D1 ni D2 sugieren o enseñan de manera obvia, a un versado en la técnica, llegar a la materia solicitada (folios 132-133; pág. 3-4)

Respecto a lo anterior, esta oficina aclara que dada la información enseñada y divulgada por D1 y D2 sí es factible para un experto en la materia obtener una formulación como la reivindicada, puesto que las características que el solicitante menciona como sorprendentes son inherentes al principio activo y por ende a las composiciones que lo contienen, tal como lo señala ya D1:

- que una limitación al uso de AINES clásicos, como diclofenaco, es la toxicidad gastrointestinal atribuida a la inhibición de ciclooxigenasa-1 (pág. 1, párrafo 3);
- que los compuestos de D1 son particularmente inhibidores potentes y selectivos de ciclooxigenasa-2, sin inhibir significativamente la ciclooxigenasa-1, siendo así reportados como antiinflamatorios no ulcerogénicos y libres de efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) usualmente asociados a los AINES clásicos (pág. 1, párrafo 3-4),

formando composiciones libres de efectos colaterales (pág. 19, párrafo 2) útiles en el tratamiento de condiciones dependientes de ciclooxigenasa-2 como inflamación, dolor, artritis reumatoide, osteoartritis, entre otras (pág. 21, párrafos 1,6);

- que las formulaciones farmacéuticas tipo tabletas comprenden entre (0,1-75) % del activo junto con excipientes comúnmente conocidos (pág. 19, párrafo 3) y que una dosis unitaria para administración oral contiene de 5-500 mg del activo (pág. 20, párrafo 6).

Por otra parte, el documento D2 sugiere a un experto en la materia como lograr una composición para tabletas de liberación inmediata de una sola dosis diaria, que contenga un alto porcentaje de un fármaco (inhibidor de ciclooxigenasa-2) que presenta problemas de compresibilidad, indicando los excipientes y porcentajes recomendables.

Por consiguiente, la información contenida en D1 y D2 hacen obvia y evidente, a una persona conocedora de la materia, la formulación para una tableta de liberación inmediata como la reivindicada.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

14 NOV 2002

CONCEPTO TECNICO
No. 3060

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202079