



No. 04-043497- -00005-0000

Fecha: 2008-08-13 16:39:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 04-043.497

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACIONES

FARMACÉUTICAS DE 5, 8, 14-TRIAZATETRACICLO [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-

HEXADECA-2(11)3,5,7,9-PENTAENO"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

N. Ref. P2004/0053

RESPUESTA AL OFICIO No. 4691 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 101,
DE FECHA 4 ABRIL DE 2008
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prorroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

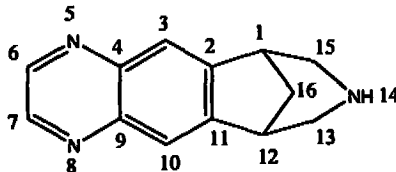
Reivindicación original	Modificaciones
1	Define la composición reclamada con base en sus constituyentes y la proporción de los mismos en la mezcla. Soporte para la misma se encuentra en los Ejemplos 1 y 3 y en las páginas 15, líneas 7-14 y 32, línea 21.
2	Reclama la composición soportada en el Ejemplo 3.
3	Composición que además comprende estearato de magnesio y encuentra soporte en los Ejemplos 1 y 3.
4	Composición de membrana asimétrica de liberación controlada, soportada en página 10, línea 23 a la página 11, líneas 11.
5	Composición con cubierta de acetato de celulosa, soportada en los Ejemplos 1 y 3.
7	Composición específica soportada en la página 34, líneas 3 a 18 y página 36, líneas 1 a 10.
8	Composición específica soportada en la página 36, líneas 8-10.
9	Composición soportada en la página 37, líneas 3-5.
10	Composición soportada en la página 37, líneas 18-20.
11	Composición soportada en la página 38, líneas 3-4.
12 y 13	Composiciones soportadas en las páginas 82, línea 22 a página 83, línea 10.
14	Proceso soportado en los Ejemplos 1, 3 y 6.
15	Composición de matriz hidrofílica soportada en el Ejemplo 4.
16	Composición de matriz hidrofóbica soportada en el Ejemplo 4.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador indica que el título de la solicitud debe corregirse a: “Formulaciones farmacéuticas De 5, 8, 14-Triazatetraciclo [10.3.1.0^{2,11}. 0 ^{4,9}]-Hexadeca-2(11)3,5,7,9-Pentaeno”

3 198

b- Atendiendo la Observación del Examinador y considerando que la numeración correcta del anillo es:



me permito modificar el título a **“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE 5, 8, 14 - TRIAZATETRACICLO [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-HEXADECA-2(11)3, 5, 7, 9-PENTAENO”**.

3. a- El Examinador establece que las reivindicaciones 1 y 7-9 no son claras porque en ellas se caracterizan las composiciones reclamadas mediante el resultado esperado, mas no mediante sus elementos constitutivos.

b- Con el ánimo de superar la anterior objeción las composiciones reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto han sido caracterizadas mediante la definición de sus elementos estructurales, es decir mediante la indicación de sus componentes y la proporción de los mismos en la mezcla.

4. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 13-15 no son patentables porque reclaman métodos de tratamiento. Adicionalmente, el Examinador menciona que la Reivindicación 6, caracteriza una composición por su administración terapéutica a un humano.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones originales 13-15, fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

5. a- El Examinador establece que las patentes WO99/35131 (D1) y US 5.501.861 (D2) afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 revela compuestos aril azapolicíclicos fusionados de Formula I (incluyendo compuestos usados en las composiciones de la presente invención), sus sales (incluyendo cítrica, succínica y tartárica) y composiciones farmacéuticas que los contienen. El Examinador argumenta además que D1 ilustra numerosas composiciones farmacéuticas que comprenden diluentes sólidos, diluentes acuosos estériles y solventes orgánicos no tóxicos, en los cuales la concentración del principio activo está entre 5-7%. Particularmente, las tabletas divulgadas en D1 contienen excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio,

4

100

carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y glicina, desintegrantes tales como almidón, ácido algínico, complejos de silicato o aglutinantes como PVP, sacarosa, gelatina y acacia; como lubricantes se emplean el estearato de magnesio, y laurilsulfato. De esta forma, el Examinador concluye que la presente invención no es nueva con respecto a la divulgación de D1.

Adicionalmente, el Examinador establece que D2 enseña una tableta de disolución rápida y su proceso de preparación, la cual comprende un ingrediente activo, un carbohidrato y una cantidad de agua apenas suficiente para humedecer la superficie de las partículas del carbohidrato en la tableta. Bajo el término carbohidrato se incluyen: azúcares, almidón de azúcar, miel, lactosa, alcoholes de azúcar y tetrasas. El contenido de carbohidratos en la anterior composición puede estar por ejemplo en un rango entre 10-90% por peso.

Finalmente, el Examinador concluye que el problema de reducir la adicción de nicotina y ayudar a disminuir el uso de tabaco, evitando las náuseas que se presentan como efecto secundario, sería resuelto por una persona medianamente versada en la materia, basada en las enseñanzas de D1 y D2.

b- i) En primer lugar, debo aclarar que la presente invención se refiere a una composición de liberación controlada del compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11)3,5,7,9-pentaeno, que elimina o reduce las náuseas mientras mantiene un nivel terapéutico del fármaco en la sangre y en el sistema nervioso, en contraste con formulaciones de liberación inmediata anteriores, que tienen como desventaja causar náuseas al paciente. Más específicamente, la presente invención se refiere a las diferentes maneras de formular el compuesto mencionado, buscando mantener las propiedades de administración del medicamento deseadas, así como propiedades de manufactura y estabilidad apropiadas.

ii) En cuanto a la objeción de novedad, debo llamar la atención del Examinador al hecho que para efectuar una afectación por novedad válida, el arte previo citado debe divulgar explícitamente todos y cada uno de los elementos técnicos de la invención¹. Sin embargo, ninguno de los documentos D1 o D2, divulga composiciones que presenten justamente los mismos constituyentes ni las mismas proporciones que se encuentran en las composiciones reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. De acuerdo con esto, ninguno de los documentos D1 o D2 puede ser considerado como arte previo que afecte la novedad de la presente invención.

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI 2004. Sección 9.4

5 200

iv) Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo involucrado en la presente solicitud, debo anotar que el problema identificado por el Examinador no constituye el objeto real de la presente invención. El Examinador falla en identificar los aspectos críticos a los cuales se enfrenta la persona versada en la materia durante el desarrollo de formulaciones que contienen el compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11)3,5,7,9-pentaeno o sus sales farmacéuticamente aceptables. Uno de los problemas que el inventor tuvo que solucionar fue seleccionar excipientes que no reaccionaran con dicho compuesto, incluyendo las impurezas de dichos excipientes, tal como se menciona en la página 6, líneas 22 a 23, de la Descripción. De hecho, la lactosa fue expresamente excluida de las formulaciones, lo que en ningún momento fue anticipado o siquiera sugerido por el arte previo citado. Adicionalmente, el inventor tuvo que superar el problema de la falta de uniformidad de potencia debida a la alta dilución del ingrediente activo en los excipientes (ver página 7, líneas 9 a 13).

Por otra parte, debo subrayar que las formulaciones de la invención al ser comparadas con composiciones de liberación inmediata previas, presentan menor grado de efectos indeseados, como náuseas; por ejemplo, tras administrar 3 mg de la formulación de la invención se presentan niveles de náuseas comparables a los generados cuando se administran formulaciones de liberación inmediata de tan solo 1 mg, aún la presente invención es superior a formulaciones que comprenden 2 mg administradas dos veces al día. Es decir, las formulaciones de la invención permiten una mayor dosificación del compuesto, sin generar el mismo nivel de efectos indeseados que producen las composiciones conocidas en el estado de la técnica con menor cantidad de principio activo.

En conclusión, ninguno de D1 o D2 contempla los anteriores problemas, ni la forma inventiva en que fueron solucionados y por lo tanto, no revela ni sugiere de manera alguna la presente invención, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Ahora bien, habiendo contestado las objeciones del Examinador, en este punto debo llamar respetuosamente su atención a lo irónico que resulta prohibir la caracterización funcional de las reivindicaciones, pero basarse en materia caracterizada exclusivamente de manera funcional (reivindicaciones de D2) para efectuar una afectación por nivel inventivo.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 252 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente se

tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

7 202

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una forma de dosificación de liberación controlada apta para la administración a un sujeto que comprende 5,8, 14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 15 por ciento peso/ peso de Celulosa Microcristalina (MCC), del 47 al 54 por ciento peso/ peso de fosfato de calcio dibásico, del 30 al 35 por ciento peso/peso de manitol y menos del 5 por ciento peso/peso de un carbohidrato reductor, que tiene una cubierta de liberación controlada.
2. La forma de dosificación de liberación controlada de la Reivindicación 1, que comprende aproximadamente 15 por ciento peso/peso de Celulosa Microcristalina (MCC), alrededor del 48 por ciento peso/peso de fosfato de calcio dibásico, al rededor 35l por ciento peso/peso de manitol, y menos del 5 por ciento peso/peso de un carbohidrato reductor, que tiene una cubierta de liberación controlada.
3. La forma de dosificación de liberación controlada de la Reivindicación 1 o de la Reivindicación 2, que además comprende estearato de magnesio.
4. La forma de dosificación de liberación controlada de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde la cubierta de liberación controlada es una membrana asimétrica.
5. La forma de dosificación de liberación controlada de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde la cubierta comprende acetato de celulosa.
6. La forma de dosificación de liberación controlada de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de L-tartrato o citrato.
7. Una forma de dosificación de liberación inmediata apta para administración a un sujeto que comprende 5,8, 14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, menos del 20 por ciento peso/peso de un carbohidrato reductor, del 30 al 70 por ciento peso/peso de celulosa microcristalina, del 10 al 50 por ciento peso/peso de fosfato dicálcico, y una cubierta.
8. La forma de dosificación de liberación inmediata de la Reivindicación 7, que comprende menos del 5 por ciento peso/peso de un carbohidrato reductor, y del 20 al 40 por ciento peso/peso de fosfato dicálcico.
9. La forma de dosificación de liberación inmediata de la Reivindicación 7, que además comprende del 0,25 al 4 por ciento peso/peso de estearato de magnesio.
10. La forma de dosificación de liberación inmediata de la Reivindicación 9, que además comprende del 0,5 al 6 por ciento peso a peso de croscarmelosa sódica.

203

S

11. La forma de dosificación de liberación inmediata de la reivindicación 10, que además comprende un aglutinante seleccionado del grupo consistente de dióxido de silicio, talco y almidón de maíz.
12. La forma de dosificación de liberación inmediata de la Reivindicación 7, que además comprende una película de recubrimiento libre de lactosa.
13. La forma de dosificación de liberación inmediata de la Reivindicación 12, donde la película de recubrimiento comprende Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC)
14. Un proceso para preparar la forma de dosificación de alguna de las Reivindicaciones 1 a 13, donde la forma de dosificación es preparada usando granulación por vía seca.
15. Una forma de dosificación de de liberación controlada de matriz hidrofílica apta para administración a un sujeto que comprende 5,8, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, ó la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, HPMC, fosfato de calcio dibásico, y estearato de magnesio.
16. Una forma de dosificación de liberación controlada de matriz hidrofóbica apta par administración a un sujeto que comprende 5,8, 14-triazotetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, ó una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto anterior, manitol, cera carnauba, ácido esteárico, dióxido de silicio, y estearato de magnesio.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-043497 - 00005-0000

Fecha: 2008-08-13 16:39:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 890176889-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 63.913
FECHA : AGOSTO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81234064	11/08/2008	2,571,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

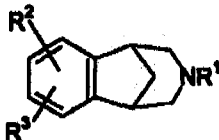
CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International BureauDL
205

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 221/22, A61K 31/435, C07D 471/08, 498/08, 513/08	A1	(11) International Publication Number: WO 99/35131 (43) International Publication Date: 15 July 1999 (15.07.99)
(21) International Application Number: PCT/IB98/01813 (22) International Filing Date: 13 November 1998 (13.11.98) (30) Priority Data: 60/070,245 31 December 1997 (31.12.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): COE, Jotham, Wadsworth [US/US]; 8 Bush Hill Drive, Niantic, CT 06357 (US). BROOKS, Paige, Roanne, Palmer [US/US]; 9 Wyassup Road, North Stonington, CT 06359 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, 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, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: ARYL FUSED AZAPOLYCYCLIC COMPOUNDS		
(I)		
(57) Abstract Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, wherein R¹, R², R³ and n are defined as in the specification, intermediates in the synthesis of such compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and methods of using such compounds in the treatment of neurological and psychological disorders are claimed.		



US006190696B1

(12) **United States Patent**
Groenewoud

(10) **Patent No.:** **US 6,190,696 B1**

(45) **Date of Patent:** **Feb. 20, 2001**

(54) **STABILIZED THYROXINE MEDICATIONS**

5,635,209 * 6/1997 Groenewoud et al. 424/464

(76) **Inventor:** **Pieter J. Groenewoud**, 4 Westover Ct.,
Yardley, PA (US) 19067

OTHER PUBLICATIONS

(*) **Notice:** Under 35 U.S.C. 154(b), the term of this
patent shall be extended for 0 days.

Rapaka et al. facile hydrolytic cleavage of N,O-diheptafluorobutyryl derivatives of thyroidal amino acids. J. Chromatography. vol. 236:496-498, 1982.*

(21) **Appl. No.:** **09/327,256**

Nakamura et al. Formation and Reduction of ascorbate radicals by hog thyroid microsomes, Archives of Biochemistry and Biophysics. vol. 305: 84-90, Aug. 1, 1993.*

(22) **Filed:** **Jun. 7, 1999**

* cited by examiner

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. 09/092,819, filed on
Jun. 8, 1998, now abandoned.

Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—Lakshmi Channavajjala

(51) **Int. Cl.**⁷ **A61K 9/20; A61K 38/00**
(52) **U.S. Cl.** **424/464; 424/465; 424/475;**
514/5

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Zachary T. Wobensmith, III

(58) **Field of Search** **424/464, 465,**
424/475; 514/5

(57) **ABSTRACT**

Thyroxine medications which include combinations of levothyroxine, and/or liothyronine, or dextrothyroxine, or thyroid, and one or more iodine salts, or iodine donor compounds are described, which produce a stable thyroxine medication, with a long shelf life. A method for manufacturing the medications is also described.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,225,204 * 7/1993 Chen et al. 424/484

8 Claims, No Drawings

D3
206

vegetable oil, offered by Mendel under the name Lubritab®. Lubritab® is chemically less reactive than other commonly used lubricants and therefore has excellent formulation compatibility.

EXAMPLE 1

The following example covers the stabilization of two different strengths of levothyroxine and compares the stabilizing effect with a control formulation, using only microcrystalline cellulose and other excipients as well as a commercially available preparation. The formulations were compared after being subjected to accelerated stability conditions of 60° Celsius for 14 days.

The products were analyzed on a daily basis to measure the amount of potency loss in percent of the label claim.

In order to prepare the control formulation and the stabilized formulation a levothyroxine trituration was prepared as follows.

Composition of the Levothyroxine Titration

Levothyroxine Sodium Microfine (hydrous)	27.14 g
Microcrystalline Cellulose	100.0 g
Microcrystalline Cellulose	100.0 g
Microcrystalline Cellulose	200.0 g
Microcrystalline Cellulose	400.0 g
Microcrystalline Cellulose	1572.86 g
Total:	2400.0 g

The microcrystalline cellulose is de-agglomerized through a 40 mesh screen before use. Mix the levothyroxine sodium with 100 gram of the microcrystalline cellulose and mix intensively (this can be achieved in a large mortar and pestle). Pass the so obtained mixture through a 60 mesh screen to finely disperse the active though the microcrystalline cellulose (carrier). Add another 100 gram of microcrystalline cellulose and mix again. Repeat the screening step through the 60 mesh screen. This mixture is further triturated with the remaining microcrystalline cellulose being added in to similar steps. After the 200 and 400 g microcrystalline cellulose are added this mixture is now charged into a V-blender equipped with an intensifier bar together with 1572.86 g of microcrystalline cellulose.

The blender is started with the intensifier bar activated and blended for three minutes.

The resulting blend, off-white with acceptable flow characteristics, has basically a similar appearance as regular microcrystalline cellulose.

Preparation of Stabilizer/Carrier Mixture

microcrystalline cellulose	28.46 kg
sodium iodide	40 g
Total:	28.50 kg

Procedure

The sodium iodide is dissolved in 5700 mL of purified water in a suitable stainless steel container at room temperature. The stabilizer rapidly dissolves and the resulting solution is clear and colorless.

The microcrystalline cellulose is charged into a planetary blender of suitable size, in this case a Hobart mixer was used but other pharmaceutical granulation equipment may be used alternatively.

Before adding the stabilizer solution the moisture content of the microcrystalline cellulose is measured. This moisture level will be used as the target moisture content after drying.

The mixer is started and the solution is now slowly added to the microcrystalline cellulose until all has been dispersed and a homogeneous mixture is obtained. The material so obtained is a damp granular mixture and is transferred to drying racks for drying in a drying oven at 60° Celsius until a moisture content of $\pm 1\%$ of the initial value is obtained. Alternatively drying of this mixture can be done in standard pharmaceutical dryers such as fluid bed dryers manufactured by Glatt or Aeromatic. Drying temperature can also be varied but extremely high temperatures should be avoided.

After drying the material was screened through a 30 mesh screen and collected in suitable containers until further processed. The resulting powder is off-white with acceptable flow characteristics and similar in appearance as regular microcrystalline cellulose. The process is repeated until sufficient material is obtained for further processing of the finished product batches.

Manufacturing of Stabilized and Control Tablets

Stabilized levothyroxine tablets of 25 mcg and 100 mcg were made as follows.

25 mcg tablets stabilized		
	Per Tablet	Per Batch
levothyroxine titration	2.50 mg	32.50 g
microcrystalline cellulose	10.85 mg	141.05 g
stabilizer/carrier mixture	95.00 mg	1235 g
crosscarmellose sodium	1.10 mg	14.30 g
magnesium stearate	0.55 mg	7.15 g
Total:	110.0 mg	1430.00 g

Charge the following ingredients into a small V-blender: levothyroxine titration, microcrystalline cellulose, stabilizer/carrier mixture, crosscarmellose sodium after screening through a 40 mesh screen and blend for 15 minutes. Add after passing through a 40 mesh screen magnesium stearate and continue to blend for 3 more minutes.

The mixture is used to compress tablets with an average tablet target weight of 110 mg. A Colton tablet press was used equipped with compression tools of $\frac{3}{32}$ in diameter. The tablets obtained had a hardness of 4-6 kp with a thickness of 3.4-3.6 mm. The tablets disintegrated very rapidly.

100 mcg tablets stabilized		
	Per Tablet	Per Batch
levothyroxine titration	10.00 mg	130.00 g
microcrystalline cellulose	3.35 mg	43.55 g
stabilizer/carrier mixture	95.00 mg	1235 g
crosscarmellose sodium	1.10 mg	14.30 g
magnesium stearate	0.55 mg	7.15 g
Total:	110.0 mg	1430.0 g

Charge the following ingredients into a small V-blender: levothyroxine titration, microcrystalline cellulose, stabilizer/carrier mixture, crosscarmellose sodium after screening through a 40 mesh screen and blend for 15 minutes. Add after passing through a 40 mesh screen magnesium stearate and continue to blend for 3 more minutes.

The mixture is used to compress tablets with an average tablet target weight of 110 mg. A Colton tablet press was used equipped with compression tools of $\frac{3}{32}$ in diameter.

US 6,190,696 B1

7

The tablets obtained had a hardness of 4-6 kp with a thickness of 3.4-3.6 mm. The tablets disintegrated very rapidly.

Both batches were packaged in HDPE containers of a size and shape typical of those used in the pharmaceutical industry, and stored in a stability chamber at a temperature of 60° Celsius to evaluate the effectiveness of the stabilizer.

<u>25 mcg tablets control</u>		
	Per Tablet	Per Batch
levothyroxine titration	2.50 mg	50.00 g
microcrystalline cellulose	105.85 mg	2117.00 g
crosscarmellose sodium	1.10 mg	22.00 g
magnesium stearate	0.55 mg	11.00 g
Total:	110.0 mg	2200.0 g

Charge the following ingredients into a small V-blender: levothyroxine titration, microcrystalline cellulose, crosscarmellose sodium after screening through a 40 mesh screen and blend for 15 minutes. Add after passing through a 40 mesh screen magnesium stearate and continue to blend for 3 more minutes.

The mixture is used to compress tablets with an average tablet target weight of 110 mg. A Colton tablet press was used equipped with compression tools of 3/32" in diameter. The tablets obtained had a hardness of 4-6 kp with a thickness of 3.4-3.6 mm. The tablets disintegrated very rapidly.

<u>100 mcg tablets stabilized</u>		
	Per Tablet	Per Batch
levothyroxine titration	10.00 mg	200.00 g
microcrystalline cellulose	98.35 mg	1967.00 g
crosscarmellose sodium	1.10 mg	22.00 g
magnesium stearate	0.55 mg	11.00 g
Total:	110.0 mg	2200.00 g

8

Charge the following ingredients into a small V-blender: levothyroxine titration, microcrystalline cellulose, stabilizer/carrier mixture, crosscarmellose sodium after screening through a 40 mesh screen and blend for 15 minutes. Add after passing through a 40 mesh screen magnesium stearate and continue to blend for 3 more minutes.

The mixture is used to compress tablets with an average tablet target weight of 110 mg. A Colton tablet press was used equipped with compression tools of 3/32" in diameter. The tablets obtained had a hardness of 4-6 kp with a thickness of 3.4-3.6 mm. The tablets disintegrated very rapidly.

Both batches were packaged in HDPE containers of a size and shape typical of those used in the pharmaceutical industry, and stored in a stability chamber at a temperature of 60° Celsius to provide a control formulation to compare against the stabilized version using a sodium iodide. All four batches were tested to evaluate content uniformity per USP and all four passed with a wide margin confirming sufficient mixing of the blend.

The tablets that were subjected to stress conditions were tested on a daily basis to measure potency loss using a current USP liquid chromatographic procedure. The results displayed in the following tables and figures clearly demonstrate the effectiveness of sodium iodide.

Results for the 100 mcg batches showed similar degradation patterns and again demonstrated the superior action of the sodium iodide versus the control batch and the commercial product.

To suppress analytical variability the results were evaluated using linear regression and through interpolation a more accurate set of results was obtained than the unprocessed data. The following table displays the results of the regression analysis.

<u>Levothyroxine batches after 14 days stress conditions [60° C.]</u>							
	day 2	day 4	day 6	day 8	day 10	day 12	day 14
<u>Lot Description [25 mcg]:</u>							
Commercial Product	3.7%	7.2%	10.7%	14.1%	17.7%	21.2%	24.7%
Control batch + desiccant in container	6.2%	8.5%	10.7%	13.0%	15.2%	17.5%	19.7%
Stabilized batch + desiccant in container	0.3%	1.3%	2.3%	3.3%	4.3%	5.3%	6.3%
Control batch No desiccant in container	5.1%	8.3%	11.5%	14.8%	18.0%	21.2%	24.4%
Stabilized batch No desiccant in container	0.4%	1.7%	3.0%	4.2%	5.5%	6.7%	8.0%
<u>Lot Description [100 mcg]:</u>							
Commercial Product	7.5%	10.0%	12.6%	15.1%	17.6%	20.1%	22.6%
Control batch + desiccant in container	7.0%	8.9%	10.9%	12.8%	14.7%	16.6%	18.6%
Stabilized batch + desiccant in container	2.6%	3.2%	3.8%	4.4%	5.0%	5.6%	6.2%
Control batch No desiccant in container	5.9%	8.0%	10.1%	12.2%	14.3%	16.4%	18.5%

-continued

Levothyroxine batches after 14 days stress conditions [60° C.]

	day 2	day 4	day 6	day 8	day 10	day 12	day 14
container							
Stabilized batch No desiccant	3.5%	4.4%	5.4%	6.3%	7.3%	8.2%	9.1%
in container							

To further evaluate the effectiveness of the invention three scale-up batches were prepared of 200,000 tablets each. This time a 300 mcg tablet was included. A 300 mcg is typically the highest strength that is commercially offered.

The batches were prepared in a similar fashion as the smaller scale batches however same design equipment, but much larger was used. The batches processed the same way and testing showed that all USP specifications could be met with a wide margin. The tablets were tested to include assay, content uniformity and dissolution.

To eliminate the analytical variability sometimes encountered the results would be processed using linear regression techniques. The results acquired through interpolation confirm earlier findings as follows.

active ingredient. The levothyroxine sodium microfine (hydrous) is intimately mixed with 200 g of Carrier/stabilizer (from example 1) in a high shear granulator such as a Robocoupe® or equivalent for approximately 5 minutes. The mixture so obtained is transferred to a V-blender with intensifier bar and 200 g of Carrier/stabilizer (from example 1) is added. The mixture is blended with the intensifier bar engaged for 10 minutes. To this mixture 390.95 g of Carrier/stabilizer (from example 1) is added and mixing is continued for 10 more minutes. The resulting blend is compressed into tablets using 1/4" compression tooling. The tablets are now milled using an oscillating granulator fitted with a 0.5 mm screen. The granular material obtained is screened using a 40 mesh and a 100 mesh screen.

Storage at 60° C. tested after the listed number of days (Levothyroxine Tablets)

Lot Description [Scale-up study]:	2	4	6	8	10	12	14	30
25 mcg batch size 200,000	2.9%	3.4%	3.9%	4.4%	4.9%	5.5%	6.0%	10.1%
100 mcg batch size 200,000	2.7%	3.0%	3.3%	3.6%	3.8%	4.1%	4.4%	8.7%
300 mcg batch size 200,000	2.5%	2.9%	3.3%	3.7%	4.1%	4.5%	4.9%	8.1%

From the experiment it is clear that scale-up does not have an adverse effect on the stabilization effectiveness of sodium iodide to prevent accelerated loss of potency seen in the control batches and commercially available products.

Further studies confirmed that the stabilized products using sodium iodide are not considered thermo-labile under USP guidelines. The commercially available product and the control batches are considered thermo-labile using these guidelines and would require labeling as such.

EXAMPLE 2

This example describes a method to decrease the amount of stabilizer used in the final formulation significantly, by making an intermediate product consisting of granules containing levothyroxine sodium co-processed with stabilizer/carrier.

Ingredient	Amount per batch
Levothyroxine sodium microfine (hydrous)	9.05 g
Carrier/stabilizer (from example 1)	200.00 g
Carrier/stabilizer (from example 1)	200.00 g
Carrier/stabilizer (from example 1)	390.95 g
Total:	800.00 g

Preparation of Granules

All ingredients are de-agglomerized by using a 40 mesh screen for the stabilizer/carrier and a 60 mesh screen for the

The fraction that is smaller than 40 mesh but larger than 100 mesh is collected. The fractions that are not acceptable are recycled by compression into tablets and subsequent milling and repetition of the screening to obtain the desired granular fraction. A yield of approximately 80% can be expected.

Is granular free-flowing material consists of stabilized levothyroxine granulation and can be further processed into tablets or capsules if so desired.

Tablets can be manufactured according to the following procedure.

Levothyroxine 300 mcg tablets [batch size 10,000 tablets]

Ingredients:	Per tablet	Per batch
Stabilized levothyroxine granulation (40-100 mesh)	30.00 mg	300.00 g
Prosolv™ SMCC 50 (Silicified micro-crystalline sodium) granulation 40-100 mesh	65.00 mg	650.00 g
Emcosoy® (soy polysaccharides)	4.00 mg	40.00 g
Sodium Stearyl Fumarate	1.00 mg	10.00 g
Total:	100.00 mg	1000.00 g

Procedure

An excess of Prosolov™ SMCC 50 is compressed into tablets. The tablets are now milled using an oscillating granulator fitted with sharp edge 0.5 mm screen. The granular material obtained is screened using a 40 mesh and a 100 mesh screen. The fraction that is smaller than 40 mesh but larger than 100 mesh is collected. The fractions that are not

2/10
2/10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R OLARTE
Apoderado

ASUNTO Radicación 04-043497
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio 11623
 Folios 10

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/IB02/04612
Fecha de Presentación Internal. 04 de Noviembre de 2002

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

Descripción: Folios: 55 a 147 y 155 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 148 a 154 como se radicó inicialmente
 Folios 202 y 203 modificadas

Prioridad: Folios: 01
 US, 30 de Noviembre de 2001, 60/334,652

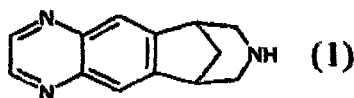
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 30 de Noviembre de 2001 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE 5, 8,14-TRIAZATETRACICLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-HEXADECA-2(11)3,5,7,9-PENTAENO"

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en formas farmacéuticas orales y de liberación controlada (LC) del compuesto 5, 8, 14-triazaciclótetraciclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-(2,11)3,5,7,9-pentaeno y sus sales. Se refiere además a una composición de baja dosificación de liberación inmediata (LI)



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de “reducir la adicción a la nicotina o para ayudar en el cese o reducción del uso del tabaco y las nauseas producidas por su retiro”.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas de 5,8,14-triazaciclótetraciclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-(2,11)3,5,7,9-pentaeno y sus sales.

IPC: A61K9/22; A61K9/20; A61K9/26; A61K9/28; A61K31/495; A61K31/4985; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38.

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud presentada se refiere a un carbohidrato reductor, el cual no se encuentra sustentado en los ejemplos de la descripción.

En la reivindicación 1 se expresa *aproximadamente*, término impreciso

La reivindicación 7 se encuentra de forma independiente con respecto a la reivindicación principal (No 1)

Las reivindicaciones 15 y 16 en cuanto a la matriz de liberación controlada se encuentran de forma independiente de la reivindicación 1, por lo tanto se le sugiere al solicitante realizar la dependencia correspondiente.

5. Determinación del Estado de la Técnica

- La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 30 de Noviembre de 2001

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 30/11/2001 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 99/35131	"Aryl fused azapolycyclic compounds"	15/07/1999
D3	US 6190696	Stabilized thyroxine medications	20/02/2001

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)

1) Respecto a la solicitud en estudio:

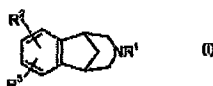
La reivindicación 1 se refiere a una forma de dosificación de liberación controlada apta para la administración a un sujeto que comprende 5,8,14-triazaciclótetraciclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-(2,11)3,5,7,9-pentaeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 15 por ciento peso/peso de celulosa

212 212

microcristalina (MCC), del 47 al 54 por ciento peso/peso de fosfato de calcio dibásico, del 30 al 35 por ciento peso/peso de manitol y menos del 5 por ciento peso/peso de un carbohidrato reductor, que tiene una cubierta de liberación controlada.

2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 enseña previamente compuestos azapolicíclicos aril fusionados de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticas (Ver resumen) El compuesto de la solicitud presentada se encuentra previamente descrito en la anterioridad **D1** y sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con sus composiciones farmacéuticas (Ver página 55, ejemplo 26)



Las composiciones de **D1** se refieren a los agentes activos de fórmula I, efectivos para reducir la adicción a la nicotina o para ayudar en el cese o reducción del uso del tabaco y las náuseas producida por su retiro, en un soporte farmacéuticamente aceptable. (Ver página 8, líneas 12-16, reivindicación 7)

Entre las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se encuentran entre otros el ácido cítrico, succínico y tartárico (Ver página 10, líneas 14-16)

Para administración oral en el documento **D1**, las tabletas contienen excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina y puede usar desintegrantes tales como almidón (maíz, papa o tapioca), ácido algínico, y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes como PVP, sacarosa, gelatina y acacia. Como lubricantes se encuentran el estearato de magnesio, talco, y laurilsulfato de sodio para propósitos de compresión. (Ver página 34, líneas 5-10)

D1 ya sugería entonces, las composiciones del agente activo en tabletas y con excipientes tales como celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y estearato de magnesio, con el propósito de emplearlos en la preparación de formas farmacéuticas administrados solos o en combinación en soportes o diluentes.

D3 enseña previamente formulaciones estables de tiroxina con una vida larga de anaquel (Ver resumen)

Entre los ejemplos enseñados en **D3** se encuentran formulaciones que contienen celulosa microcristalina, una mezcla soporte estabilizadora, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. (Ver ejemplos)

3) Estado de la Técnica más cercano: **D1**

La diferencia de la solicitud presentada con **D1** es la forma de dosificación controlada. En **D1** se sugieren los excipientes empleados en la formulación tales como celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y estearato de magnesio.

La diferencia con **D3** es el fármaco el cual no es el compuesto 5,8,14-triazaciclótetraciclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-(2,11)3,5,7,9-pentaeno y que no se encuentra en forma de liberación controlada.

El efecto técnico logrado el cual es una composición estable y uniforme que ayude a la reducción de la nicotina, es obtenido mediante la preparación de una composición de liberación controlada del compuesto 5,8,14-triazacicotetraciclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-(2,11)3,5,7,9-pentaeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El problema técnico objetivo el cual es "reducir la adicción a la nicotina o para ayudar en el cese o reducción del uso del tabaco y las nauseas producidas por su retiro" mediante una formulación de liberación controlada, sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en las composiciones divulgadas previamente en D1 del compuesto 5,8,14-triazacicotetraciclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-(2,11)3,5,7,9-pentaeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en sistemas de dosificación de tabletas de liberación controlada (D3); de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad inventiva.

Es evidente para el experto en la materia que partir de las enseñanzas en D1 con los excipientes previamente sugeridos como celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y estearato de magnesio para la fabricación de tabletas del compuesto de la solicitud presentada emplearlos para fabricar una forma de liberación controlada y emplear el documento D3 con croscarmelosa sódica. D3 además sugiere una mezcla estabilizadora, la cual para el compuesto en mención de acuerdo con los conocimientos medios en tecnología farmacéutica, pueden ser empleados por ejemplo el fosfato dicálcico (previamente sugerido en D1) y el manitol.

El solicitante varía las diferentes proporciones de los excipientes previamente conocidos para preparar y estabilizar tabletas y las recubre como por ejemplo con acetato de celulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, materias primas ampliamente usadas para el recubrimiento de tabletas y preparación de formas de liberación controlada.

No se evidencia un efecto inesperado de las composiciones de la solicitud presentada, pues no se observa, comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, el aporte superior pues para el experto en la materia resulta obvio desarrollar las composiciones del compuesto 5,8,14-triazacicotetraciclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-(2,11)3,5,7,9-pentaeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en liberación controlada de forma tal que sea más estable y uniforme, y su correspondiente reducción de efectos secundarios.

El solicitante además en el folio 128, se refiere a que las mezclas de manitol/fosfato dicálcico exhibía problemas de consumición, obteniéndose tabletas con una alta friabilidad y en el folio 129, se refiere a la formulación binaria más preferida como es la celulosa microcristalina/fosfato dicálcico. Además se refiere en el folio 147 que el diluyente más preferido es el fosfato dicálcico. No es claro cómo en la formulación del solicitante al adicionar manitol en la mezcla ternaria, se evitan los problemas antes mencionados en las mezclas binarias por el empleo de este excipiente.

Por lo tanto las reivindicaciones 1-16 de la solicitud presentada, carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión:

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

214 214

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 99/35131	1-16	Nivel Inventivo
D3	US 6190696	1-16	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante establece en el Folio 199 se refiere a las formulaciones de liberación inmediata las cuales tienen como *desventaja causar náuseas al paciente*, sin embargo no se evidencia este resultado en los datos anexados por el solicitante comparativamente con el estado de la técnica más cercano.

Para superar el problema *de la falta de uniformidad de potencia debida a la alta dilución del ingrediente activo* (Ver Folio 200), se aclara que el solicitante emplea los métodos tradicionales de mezclado clásicos en tecnología farmacéutica y que esto no representa superar el problema cuando existen cantidades más bajas de ingredientes activos en otros medicamentos.

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 60 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
 Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 OCT. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.02634	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------	---

215

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	04-043497	Fecha de presentación	12/05/2004
Nº Solicitud Internacional	PCT/IB02/04612	Fecha Solicitud Internacional	04/11/2002
Nº Prioridad	US 60/334,652	Fecha de Prioridad	30/11/2001
Documento Original	WO 03/045437	Fecha de Publicación	05/06/2003

Palabras clave	Azapolycyclic, aryl, 5,8,14-triazaciclótetraciclo [10.3.1.0 ^{2,11} .0 ^{4,9}]-hexadeca-(2,11)3,5,7,9-pentaeno
----------------	---

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K9/22; A61K9/20; A61K9/26; A61K9/28; A61K31/495; A61K31/4985; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38.

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES
WO03045437 EP1448235 KR20060125925 CA2467490 RU2272629 ES2282492T AU2002351008B

BASES DE DATOS CONSULTADAS		
ESPACENET WIPO CANADÁ USPTO PUBMED SCIENCEDIRECT/ GOOGLE PATENTS		
INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reiv. afectadas
INTERNACIONAL	17/06/2003	1-15
USPTO-FINAL REJECTION	30/07/2007	1-15

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas
WO 99/35131	Novedad	1-12

Documento	Relevancia	Reiv. afectadas

Observaciones	
Fecha del examen	25/01/2007