

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 04-002774

TÍTULO SOLICITADO: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE UN INHIBIDOR DE BOMBA DE
PROTÓN Y ANTIÁCIDOS"

PUBLICACIÓN: Gaceta 555 de 31-08-2005, número de publicación
417, Página 404.

PRIORIDAD: EP 01401896.4 de 16/07/2001

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

APODERADO: ALICIA LLOREDA RICAURTE

TRÁMITE: SUSTENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de los opositores en el trámite de la referencia, estando dentro de los términos de la prórroga solicitada, por medio del presente reitero mi solicitud en el sentido de que su Despacho niegue el privilegio de patente a la solicitud contenida en el expediente 04-002-774 por incumplir los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

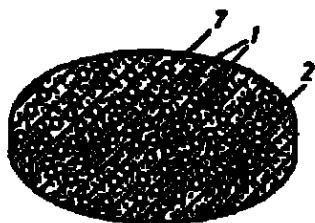
I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

La solicitud 04-002-774 en trámite revela una tableta multiparticulada que se desintegra y que contiene: a) un inhibidor de la bomba de protones en forma de microgránulos en capas de recubrimiento entérico que son recubiertos con al menos un recubrimiento de barrera, b) al menos un antiácido en forma de gránulos y; c) una mezcla de excipientes que comprenden al menos un desintegrante, un diluyente y un lubricante.

1.1. Las reivindicaciones de la solicitud colombiana en curso, carecen de Nivel inventivo.

Ruego al Despacho se sirva tener en cuenta lo consignado a continuación:

- A. La solicitud internacional WO97/25066 de título "ORAL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS COMPRISING A PROTON PUMP INHIBITOR AND AN ANTACID AGENT OR ALGINATE", publicada el 17 de julio de 1997, revela una preparación farmacéutica oral que comprende un inhibidor de la bomba de protones y uno o más agentes antiácidos o un alginato y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables, y donde el inhibidor de la bomba de protones puede ser Omeprazol u Lansoprazol, uno de sus enantiómeros o una sal alcalina del mismo, o de S-omeprazol sal magnésica, el cual es protegido por una cubierta entérica y una capa de separación opcional entre el inhibidor de la bomba de protones y la cubierta entérica.



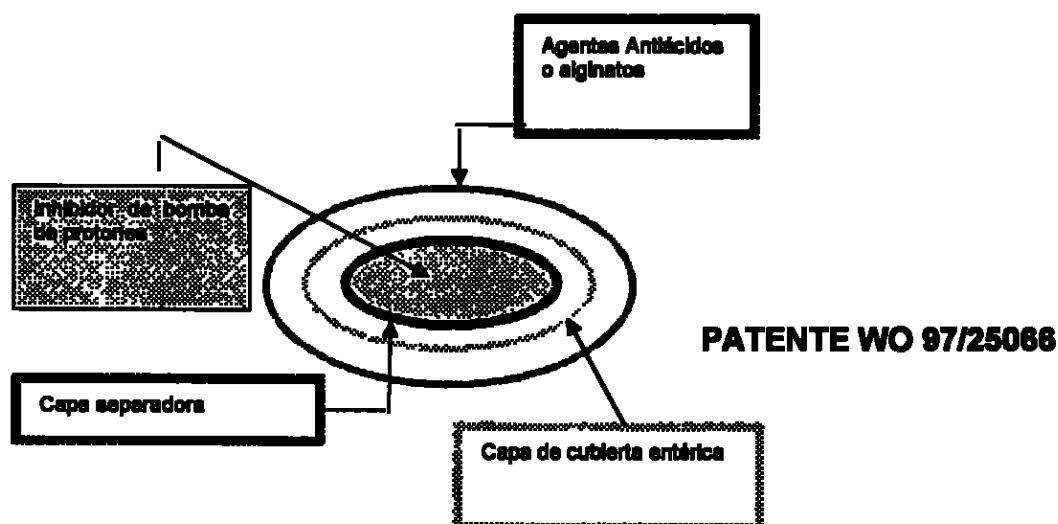
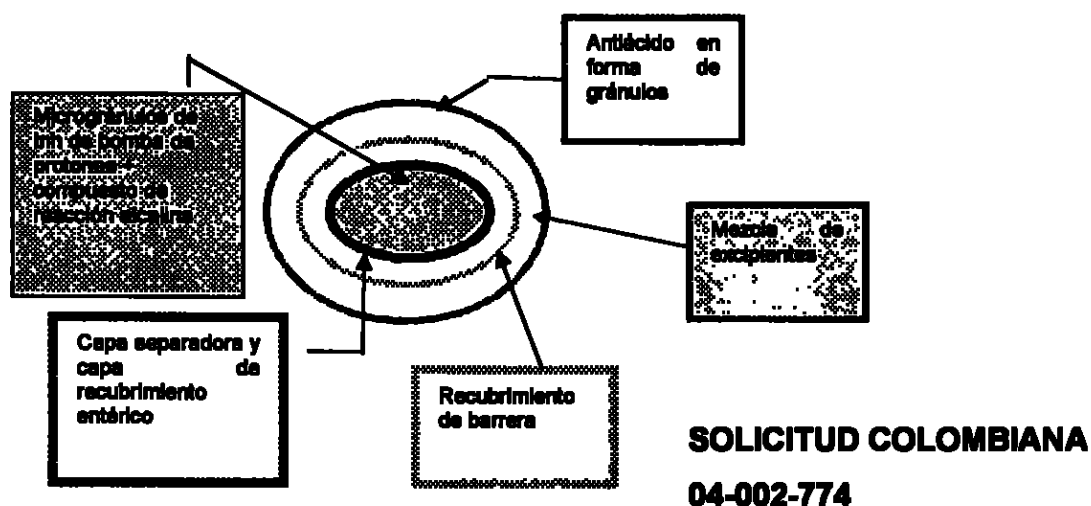
El agente antiácido puede ser Hidróxido de Aluminio en combinación con Carbonato de Magnesio, o Hidróxido de Magnesio en combinación con Carbonato de Calcio.

Más específicamente, la forma de dosificación tableteada es una múltiple unidad tableteada de forma de dosificación que comprende un inhibidor de la bomba de protones susceptible al ácido en la forma de pellets con una capa de cubierta entérica comprimida junto con una preparación antiácida dentro de la tableta, por lo cual la capa de cubierta entérica que cubre de manera individual los pellets tiene propiedades mecánicas tal que el tableteado de los pellets junto con el antiácido y opcionalmente con los excipientes farmacéuticamente aceptables no afecta significativamente la resistencia al ácido de la cubierta entérica de los pellets.

Como se puede observar, y luego de una sencilla comparación entre el documento citado y la solicitud colombiana en trámite se evidencia que:

- La sustancia Omeprazol, S-Omeprazol sal magnésica o Lansoprazol, entre otros,
- La concepción de la tableta que comprende microgránulos del inhibidor de la bomba de protones con una capa de recubrimiento entérico,
- La presencia de una capa de recubrimiento de barrera que protege el recubrimiento entérico,
- Al menos un antiácido,
revelada en la solicitud en trámite carecen por completo de novedad y nivel inventivo si se tiene en cuenta que la WO 97/25066, ya revelaba:
- Las mismas sustancias “Omeprazol, S-Omeprazol, Lansoprazol”
- La concepción de tableta que comprende un inhibidor de la bomba de protones con una capa entérica,
- La presencia de una capa de separación entre el inhibidor de la bomba de protones y la capa entérica,
- Junto con uno o más antiácidos.

A continuación me permito describir gráficamente (sin querer decir que se trate de la forma y orden de la tableta final), la similitud existente entre los dos documentos mencionados anteriormente, y en consecuencia demostrar el incumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la solicitud colombiana en trámite:



Ahora bien, en cuanto a la composición de la tableta dispersable de la solicitud colombiana en trámite y la que se describe en el ejemplo 1 de la WO 97/25066, tenemos que son similares entre ellas, puesto que, contienen un inhibidor de bomba de protones recubiertos, junto con una capa de separación o barrera, uno o más antiácidos y excipientes adecuados para la fabricación de tabletas, lo que demuestra una vez más la carencia de nivel inventivo de la CO 04-002-774:

CO 04-002-774 (Rv 29)	WO97/25066 ejemplo 1
<u>Microgránulos de Omeprazol con recubrimiento de barrera:</u> • Microgránulos de Omeprazol magnésico en capas de recubrimiento entérico, • Eudragit® (Copolímero metacrílico) • Dibutil sebacato • laurel Sulfato de Sodio • Estearato de magnesio • Agua purificada Y opcionalmente: • Dióxido de titanio • Hipromelosa • Talco	<u>Núcleo:</u> • Omeprazol magnésico • Semillas de azúcar esférica • HPMC • Agua purificada <u>Capa de separación:</u> • Núcleo • HPC • Talco • Estearato de Magnesio • Agua purificada <u>Cubierta Entérica:</u> • Pellets cubiertos con la capa de separación • Copolímero de ácido Metacrílico • Trietil citrato • Mono y di-glicéridos • Polisorbato 80 • Agua purificada
<u>Gránulos de antiácido:</u> • CaCO_3 • Mg(OH)_2 • Manitol • Sorbitol • Agua purificada Y opcionalmente • Crospovidona • Sílice Excipientes para la formulación de la tableta: • Celulosa microcristalina • Crospovidona • Aspartame • Saborizantes • Sílice • Estearato de Magnesio Y opcionalmente: Agentes refrescantes	<u>Tableta:</u> • Pellets preparados de Omeprazol magnésico • Celulosa microcristalina • Carbonato de calcio • Hidróxido de aluminio/Carbonato de magnesio (antiácidos) • Almidón de papa • Agua Purificada • Polividona crosslinked • Estearil fumarato de sodio

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

II. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Primera página, páginas 22, 23 y 24 y reivindicaciones 1 a 10 de la publicación PCT/WO97/25066.

Señor Superintendente,

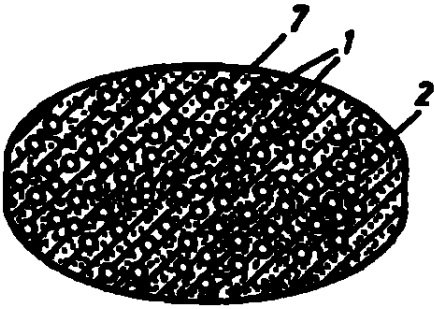


JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: A61K 45/06, 31/44, 33/08, 33/10, 9/20, 9/26	A1	(11) International Publication Number: WO 97/25066 (43) International Publication Date: 17 July 1997 (17.07.97)
(21) International Application Number: PCT/SE96/01737 (22) International Filing Date: 20 December 1996 (20.12.96) (30) Priority Data: 9600071-6 8 January 1996 (08.01.96) SE (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicants (for US only): DEPU, Helena [FR/SE]; Wrangelsången 7B, S-416 62 Göteborg (SE). HALLGREN, Agnete [SE/SE]; Hålsjögrändsgatan 2C, S-431 38 Mölndal (SE). (74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85 Södertälje (SE).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IE, JP, KR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS COMPRISING A PROTON PUMP INHIBITOR AND AN ANTACID AGENT OR ALGINATE		
(57) Abstract An oral pharmaceutical dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor and one or more antacid agents or an alginates in a fixed formulation, wherein the proton pump inhibitor is protected by an enteric coating layer and an optional separating layer is between the proton pump inhibitor and the enteric coating. The fixed formulation is in the form of multilayered tablets, sachets or multiple unit tableted dosage forms. The multiple unit dosage form is most preferred. The new fixed formulation is especially useful in the treatment of disorders associated with dyspepsia such as heartburn. 		

The dosage forms according to the invention are especially advantageous in the treatment of dyspepsia and other gastrointestinal disorder to provide an immediate symptom relief and a long-lasting symptom resolution. The dosage forms are administered one to several times a day, preferably once or twice daily. The typical daily dose of the active substances varies and will depend on various factors such as the individual requirements of the patients, the mode of administration and disease. In general each dosage form will comprise 0.1-200 mg of the proton pump inhibitor and 0.1-1000 mg of the antacid agent(s)/alginate. Preferably, each dosage form will comprise 5-80 mg of the proton pump inhibitor and 100-900 mg of the antacid agent(s)/alginate, and more preferably 10-40 mg of proton pump inhibitor and 250 - 650 mg of the antacid agent(s)/alginate, respectively.

The multiple unit tablet preparation is also suitable for dispersion in an aqueous liquid with slightly acidic pH-value before being orally administered or fed through a naso-gastric tube.

The invention is illustrated more in detail in the following examples.

Examples

Example 1:

Multiple unit tableted dosage form comprising magnesium omeprazole and antacid agents (batch size 400 tablets).

Core material

Magnesium omeprazole	5.0	kg
Sugar sphere seeds	10.0	kg
Hydroxypropyl methylcellulose	0.75	kg
Water purified	20.7	kg

<u>Separating layer</u>		
	Core material (acc. to above)	10.2 kg
	Hydroxypropyl cellulose	1.02 kg
	Talc	1.75 kg
5	Magnesium stearate	0.146 kg
	Water purified	21.4 kg
 <u>Enteric coating layer</u>		
	Pellets covered with separating layer (acc. to above)	11.9 kg
10	Methacrylic acid copolymer (30 % suspension)	19.8 kg
	Triethyl citrate	1.79 kg
	Mono- and diglycerides (NF)	0.297 kg
	Polysorbate 80	0.03 kg
	Water purified	11.64 kg
15	 <u>Over-coating layer</u>	
	Enteric coating layered pellets (acc. to above)	20.0 kg
	Hydroxypropyl methylcellulose	0.238 kg
	Magnesium stearate	0.007 kg
20	Water purified	6.56 kg
 <u>Tablets</u>		
	Prepared pellets comprising omeprazole Mg-salt (acc. to above)	31.3 g
	Microcrystalline cellulose	140.0 g
25	Calcium carbonate	100.0 g
	Aluminum hydroxide/magnesium carbonate	100.0 g
	Potato starch	46.4 g
	Water purified	314 g
	Polyvidone crosslinked	38.0 g
30	Sodium stearyl fumarate	4.6 g

Suspension layering was performed in a fluid bed apparatus. Magnesium omeprazole was sprayed onto sugar sphere seeds from a water suspension containing the dissolved binder. The size of sugar sphere seeds were in the range of 0.25 to 0.35 mm.

5

The prepared core material was covered with a separating layer of a hydroxypropyl cellulose solution containing talc and magnesium stearate. The enteric coating layer consisting of methacrylic acid copolymer, mono- and diglycerides, triethyl citrate and polysorbate was sprayed onto the pellets covered with a separating layer in a fluid bed apparatus. In a fluid bed apparatus enteric coating layered pellets were coated with a hydroxypropyl methylcellulose containing magnesium stearate. The over-coating layered pellets were classified by sieving.

A small amount of the potato starch was dissolved in purified hot water to form the granulation liquid. Calcium carbonate, aluminium hydroxide/magnesium carbonate, potato starch and microcrystalline cellulose are dry-mixed. The granulation liquid was added to the dry mixture and the mass was wet-mixed. The wet mass was dried in a steamoven at 50°C. The prepared granulation was milled through sieve 1 mm in an oscillating mill equipment.

The enteric coating layered pellets with an over-coating layer, prepared granules, polyvidone crosslinked and sodium stearyl fumarate were mixed and compressed into tablets using a tableting machine equipped with 9x20 mm oval punches. The amount of omeprazole in each tablet was approx. 10 mg and the amount of antacid agents were approx. 500 mg in total. Tablet hardness was measured to 110N.

25

Optionally the obtained tablets were covered with a tablet coating layer.

CLAIMS

1. An oral pharmaceutical dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor together with one or more antacid agents or alginates and optionally
5 pharmaceutically acceptable excipients, characterized in that the dosage form is in the form of a fixed unit dosage form comprising at least two pharmaceutically active components and wherein the proton pump inhibitor is protected by an enteric coating layer.
2. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is a tablet
10 formulation.
3. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is a sachet formulation.
- 15 4. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is protected by two layers, an enteric coating layer and a layer separating the enteric coating from the proton pump inhibitor.
5. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form comprises an acid
20 susceptible proton pump inhibitor and two antacid agents.
6. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is omeprazole, one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof.
- 25 7. A dosage form according to claim 6, wherein the proton pump inhibitor is (s)-omeprazole magnesium salt.
8. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is lansoprazole, one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof.

9. A dosage form according to one of claims 6 - 8, wherein the antacid agents are aluminium hydroxide in combination with magnesium carbonate.
10. A dosage form according to any of claims 6 - 8, wherein the antacid agents are magnesium hydroxide in combination with calcium carbonate.
11. A dosage form according to claim 1, wherein the amount of proton pump inhibitor is in the range of 5-80 mg and the amount of antacid/alginate is in the range of 100-900 mg.
12. A dosage form according to claim 1, wherein the amount of proton pump inhibitor is in the range of 10-40 mg and the amount of antacid/alginate is in the range of 250-650 mg.
13. A tableted dosage form according to claim 2, wherein the dosage form consists of two separate layers optionally separated by a separating layer, and one layer comprising a proton pump inhibitor and the other layer comprising one or more antacid agents or alginates.
14. A tableted dosage form according to claim 2, wherein the tablet formulation is a multiple unit tableted dosage form comprising the acid susceptible proton pump inhibitor in the form of enteric coating layered pellets compressed together with a antacid preparation into a tablet, whereby the enteric coating layer covering the individual pellets has mechanical properties such that the tableting of the pellets together with the antacid preparation and optionally pharmaceutically acceptable excipients does not significantly affect the acid resistance of the enteric coating layered pellets.
15. A tableted dosage form according to claim 14, wherein the acid resistance of the enteric coating layered pellets is in coherence with the requirements on enteric coating layered articles defined in the United States Pharmacopeia.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N°:

3792

ASUNTO:	Radicación PCT N°	04-2774
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	010

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Reinaldo Pinilla Moreno, en su calidad de apoderado de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 31 MAR. 2006.

202021

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N°:
3793

ASUNTO:
Radicación PCT N° 04-2774
Trámite 011
Evento 379
Actuación 440
Folios 021

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Tecnoquímicas S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 31 MAR. 2006.

202021