

206 20E

A

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095278- -00008-0000

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095278- -00008-0000

Fecha: 2008-06-13 11:41:36 Dep. 2020 NULCREACION
Tra. 11 PAI LNIEIYII Lve. 379 FASE NACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Re.: Código 011-379-444
Expediente No. 04-95.278
Fase Nacional de Solicitud
de Patente PCT
EURO-CELTIQUE S.A.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Siguiendo precisas instrucciones de mi representada adjunto un nuevo juego de reivindicaciones que reemplaza las reivindicaciones actuales 1 a 40. Las bases de estas reivindicaciones son las siguientes:
 - La nueva reivindicación 1 se basa en las reivindicaciones 1 a 11 anteriores.
 - La nueva reivindicación 2 corresponde a la reivindicación 2 anterior. La reivindicación 3 anterior ha sido suprimida.
 - Las reivindicaciones nuevas 3 a 9 corresponden a las reivindicaciones 4 a 10 anteriores. Las referencias de soporte han sido modificadas de conformidad. La reivindicación 11 anterior ha sido suprimida.

- Las nuevas reivindicaciones 10 a 12 corresponden a las reivindicaciones 12 a 14 anteriores. Las referencias de soporte han sido modificadas de conformidad. En la nueva reivindicación 10, los términos “el opioide analgésico” y “el antagonista” de la anterior reivindicación 12 han sido reemplazados por los términos “oxicodona” y “naloxona” respectivamente. En la nueva reivindicación 11, la frase “caracterizado en que la formulación comprende oxicodona y naloxona” de la reivindicación 13 anterior, ha sido suprimida.
 - La reivindicación 15 anterior ha sido suprimida.
 - Las nuevas reivindicaciones 13 a 16 corresponden a las reivindicaciones 16 a 19 anteriores. Las referencias de soporte han sido modificadas de conformidad. Las reivindicaciones 20 a 26 anteriores han sido suprimidas.
 - Las nuevas reivindicaciones 17 a 22 corresponden a las reivindicaciones 27 a 32 anteriores. Las referencias de soporte han sido modificadas de conformidad.
2. Tanto mi representada como el suscrito asumimos que el nuevo conjunto de reivindicaciones solucionará los puntos 3.1 y 3.2 del concepto técnico. Con respecto a la objeción en el punto 3.1, somos de la opinión que la nueva reivindicación 1, que se dirige directamente a una formulación farmacéutica que comprende oxicodona y naloxona, define ahora suficientemente los elementos esenciales que forman la preparación farmacéutica reivindicada.

Las objeciones en relación con la Reivindicación 24 quedan obsoletas en virtud de la eliminación de las reivindicaciones 24 a 26 pendientes actualmente.

Las objeciones referentes a la sinergia de las mezclas y a las Reivindicaciones 37 a 40 deben quedar obsoletas en virtud de la limitación de la nueva reivindicación 1 a una formulación farmacéutica que comprende oxycodona y naloxona y a la eliminación de las reivindicaciones 37 a 40.

Con respecto a la objeción en el punto 3.2 se observa además que el Examinador ya había reconocido el soporte en la descripción para una preparación farmacéutica que comprende oxycodona y naloxona según la reivindicación 1.

3. Entendemos que el Examinador considera el objeto materia de la presente invención como afectado por falta de nivel inventivo teniendo en cuenta D1 (WO 9932119) o combinaciones de D1 con D2 (WO 9932120), D3 (WO 9932120) o D4 (WO 9932120).

La nueva reivindicación se dirige a una preparación farmacéutica que comprende al menos dos compuestos farmacéuticamente activos, oxycodona y naloxona, en una matriz de difusión, caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características esenciales de liberación por etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa, y al menos u alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable, de manera sostenida invariada e independiente.

4. La descripción de WO 03/084504, que es idéntica a la presente solicitud, indica en las líneas 21-25 de la página 6, que "un problema que ocurre con frecuencia con las preparaciones de combinación es que los compuestos activos de estructuras químicas y características físicas diferentes deben combinarse en una matriz. Usualmente, este tipo de combinación lleva a perfiles de liberación diferentes para ambos componentes. Sin embargo, la liberación de ambos componentes con los mismos perfiles puede ser altamente aconsejable desde el punto de vista médico".

En la página 16, líneas 16 a 30 de WO 03/084504 se describen las desventajas de un medicamento de alivio del dolor que libera los compuestos activos de una matriz que comprende una parte relevante de material hinchable en agua. Con relaciones de masa idénticas pero con cantidades absolutas diferentes, dichas formulaciones exhiben perfiles de liberación diferentes si se mide la liberación para ciertos valores pH. La tasa de liberación del agonista y del antagonista no son independientes entre sí. Por lo tanto, el médico no puede asumir que los perfiles de liberación de ambos componentes permanezcan constantes y por consiguiente, las necesidades de hacer experimentos de titulación extensivos para cada paciente individual si desea aumentar la dosis. Por lo tanto, el rango de analgésico de que dispone el médico es limitado.

5. La presente invención ofrece una solución a este problema. Tal como se indica en las líneas 2 a 9 de la página 9 de WO 03/084504, un objeto de la presente invención es proveer una preparación farmacéutica que garantice que los compuestos activos de las preparaciones sean liberados de manera sostenida, donde la liberación de un compuesto no cambie aún en el caso que se usen diferentes cantidades del compuesto activo. Otro

objetivo de la invención es proveer composiciones farmacéuticas que no muestren ninguna dependencia de los perfiles de liberación de los compuestos activos. Tal como se indica en las líneas 21 a 24 de la página 12 el término "liberación independiente" según la invención significa que, dada la presencia de al menos dos compuestos activos, un cambio de la cantidad absoluta de un compuesto no influencia los perfiles de liberación de los otros compuestos de modo que no cambien los perfiles de liberación de los demás compuestos.

En la descripción de WO 03/084504, por ejemplo en la línea 29 de la página 16 a la línea 4 de la página 17, se indica explícitamente que "sorprendentemente se ha encontrado que formulaciones para medicamentos con una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, permiten una liberación sostenida, invariada, y donde estén presentes varios compuestos, la liberación independiente de los compuesto activos, cuando la matriz de difusión comprende etilcelulosa como la sustancia que forma el andamiaje de la matriz y además se determina con respecto a sus características de liberación esenciales, por etilcelulosa y/o al menos un alcohol graso".

6. Se indica además en las líneas 5 a 9 de la página 17 que "dado el presente conocimiento, principalmente formulaciones con este tipo de matriz de difusión permiten la liberación de los compuestos activos de la manera inventiva ya mencionada". Actualmente, las formulaciones con una matriz de difusión hinchable no se consideran apropiadas para ello. Por lo tanto, la liberación de los compuestos activos de una matriz de difusión no hinchable es esencial para el funcionamiento ventajoso de liberación sostenida, invariada e independiente según la invención.

6

211

20

7. Respetuosamente, se sugiere que ni D1 ni D2 motivan a una persona versada en la técnica a proveer las presentes preparaciones que comprenden una matriz de difusión sustancialmente no hinchable con el fin de alcanzar la liberación beneficiosa antes mencionada de los compuestos activos. Partiendo de estos documentos, una persona versada en la técnica aún tendría que ignorar ciertos agentes de formación, como hidroxialquil celulosa, los cuales son considerados beneficiosos en los documentos de la técnica anterior. Por lo tanto, somos de la opinión que la nueva reivindicación 1 es inventiva sobre D1 y D2.
8. Lo mismo aplica para D3 y D4 que tampoco indican a la persona versada a la combinación de la nueva reivindicación 1 y ni siquiera tratan las formulaciones de liberación sostenida. Basada en las descripciones de dichos documentos, la persona versada en la técnica no tiene ningún motivo para usar formulaciones de liberación sostenida en cambio de formulaciones de liberación inmediata con el fin de lograr las características beneficiosas antes mencionadas.
9. Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, somos de la opinión que una persona versada en la técnica, basada en los documentos D1, D2, D3 o D4 o una combinación de los mismos, no llegaría a la preparación farmacéutica que se reclama aquí, que comprende oxicodona y naloxona en una matriz de liberación controlada no hinchable, que libere los compuestos activos de manera sostenida, invariada e independiente.

10. Teniendo en cuenta lo dispuesto por el Consejo de Estado en sentencia proferida dentro del Expediente No. 7684 el 22 de Octubre de 2004 y acogida por esa Superintendencia mediante memorando interno de fecha 22 de Diciembre de 2004 dirigido a los funcionarios de la Delegatura de Propiedad Industrial, no se hace necesario acompañar comprobante de pago por concepto de modificación de la solicitud por cuanto el nuevo pliego reivindicatorio se presenta a instancia de la Superintendencia en cumplimiento de lo ordenado por el artículo 45 de la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito conceder el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,



LUIS-FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica estable durante almacenamiento, que comprende al menos dos compuestos farmacéuticamente activos en una matriz de difusión, caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable, de una manera sostenida, invariada e independiente, en donde la formulación comprende oxicodona y naloxona como los compuestos farmacéuticamente activos.
2. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada en que el alcohol graso comprende laurilo, miristilo, estearilo, cetilestearilo, cerilo y/o alcohol cetil, preferiblemente, alcohol estearilo.
3. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada en que la formulación no comprende cantidades relevantes de sustancias alcalinas y/o hinchables en agua, en particular, derivados de ácido acrílico y/o hidroxialquilcelulosas.
4. La formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que la formulación comprende excipientes farmacéuticos comunes, particularmente rellenadores, lubricantes, agentes de flujo y/o plastificantes.
5. La formulación farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada en que los rellenadores son seleccionados del grupo compuesto por azúcares, preferiblemente lactosa, glucosa y/o sacarosa, almidones e hidrolisatos de los mismos, preferiblemente celulosa microcristalina y/o celactosa, alcoholes de azúcar, preferiblemente sorbitol y/o manitol, sales de calcio bajamente solubles, preferiblemente hidrogenfosfato cálcico, dicalciofosfato o tricalciofosfato y/o povidona.
6. La formulación farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada en que comprende estearato de magnesio, estearato de calcio y/o

Duchamier
US 3965256
1342672

laureato de calcio y/o ácidos grasos, preferiblemente ácido esteárico como lubriante.

7. La formulación farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada en que comprende sílice altamente dispersa, preferiblemente Aerosil®, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, magnesio y/o calcioestearato como agente de flujo.
8. La formulación farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada en que comprende dibutil sebacato como plastificante.
9. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que la formulación puede guardarse por un periodo de al menos dos (años) ^{9m} bajo condiciones estándar (60% humedad relativa, 25°C) de acuerdo con las pautas de admisión.
10. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada en que oxicodona y naloxona están presentes en la forma de sus derivados farmacuticamente aceptables e igualmente activos, tales como la base libre, sales y similares, preferiblemente como clorhidrato, sulfato, bisulfato, tatrato, nitrato, citrato, bitatrato, fosfato, malato, maleato, hidrobromuro, hidroyodo, fumarato o succinato.
11. La formulación farmacéutica según la reivindicación 10, en donde oxicodona está presente en una cantidad entre 10 y 150 mg, preferiblemente de 10 a 80 mg y naloxona está presente en una cantidad entre 1 y 50 mg por dosis unitaria.
12. La formulación farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada en que la formulación comprende oxicodona y naloxona en una relación de peso que va de un máximo de 25:1 preferiblemente máximo de 20:1, 15:1 y más preferiblemente de 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.
13. La preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que la formulación es una ^Ttableta, preferiblemente una tableta multicapa, una cápsula, gragea, un granulado y/o un polvo.
14. La formulación farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizada en que la preparación farmacéutica es adecuada para aplicación oral, nasal y/o rectal.

Resultado a
? alcanzar!

- 215 10
315
15. La formulación farmacéutica según cualquier de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que la formulación es producida por granulación por agregación, granulación pana, preferiblemente, por granulación pana.
 16. La formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada en que la formulación es producida por extrusión.
 17. Un método para producir una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada en que se usa granulación, preferiblemente granulación por agregación, granulación pana, en particular granulación pana.
 18. El método para producir una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es un método de extrusión, en donde se usan extrusores contra-rotadores o co-rotadores de tornillo sencillo o múltiple, con o sin elementos de manipulación.
 19. El método según la reivindicación 18, que es un método de extrusión, en donde se usan extrusores contra-rotadores de tornillos gemelos, preferiblemente sin elementos de manipulación.
 20. El método según la reivindicación 18 o 19, caracterizado en que la temperatura de las zonas de calentamiento de los extrusores es entre 20°-120°, preferiblemente, entre 50°-100°C, más preferiblemente entre 50°-90°C y aún más preferiblemente entre 50°-70°C.
 21. El método según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizado en que el diámetro de la boquilla del extrusor es entre 1 y 10 mm, preferiblemente entre 3 y 5 mm.
 22. El método según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, caracterizado en que la temperatura resultante en el extrusor no influencia la estabilidad de los compuestos activos.

D₂

216 216

When the hydrophobic material is a hydrocarbon, the hydrocarbon preferably has a melting point of between 25° and 90°C. Of the long chain hydrocarbon materials, fatty (aliphatic) alcohols are preferred. The oral dosage form may contain up to 60% (by weight) of at least one digestible, long chain hydrocarbon.

5 Preferably, the oral dosage form contains up to 60% (by weight) of at least one polyalkylene glycol.

The hydrophobic material is preferably selected from the group consisting of alkylcelluloses, acrylic and methacrylic acid polymers and copolymers, shellac, zein, hydrogenated castor oil, hydrogenated vegetable oil, or mixtures thereof. In certain
10 preferred embodiments of the present invention, the hydrophobic material is a pharmaceutically acceptable acrylic polymer, including but not limited to acrylic acid and methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate, methyl methacrylate copolymers, ethoxy-ethyl methacrylates, cyanoethyl methacrylate, aminoalkyl methacrylate copolymer, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), methacrylic acid alkylamine copolymer,
15 poly(methyl methacrylate), poly(methacrylic acid)(anhydride), polymethacrylate, polyacrylamide, poly(methacrylic acid anhydride), and glycidyl methacrylate copolymers. In other embodiments, the hydrophobic material is selected from materials such as hydroxyalkylcelluloses such as hydroxypropylmethylcellulose and mixtures of the foregoing.

Preferred hydrophobic materials are water-insoluble with more or less pronounced
20 hydrophilic and/or hydrophobic trends. Preferably, the hydrophobic materials useful in the invention have a melting point from about 30° to about 200°C, preferably from about 45°C to about 90°C. Specifically, the hydrophobic material may comprise natural or synthetic waxes, fatty alcohols (such as lauryl, myristyl, stearyl, cetyl or preferably cetostearyl alcohol), fatty acids, including but not limited to fatty acid esters, fatty acid glycerides
25 (mono-, di-, and tri-glycerides), hydrogenated fats, hydrocarbons, normal waxes, stearic acid, stearyl alcohol and hydrophobic and hydrophilic materials having hydrocarbon backbones. Suitable waxes include, for example, beeswax, glycowax, castor wax and carnauba wax. For purposes of the present invention, a wax-like substance is defined as any material which is normally solid at room temperature and has a melting point of from about 30° to about
30 100°C.

217
217

Suitable hydrophobic materials which may be used in accordance with the present invention include digestible, long chain (C_8 - C_{50} , especially C_{12} - C_{40}), substituted or unsubstituted hydrocarbons, such as fatty acids, fatty alcohols, glyceryl esters of fatty acids, mineral and vegetable oils and natural and synthetic waxes. Hydrocarbons having a melting point of between 25° and 90°C are preferred. Of the long chain hydrocarbon materials, fatty (aliphatic) alcohols are preferred in certain embodiments. The oral dosage form may contain up to 60% (by weight) of at least one digestible, long chain hydrocarbon.

Preferably, a combination of two or more hydrophobic materials are included in the matrix formulations. If an additional hydrophobic material is included, it is preferably selected from natural and synthetic waxes, fatty acids, fatty alcohols, and mixtures of the same. Examples include beeswax, carnauba wax, stearic acid and stearyl alcohol. This list is not meant to be exclusive.

One particular suitable matrix comprises at least one water soluble hydroxyalkyl cellulose, at least one C_{12} - C_{36} , preferably C_{14} - C_{22} , aliphatic alcohol and, optionally, at least one polyalkylene glycol. The at least one hydroxyalkyl cellulose is preferably a hydroxy (C_1 to C_6) alkyl cellulose, such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and, especially, hydroxyethylcellulose. The amount of the at least one hydroxyalkyl cellulose in the present oral dosage form will be determined, inter alia, by the precise rate of opioid release required. The at least one aliphatic alcohol may be, for example, lauryl alcohol, myristyl alcohol or stearyl alcohol. In particularly preferred embodiments of the present oral dosage form, however, the at least one aliphatic alcohol is cetyl alcohol or cetostearyl alcohol. The amount of the at least one aliphatic alcohol in the present oral dosage form will be determined, as above, by the precise rate of opioid release required. It will also depend on whether at least one polyalkylene glycol is present in or absent from the oral dosage form. In the absence of at least one polyalkylene glycol, the oral dosage form preferably contains between 20% and 50% (by wt) of the at least one aliphatic alcohol. When at least one polyalkylene glycol is present in the oral dosage form, then the combined weight of the at least one aliphatic alcohol and the at least one polyalkylene glycol preferably constitutes between 20% and 50% (by wt) of the total dosage.

In one embodiment, the ratio of, e.g., the at least one hydroxyalkyl cellulose or acrylic resin to the at least one aliphatic alcohol/ polyalkylene glycol determines, to a considerable

218
~~218~~

extent, the release rate of the opioid from the formulation. A ratio of the at least one hydroxyalkyl cellulose to the at least one aliphatic alcohol/polyalkylene glycol of between 1:2 and 1:4 is preferred, with a ratio of between 1:3 and 1:4 being particularly preferred.

5 The at least one polyalkylene glycol may be, for example, polypropylene glycol or, which is preferred, polyethylene glycol. The number average molecular weight of the at least one polyalkylene glycol is preferred between 1,000 and 15,000 especially between 1,500 and 12,000.

10 Another suitable controlled release matrix would comprise an alkylcellulose (especially ethyl cellulose), a C₁₂ to C₃₆ aliphatic alcohol and, optionally, a polyalkylene glycol.

In another preferred embodiment, the matrix includes a pharmaceutically acceptable combination of at least two hydrophobic materials.

15 In addition to the above ingredients, a controlled release matrix may also contain suitable quantities of other materials, e.g. diluents, lubricants, binders, granulating aids, colorants, flavorants and glidants that are conventional in the pharmaceutical art.

PROCESSES FOR PREPARING MATRIX - BASED BEADS

20 In order to facilitate the preparation of a solid, controlled release, oral dosage form according to this invention, any method of preparing a matrix formulation known to those skilled in the art may be used. For example incorporation in the matrix may be effected, for example, by (a) forming granules comprising at least one water soluble hydroxyalkyl cellulose and opioid or an opioid salt; (b) mixing the hydroxyalkyl cellulose containing granules with at least one C₁₂ - C₃₆ aliphatic alcohol; and (c) optionally, compressing and shaping the granules. Preferably, the granules are formed by wet granulating the hydroxy-
25 alkyl cellulose/opioid with water. In a particularly preferred embodiment of this process, the amount of water added during the wet granulation step is preferably between 1.5 and 5 times, especially between 1.75 and 3.5 times, the dry weight of the opioid.

30 In yet other alternative embodiments, a spheronizing agent, together with the active ingredient can be spheronized to form spheroids. Microcrystalline cellulose is preferred. A suitable microcrystalline cellulose is, for example, the material sold as Avicel PH 101 (Trade Mark, FMC Corporation). In such embodiments, in addition to the active ingredient and

United States Patent [19]

Mony et al.

[11] 3,950,508

[45] Apr. 13, 1976

219 219
D₃

[54] PROCESS FOR OBTAINING PHARMACEUTICAL SUSTAINED RELEASES

[75] Inventors: Claude Mony; Geneviève Costes,
both of Orleans, France

[73] Assignee: Laboratoires Servier, France

[22] Filed: May 7, 1973

[21] Appl. No.: 358,116

2,993,836	7/1961	Nash et al.	424/19
3,079,303	2/1963	Raff et al.	424/35 X
3,133,863	5/1964	Tansey	424/19
3,148,124	9/1964	Gaunt	424/22
3,453,360	7/1969	Hill	424/22
3,507,952	4/1970	Rednick et al.	424/22
3,728,445	4/1973	Bardani	424/22
3,773,920	11/1973	Nakamoto et al.	424/19
3,773,921	11/1973	Sheth et al.	424/19

Primary Examiner—Shep K. Rose

Attorney, Agent, or Firm—Gordon W. Hueschen

[30] Foreign Application Priority Data

May 10, 1972 France 72.16616

[52] U.S. Cl. 424/19; 424/22; 424/362

[51] Int. Cl. A61K 9/22

[58] Field of Search 424/19-22,
424/362

[56] References Cited

UNITED STATES PATENTS

2,980,589 4/1961 de Grunigen 424/362

[57]

ABSTRACT

Delayed action pharmaceutical tablets are prepared from admixtures of active ingredient with talc, ethyl cellulose and magnesium stearate tableting lubricant, with twice as much talc present as ethyl cellulose.

4 Claims, 7 Drawing Figures

FIGURE 1

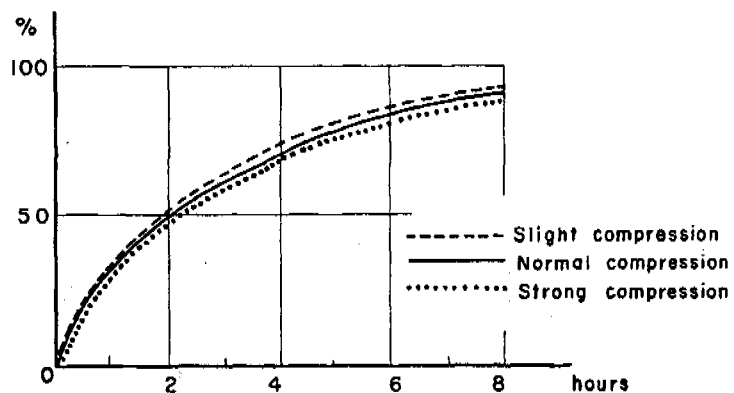


FIGURE 2

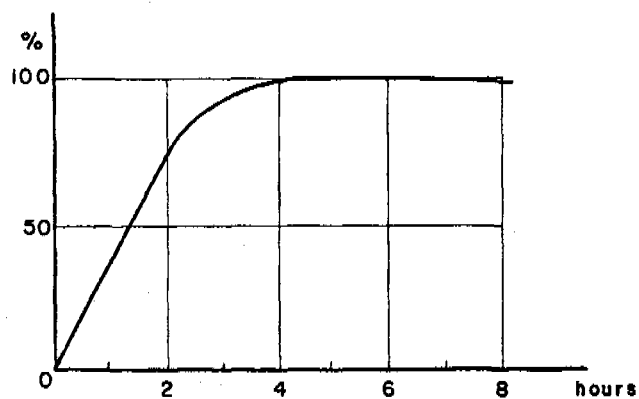


FIGURE 3

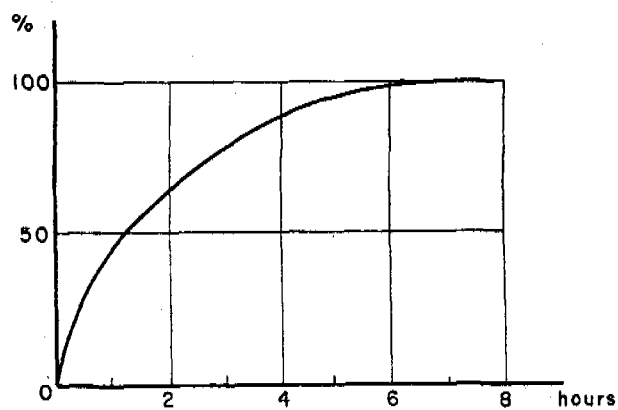


FIGURE 4

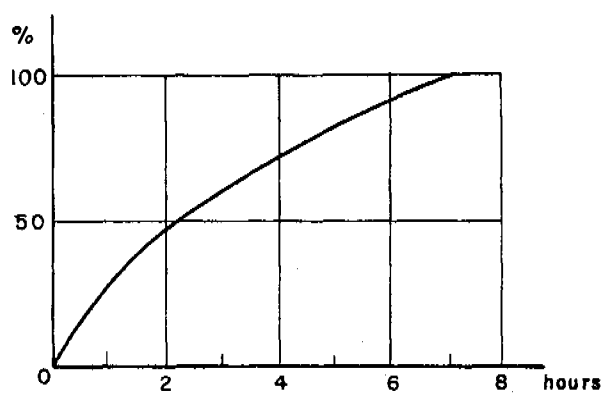


FIGURE 5

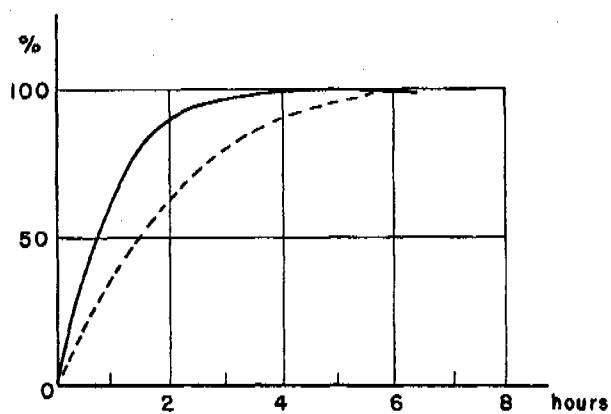


FIGURE 6

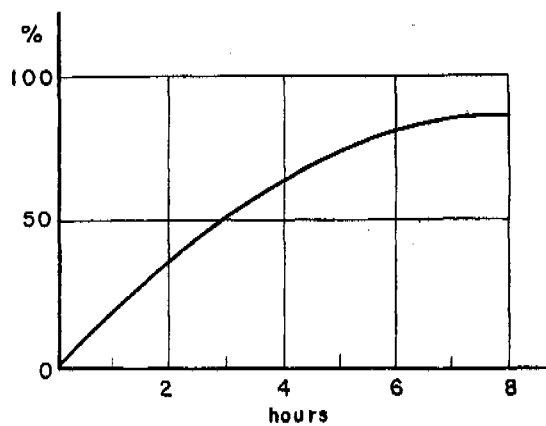
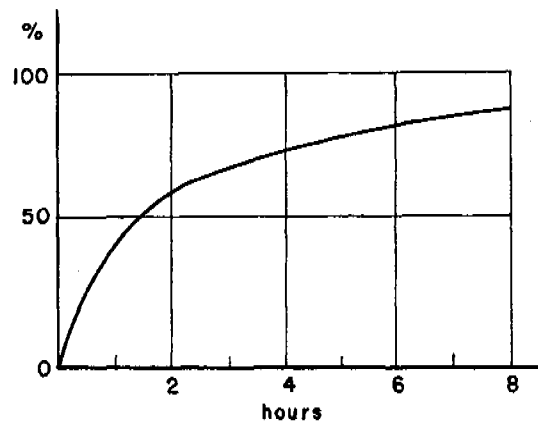


FIGURE 7



PROCESS FOR OBTAINING PHARMACEUTICAL SUSTAINED RELEASES

The object of the present invention is a process of obtaining delayed-action oral forms of medicines as well as the pharmaceutical forms thus obtained.

More particularly, the object of the present invention is a process of obtaining dry pharmaceutical forms for administration by mouth which have the characteristic of liberating the active principle or principles within a predetermined period of time.

This controlled release assures making available to the organism quantities of active principles, and therefore concentrations of drug such that the therapeutic action is optimized.

By reducing intolerance and particularly gastric intolerance, the process of the invention can also improve the comfort of patients who are sensitive to certain drugs.

A very large number of processes which assure a prolonged action of release are already known. They are either chemical in nature, such as, for instance, the fixing of the active principle on ion-exchange resin, or pharmaceutical, such as coating with films of different thicknesses, dispersing in fatty or plastic matrices, or the producing of tablets with superimposed or concentric layers. All of these processes have in common the object of trying to obtain a release curve as a function of time which is sufficiently spread out that an effective concentration of the drug in the blood is maintained constant for a determinable period of time.

As a very general rule, the manufacture of the pharmaceutical forms in accordance with these processes is lengthy and difficult. It involves apparatus which is often complicated and frequently requires the employment of various artifices. The result of this is difficulty in obtaining good reproducibility from one manufacturing lot to the next. Furthermore, the processes cannot always be employed when the quantity of active principle per unit dose is relatively high since they involve a large number of factors (inert diluents, hydrophobic substances, swelling agent, adherence agent, etc.).

The process forming the object of the present invention has the considerable advantage that in order to obtain the pharmaceutical forms of delayed action it employs the conventional manufacturing and compressing equipment, and does so under favorable economic conditions.

Another advantage of the process in accordance with the invention resides in the possibility, based on an objective study of the formulation, of predicting the rate of release of the dose of active principle and determining it in advance with a high degree of precision.

The pharmaceutical forms obtained by the process of the invention therefore make it possible to assure the release of the active principle or principles with greater or lesser delay. These forms may furthermore comprise an additional layer which splits off more rapidly and releases the active principle more immediately. They may be in the form of aromatized or nonaromatized powders, granules contained in bags or in bottles, capsules, bare or coated tablets possibly made of concentric-layer or multi-layer tablets.

Another advantage of the process of the invention resides in the fact that said process can be used whatever the active dose of active principle necessary in order to obtain a physiological effect.

The liberation of this active dose has the very substantial advantage of being independent of the physical operating conditions, and particularly of the compression, and of the physiological condition of the patients; in particular, the pH of the gastric or intestinal juice affects it only slightly.

In accordance with the process of the invention, a dry pharmaceutical form is obtained by mixing one or more physiologically inert powders which are insoluble in water or almost insoluble in the fluids of the digestive tract with a binder which is also insoluble in water and soluble in organic solvents, said binder being intended to impart the necessary mechanical strength. The solid or liquid active principle or principles are incorporated in this mixture in the desired quantities and in suitable particle size.

The ratio of the insoluble powders to the active principle varies and may extend up to 10 to 1. Nevertheless, it preferably will not exceed 5 to 1. The amount of binder is preferably between 5 and 60 % of the active principle.

The mixture thus obtained is wetted with a solvent in which the binder is soluble, in order to make the mixture suitable for the granulating operations. After drying and crushing, tablets are produced by compression and can be coated or glazed as desired.

Other variants of the process of the invention — without these operations being limitative — may consist of a prior granulating of the active principle or a prior granulating of the physiologically inert insoluble powders, or the dissolving of the medicinal active principle in the wetting solvent, in the presence or absence of the binder. The mixture of powders can also be wetted by the solvent which already contains the binder in solution.

The formulation may also require the addition of diluents which are soluble or insoluble in water depending on the physical characteristics of the active principle, particularly when the latter is present in very small amount or in a liquid form.

When the active principle or principles are very soluble or insoluble in water or biological liquids or present very substantial differences in solubility between each other, particularly at different pH's, it may be necessary to add to them fillers which retard or favor the dissolving so as to regulate the joint liberation thereof.

The ratio of insoluble excipients to soluble active principles is a function of the physical characteristics of the active principles and the desired release times. Depending on these relative proportions, the tablet or dry form of the invention can liberate its medicinal dose without disaggregating and while retaining its geometrical shape, or with gradual disaggregation upon passage through the digestive tract.

The water-insoluble inert excipient is an inorganic or organic substance which is physiologically inert and therapeutically acceptable. It may consist, in particular, of complex natural silicates of aluminum or magnesium, mixed sodium silicates, calcium phosphates, kaolin, attapulgit, bentonite, montmorillonite, dimagnesium phosphate, trimagnesium phosphate, calcium sulfate, barium sulfate, aluminum oxide, aluminum hydroxide, magnesium oxide, magnesium hydroxide, silica, or kieselguhr.

Organic products such as natural polymers like cellulose, chitin, keratin and starches can also be employed.

The water-insoluble inert excipient must furthermore be of poor compressibility so that the speeds of release

are independent of the force of compression and dependent only on the formula of the composition.

By way of example, there have been shown in the drawing release curves obtained with high doses of a water-soluble active principle (Compound A) as a function of time, the insoluble inert excipient being a mixed magnesium silicate. FIG. 1 shows that the percentage of release of the active principle as a function of time shows no significant variation whatever the compression.

Binders are selected from alkyl derivatives of cellulose which are insoluble in water and soluble in organic solvents. They are preferably cellulose ethers. They must satisfy the criteria of practical insolubility in water and solubility in non-polar solvents. Mention may be made, more particularly, of the ethyl celluloses sold by HERCULES POWDER under the names Ethyl Cellulose 10 to Ethyl Cellulose 400, depending upon the degree of substitution.

The fillers which favor the progressive release in the case of active principles which are of poor solubility in water or delay it otherwise may belong to any type of chemical class. They are selected as a function of their coefficient of solubility in water. One of the active principles may possibly play this role. As agent which favors the release of the active principles, mention may be made of soluble salts such as sodium chloride, sugars such as lactose, surface-active agents known as "wetting agents," such as "Tweens" or the "Spans" (registered trademarks for derivatives of partial esters of fatty acids and hexitol anhydrides).

The wetting solvent must be chemically inert with respect to the excipient. It must be capable of evaporating under conditions of temperature and pressure which are compatible with the industrial drying installations. It may also be a solvent for the active principle or principles. This solvent will preferably be an alkanol such as methanol, ethanol, isopropanol, a ketone, a linear or cyclic ether, an aromatic hydrocarbon, a chlorinated hydrocarbon, or a chlorofluorinated hydrocarbon, or else a mixture of these solvents.

The judicious use of the process in accordance with the invention makes it possible to obtain a pharmaceutical form of controlled action.

Due to the large number of possible embodiments, it is possible substantially to modulate the rate and time of the dissolving of the drug by varying the composition of the center, the coat, or the outer layer of the pharmaceutical form.

The active principles may belong to any class of therapeutic agents which can be administered by mouth. Mention may be made in particular of antibiotics such as tetracycline, penicillin V, or neomycin; hypnotics such as the barbiturates, methaqualone or mecloqualone; oral antidiabetics such as sulfamides or biguanides; antihistamines such as promethazine or phenyltoloxamine; bronchodilators such as theophylline or hydroxyethyl theophylline; vasoconstrictors such as ephedrine or isoprenaline or naphazoline; antitussants such as codeine or pholcodine, or else digestive enzymes such as pancreatin, enterokinase or a cellulase.

Another object of the invention is the dry drugs, administerable by mouth which are obtained by the process defined above.

Still another object of the invention is dry drugs, in particular in the form of bare or coated tablets, pills, granules, powders, tablets or capsules, whenever obtained by the process of the present invention.

The following examples serve to illustrate the invention. They in no way limit it.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The invention will be more clearly understood and appreciated by reference to FIGS. 1 to 7 of the accompanying drawings, or graphical presentations. In FIGS. 1 to 7, the numbers along the horizontal represent time in hours, and the numbers along the vertical represent quantities dissolved.

EXAMPLE 1

Study of the liberation of the active principle (Compound A) as a function of the force of compression. (See FIG. 1).

The excipient is a natural magnesium silicate; the binder is ethyl cellulose.

EXAMPLE 2

55 g Of sodium butobarbital are mixed with 15 g of ethyl cellulose and 176 g of talc. The mixture is then wetted with a sufficient amount of isopropyl alcohol, granulated, dried, crushed, and lubricated by addition of 4 g of magnesium stearate. Compression is then effected in such a manner as to obtain centers of a weight of 0.250 g, which are then coated to a final weight of 0.400 g.

By effecting the dosaging of the quantities liberated as a function of time in accordance with the method of U.S.P. XVIII, it is possible to draw the curve of FIG. 2, the total release taking place in 5 hours. (See FIG. 2).

EXAMPLE 3

50 g Of ephedrine hydrochloride are mixed with 15 g of ethyl cellulose and 233 g of talc and then wetted with alcohol. After granulation, drying and crushing, the powder is lubricated by addition of 2 g of magnesium stearate and then compressed so as to obtain cores of a weight of 0.300 g which — if the operator desires — may then be coated in accordance with the conventional procedures.

50 % Of the initial dose is liberated in 1 hour and 15 minutes, the entire active principle being released in 7 hours (See FIG. 3).

EXAMPLE 4

120 g Of fenfluramine are mixed with 446 g of talc and 30 g of ethyl cellulose (ethoxyl content 47.5 to 49 %). The mixture of powders is wetted with a sufficient amount of alcohol to obtain a plastic mass which is then dried at 50° C. After drying, the granulate is crushed and lubricated by the addition of 4 g of magnesium stearate. The compressing is then effected on a suitable machine so as to obtain 2000 tablets of a weight of 0.300 g. The curve of FIG. 4 shows the release of the active principle. (See FIG. 4).

By way of example, by changing either the quality of the ethyl cellulose or the nature of the insoluble inert excipient, one can obtain the curves of FIG. 5 which have been drawn on basis of the analytical results obtained by the test set forth in U.S.P. XVIII. (See FIG. 5).

The administration of these tablets by mouth to dogs and the determination of the plasma level in blood samples show complete release of the medicinal principle and a prolonged action over 8 hours.

The lower curve corresponds to the use as a binder of an ethyl cellulose with an ethoxyl content of 49 %,

while the upper curve corresponds to the use as binder of an ethyl cellulose having 44.5 to 45.5 % ethoxyl groups.

EXAMPLE 5

250 g Of 1-[methyl(benzo[d]1,3-dioxol-5-yl)] biguanidine hydrochloride are mixed with 10 g of ethyl cellulose, 5 g of polyvinylpyrrolidone (viscosity 45 centipoises for a 5 % aqueous solution at 25° C) and 323 g of talc. After this mixture has been wetted with the necessary amount of alcohol, the mass is granulated through a screen, and then dried and finally crushed. 12 g Of magnesium stearate are added to the granular powder thus obtained. Compressing is then effected in such a manner as to obtain about 1000 centers of a weight of 0.600 g, which are then coated to a final weight of 0.750 g. These tablets contain 0.25 g of active principle.

50 % Of the initial dose is thus liberated in 2 hours and 45 minutes, the release extending over more than 8 hours (See FIG. 6).

EXAMPLE 6

250 g Of tetracycline hydrochloride of given particle size are mixed with 40 g of ethyl cellulose and 25 g of polyvinylpyrrolidone (of a viscosity of 45 centipoises). After addition of 140 g of lactose and 203 g of talc, the mixture is wetted with a sufficient amount of alcohol and then granulated and dried. After crushing and the incorporating of 12 g of magnesium stearate, compressing is effected so as to obtain tablets of a weight of 0.670 g. The operator has the option of leaving them in this form or sugaring them so as to obtain tablets of 0.250 g of tetracycline hydrochloride.

50 % Of the tetracycline hydrochloride is released in 1 hour and 15 minutes, and 85 % in 7 hours (See FIG. 7).

We claim:

1. A process of preparing a dry, pharmaceutical delayed action composition suitable for oral administration in which at least one therapeutically active ingredient is dispersed in a vehicle or matrix of particulate talc, said talc being almost insoluble in the fluids of the digestive tract and the particles thereof being bound together by a binder consisting of a solid, water-insoluble, organosoluble, ethyl cellulose which comprises preparing a dry mixture by mixing in the dry powdered state the therapeutically active ingredient, the talc, and the binder, in the proportions of about 1 to 5 parts of talc for each part of active ingredient and about 16 and 59 parts of dry mixture for each part of binder, with the further proviso that there be present at least twice as much talc as ethyl cellulose, wetting the powder mixture with solvent in which the binder is soluble and in which the talc is insoluble in an amount just sufficient to insure granulation, and then granulating the resultant wetter powder mixture, drying the granules, incorporating therein as a tableting lubricant from about ¾ to 2% of magnesium stearate, and tableting the resulting mixture.

2. A process according to claim 1, wherein at least one additional physiologically inert, water-soluble ingredient is added to the mixture of ingredients to regulate the diffusion of the active substances therein, selected from the group formed of polyvinylpyrrolidone and lactose.

3. A process according to claim 1, wherein the water-insoluble ethyl cellulose is an ethyl cellulose containing from 44.5 to 49 percent ethoxyl groups.

4. A pharmaceutical composition possessing delayed action properties when administered by the oral route, prepared by the process of claim 1.

* * * * *

40

45

50

55

60

65



US005478577A

United States Patent [19][11] **Patent Number:** **5,478,577****Sackler et al.**[45] **Date of Patent:** **Dec. 26, 1995**

[54] **METHOD OF TREATING PAIN BY ADMINISTERING 24 HOUR ORAL OPIOID FORMULATIONS EXHIBITING RAPID RATE OF INITIAL RISE OF PLASMA DRUG LEVEL**

[75] Inventors: **Richard Sackler**, Greenwich; **Paul Goldenheim**, Wilton; **Robert Kaiko**, Weston, all of Conn.

[73] Assignee: **Euroceltique, S.A.**, Luxembourg

[21] Appl. No.: **156,468**

[22] Filed: **Nov. 23, 1993**

[51] Int. Cl.⁶ **A61K 9/14**

[52] U.S. Cl. **424/489; 424/490; 424/468; 424/457; 424/451; 424/456**

[58] Field of Search **424/489, 490, 424/468, 451, 456; 514/356**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,797,410	1/1989	El Fakahany	514/356
5,321,012	6/1994	Mayer et al.	514/216
5,330,766	7/1994	Morella et al.	424/490

OTHER PUBLICATIONS

Advertisement: Roxanol SR, ©1988 Roxane Laboratories, Inc.

R. Kaiko and T. Hunt, "Comparison of the Pharmacokinetic

Profiles of Two Oral Controlled-Release Morphine Formulations in Healthy Young Adults", Clin. Thera., vol. 13, No. 4, 1991.

R. West and C. Maccarrone, "Single Dose Pharmacokinetics of a New Oral Sustained-Release Morphine Formulation, Kapanol® Capsules", Abstracts—7th World Congress on Pain, Aug. 26, 1993, Abstracts 997-1001.

S. Bloomfield, et al., "Analgesic efficacy and potency of two oral controlled-release morphine preparations", Clin. Pharmacol. Ther., vol. 53, No. 4, pp. 469-478, ©1993.

Advertisement: MS Contin®, ©1986, 1987, The Purdue Frederick Company.

Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—William E. Benston, Jr.

Attorney, Agent, or Firm—Steinberg, Raskin, & Davidson

[57]

ABSTRACT

Patients are treated with 24-hour oral sustained release opioid formulations which upon administration quickly release an effective portion of the opioid contained therein such that there is an initially more rapid opioid release so that the minimum effective analgesic concentration of the opioid can be more quickly achieved. In the method, the formulations are designed to provide a relatively large peak to trough concentration of the opioid, rather than a flattened serum concentration curve.

10 Claims, 14 Drawing Sheets

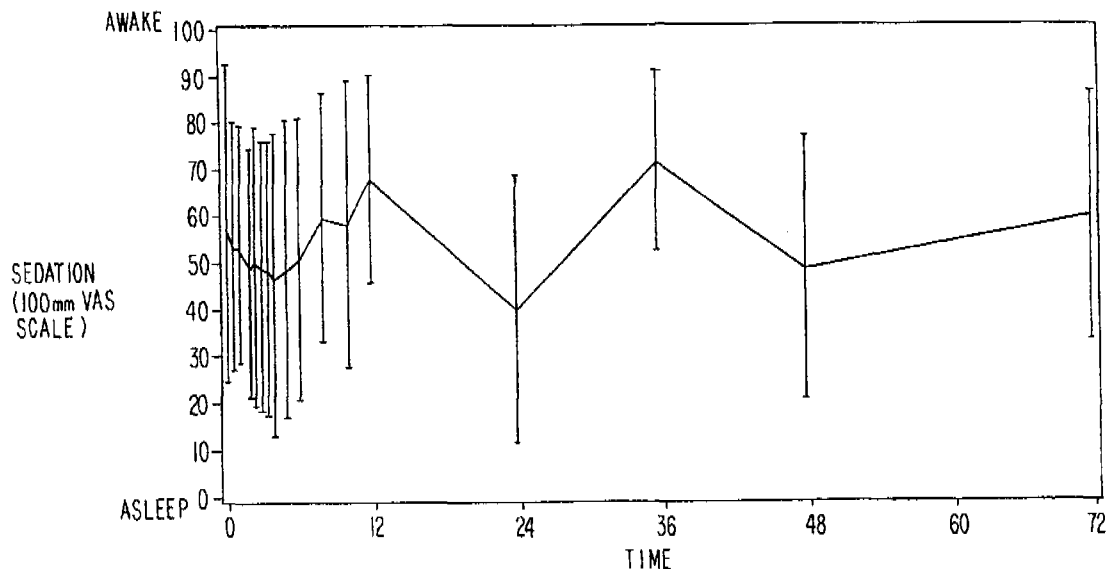


FIG. 10 is a graphical representation of the mean plasma morphine concentration-time profile obtained with the Comparative Example (MS Contin 30 mg)(fasted) as compared to the capsules of Example 3 (fed and fasted);

FIG. 11 is a graphical representation of the mean sedation vs. time curve for Example 3 (fasted);

FIG. 12 is a graphical representation of the mean respiratory rate vs. time curve for Example 3 (fasted);

FIG. 13 is a graphical representation of the mean pupil size v. time curve for Example 3 (fasted); and

FIG. 14 is a graphical representation of the mean subject modified specific drug effect questionnaire vs. time curve for Example 2 (fasted).

DETAILED DESCRIPTION

Even at steady-state dosages of opioid analgesics, most patients remain in measurable or significant pain. The state-of-the-art approach to controlled release opioid therapy is to provide formulations which exhibit zero order pharmacokinetics and have minimal peak to trough fluctuation in opioid levels with repeated dosing. This zero order release provides very slow opioid absorption, and a generally flat serum concentration curve over time. A flat serum concentration curve is generally considered to be advantageous because it would in effect mimic a steady-state level where efficacy is provided but side effects common to opioid analgesics are minimized.

However, by formulating sustained release opioids in this manner, it has been discovered that the patients often experience considerable discomfort at about the time the next oral dose of the opioid is administered.

It has now been surprisingly discovered that quicker and greater analgesic efficacy is achieved by 24 hour oral opioid formulations which do not exhibit a substantially flat serum concentration curve, but which instead provide a more rapid initial opioid release so that the minimum effective analgesic concentration can be more quickly approached in many patients who have measurable if not significant pain at the time of dosing. Even at steady-state dosages of oral opioid analgesics, most patients have been found to remain in measurable or significant pain and would benefit greatly from treatment with the novel approach to oral opioid treatment disclosed herein. Also surprising and unexpected is the fact that while the methods of the present invention achieve quicker and greater analgesic efficacy, there is not a significantly greater incidence in side effects which would normally be expected as higher peak plasma concentrations occur.

One manner in which the method of the present invention is achieved is via the administration of oral sustained release opioid formulations which exhibit first order, rather than zero order, release characteristics.

Another manner in which the method of the present invention is achieved is via the administration of oral sustained release opioid formulations which exhibit relatively large peak to trough fluctuations in opioid levels, even after repeated dosing.

Yet another manner in which the method of the present invention is achieved is via the administration of oral sustained release opioid formulations which upon administration quickly release an effective portion of the opioid contained therein such that there is an initially more rapid opioid release so that the minimum effective analgesic concentration of the opioid can be more quickly achieved.

Defining effective analgesic plasma morphine levels is very complex. However, there is generally a "minimally effective analgesic concentration" (MEAC) of plasma morphine below which no analgesia is provided. While there is an indirect relationship between, e.g., plasma morphine levels and analgesia, higher plasma levels are generally associated with superior pain relief. There is a lag time or hysteresis, between the time of peak plasma morphine levels and the time of peak drug effects. This holds true for the treatment of pain with opioid analgesics in general.

The administration of 24-hour opioid oral sustained release formulations in accordance with the present invention reveals a greater degree of intensity of certain pharmacodynamic endpoints during the earlier portions of the plasma concentration curve (e.g., 4-8 hours after oral administration), such as sedation respiratory rate, pupil size, and/or combined scores from a questionnaire of opioid effects reported by the subjects at serial times following each treatment (i.e., administration of the oral dosage form). Other measures of analgesic efficacy such as sum of pain intensity difference (SPID) and total pain relief (TOTPAR) have consistently higher numerical scores via the presently claimed methods, while also generating in many cases fewer adverse events (which in general are predominantly mild or moderate somnolence, nausea and/or dizziness).

In certain preferred embodiments of the present invention, an effective amount of opioid in immediate release form is included in the 24 hour sustained release unit dose opioid formulation to be administered. The immediate release form of the opioid is included in an amount which is effective to shorten the time to maximum concentration of the opioid in the blood (e.g., plasma), such that the T_{max} is shortened to a time of, e.g., from about 2 to about 4 hours. This causes the blood concentration curve to have an early peak rather than the substantially flattened curves currently recommended by those skilled in the art. It has been discovered that by including such an effective amount of immediate release opioid in the unit dose, the experience of relatively higher levels of pain in patients is significantly reduced. In such embodiments, an effective amount of the opioid in immediate release form may be coated onto the substrates of the present invention. For example, where the extended release opioid from the formulation is due to a controlled release coating, the immediate release layer would be overcoated on top of the controlled release coating. On the other hand, the immediate release layer may be coated onto the surface of substrates wherein the opioid is incorporated in a controlled release matrix. Where a plurality of the sustained release substrates comprising an effective unit dose of the opioid (e.g., multiparticulate systems including pellets, spheres, beads and the like) are incorporated into a hard gelatin capsule, the immediate release portion of the opioid dose may be incorporated into the gelatin capsule via inclusion of the sufficient amount of immediate release opioid as a powder or granulate within the capsule. Alternatively, the gelatin capsule itself may be coated with an immediate release layer of the opioid. One skilled in the art would recognize still other alternative manners of incorporating the immediate release opioid portion into the unit dose. Such alternatives are deemed to be encompassed by the appended claims.

Opioid analgesic compounds which may be used in the present invention include alfentanil, allylprodine, alphaprodine, anileridine, benzylmorphine, bezitramide, buprenorphine, butorphanol, clonitazene, codeine, cyclazocine, desomorphine, dextromoramide, dezocine, diampromide, dihydrocodeine, dihydromorphine, dimenoxadol, dime-

pheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, eptazocine, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene fentanyl, heroin, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levallorphan, levorphanol, levophenacylmorphine, lofentanil, meperidine, meptazinol, metazocine, methadone, metopon, morphine, myrophine, nalbuphine, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, nalorphine, normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, pentazocine, phenadoxone, phenomorphine, phenazocine, phenoperidine, piminodine, piritramide, propheptazine, promedol, properidine, propiram, propoxyphene, sufentanil, tramadol, tilidine, salts thereof, mixtures of any of the foregoing, mixed mu-agonists/antagonists, mu-antagonist combinations, and the like. In certain preferred embodiments, the opioid analgesic is selected from the group consisting of hydromorphone, oxycodone, dihydrocodeine, codeine, dihydromorphine, morphine, buprenorphine, salts of any of the foregoing, and mixtures of any of the foregoing.

In one preferred embodiment the sustained-release opioid oral dosage form of the present invention includes hydromorphone as the therapeutically active ingredient in an amount from about 4 to about 64 mg hydromorphone hydrochloride. Alternatively, the dosage form may contain molar equivalent amounts of other hydromorphone salts or of the hydromorphone base. In another preferred embodiment, the opioid analgesic comprises morphine, and the sustained-release oral dosage forms of the present invention include from about 5 mg to about 800 mg morphine, by weight. In yet another preferred embodiment, the opioid analgesic comprises oxycodone, the sustained-release oral dosage forms of the present invention include from about 5 mg to about 400 mg oxycodone. In other preferred embodiments, the dosage form contains an appropriate amount of another of the opioid analgesics to provide a substantially equivalent therapeutic effect.

The sustained-release dosage forms of the present invention generally achieve and maintain therapeutic levels substantially without significant increases in the intensity and/or degree of concurrent side effects, such as nausea, vomiting or drowsiness, which are often associated with high blood levels of opioid analgesics. There is also evidence to suggest that the use of the present dosage forms leads to a reduced risk of drug addiction. Furthermore, the sustained-release dosage forms of the present invention preferably releases the opioid analgesic at a rate that is independent of pH, e.g., between pH 1.6 and 7.2. In other words, the dosage forms of the present invention avoid "dose dumping" upon oral administration.

In the present invention, the oral opioid analgesics have been formulated to provide for an increased duration of analgesic action allowing once-daily dosing. Surprisingly, these formulations, at comparable daily dosages of conventional immediate-release drug, are associated with a lower incidence in severity of adverse drug reactions and can also be administered at a lower daily dose than conventional oral medication while maintaining pain control.

In certain preferred embodiments of the present invention, the sustained-release opioid dosage forms comprise a plurality of substrates comprising the active ingredient, which substrates are coated with a sustained-release coating. The coating formulations of the present invention should be capable of producing a strong, continuous film that is smooth and elegant, capable of supporting pigments and other coating additives, non-toxic, inert, and tack-free.

In order to obtain a sustained-release of the opioid sufficient to provide an analgesic effect for the extended durations set forth in the present invention, the substrate comprising the therapeutically active agent may be coated with a sufficient amount of hydrophobic material to obtain a weight gain level from about 2 to about 30 percent, although the overcoat may be greater depending upon the physical properties of the particular opioid analgesic compound utilized and the desired release rate, among other things.

The solvent which is used for the hydrophobic material may be any pharmaceutically acceptable solvent, including water, methanol, ethanol, methylene chloride and mixtures thereof. It is preferable however, that the coatings be based upon aqueous dispersions of the hydrophobic material.

In certain preferred embodiments of the present invention, the hydrophobic polymer comprising the sustained-release coating is a pharmaceutically acceptable acrylic polymer, including but not limited to acrylic acid and methacrylic acid copolymers, methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate copolymers, ethoxyethyl methacrylates, cyanoethyl methacrylate, methyl methacrylate, copolymers, methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate copolymers, methyl methacrylate copolymers, methyl methacrylate copolymers, methacrylic acid copolymer, aminoalkyl methacrylate copolymer, methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate copolymers, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), methacrylic acid alkylamide copolymer, poly(methyl methacrylate), poly(methacrylic acid) (anhydride), methyl methacrylate, polymethacrylate, methyl methacrylate copolymer, poly(methyl methacrylate), poly(methyl methacrylate) copolymer, polyacrylamide, aminoalkyl methacrylate copolymer, poly(methacrylic acid anhydride), and glycidyl methacrylate copolymers.

In certain preferred embodiments, the acrylic polymer is comprised of one or more ammonio methacrylate copolymers. Ammonio methacrylate copolymers are well known in the art, and are described in NF XVII as fully polymerized copolymers of acrylic and methacrylic acid esters with a low content of quaternary ammonium groups.

In one preferred embodiment, the acrylic coating is an acrylic resin lacquer used in the form of an aqueous dispersion, such as that which is commercially available from Rohm Pharma under the Tradename Eudragit®. In further preferred embodiments, the acrylic coating comprises a mixture of two acrylic resin lacquers commercially available from Rohm Pharma under the Tradenames Eudragit® RL 30 D and Eudragit® RS 30 D, respectively. Eudragit® RL 30 D and Eudragit® RS 30 D are copolymers of acrylic and methacrylic esters with a low content of quaternary ammonium groups, the molar ratio of ammonium groups to the remaining neutral (meth)acrylic esters being 1:20 in Eudragit® RL 30 D and 1:40 in Eudragit® RS 30 D. The mean molecular weight is about 150,000. The code designations RL (high permeability) and RS (low permeability) refer to the permeability properties of these agents. Eudragit® RL/RS mixtures are insoluble in water and in digestive fluids. However, coatings formed from the same are swellable and permeable in aqueous solutions and digestive fluids.

The Eudragit® RL/RS dispersions of the present invention may be mixed together in any desired ratio in order to ultimately obtain a sustained-release formulation having a desirable dissolution profile. Desirable sustained-release formulations may be obtained, for instance, from a retardant coating derived from 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL and 50% Eudragit® RS, and 10% Eudragit®

227
227

determined experimentally. In certain embodiments of the present invention, the stabilized product is obtained via an oven curing conducted at a temperature of about 45° C. for a time period from about 24 to about 48 hours or longer.

The release of the therapeutically active agent from the sustained-release formulation of the present invention can be further influenced, i.e., adjusted to a desired rate, by the addition of one or more release-modifying agents, or by providing one or more passageways through the coating. The ratio of hydrophobic polymer to water soluble material is determined by, among other factors, the release rate required and the solubility characteristics of the materials selected.

The release-modifying agents which function as pore-formers may be organic or inorganic, and include materials that can be dissolved, extracted or leached from the coating in the environment of use. The pore-formers may comprise one or more hydrophilic polymers such as hydroxypropylmethylcellulose.

The sustained-release coatings of the present invention can also include erosion-promoting agents such as starch and gums.

The sustained-release coatings of the present invention can also include materials useful for making microporous lamina in the environment of use, such as polycarbonates comprised of linear polyesters of carbonic acid in which carbonate groups reoccur in the polymer chain.

The release-modifying agent may also comprise a semi-permeable polymer.

In certain preferred embodiments, the release-modifying agent is selected from hydroxypropylmethylcellulose, lactose, metal stearates, and mixtures of any of the foregoing.

The sustained-release coatings of the present invention may also include an exit means comprising at least one passageway, orifice, or the like. The passageway may be formed by such methods as those disclosed in U.S. Pat. Nos. 3,845,770; 3,916,889; 4,063,064; and 4,088,864 (all of which are hereby incorporated by reference). The passageway can have any shape such as round, triangular, square, elliptical, irregular, etc.

In other embodiments of the present invention, the present invention may utilize a multiparticulate sustained-release matrix. Suitable materials for inclusion in a sustained-release matrix are

(a) Hydrophilic polymers, such as gums, cellulose ethers, acrylic resins and protein derived materials. Of these polymers, the cellulose ethers, especially hydroxyalkylcelluloses and carboxyalkylcelluloses, are preferred. The oral dosage form may contain between 1% and 80% (by weight) of at least one hydrophilic or hydrophobic polymer.

(b) Digestible, long chain (C_8 - C_{50} , especially C_{12} - C_{40}), substituted or unsubstituted hydrocarbons, such as fatty acids, fatty alcohols, glyceryl esters of fatty acids, mineral and vegetable oils and waxes. Hydrocarbons having a melting point of between 25° and 90° C. are preferred. Of these long chain hydrocarbon materials, fatty (aliphatic) alcohols are preferred. The oral dosage form may contain up to 60% (by weight) of at least one digestible, long chain hydrocarbon.

(c) Polyalkylene glycols. The oral dosage form may contain up to 60% (by weight) of at least one polyalkylene glycol.

For example, a suitable matrix may be one which comprises at least one water soluble hydroxyalkyl cellulose, at least one C_{12} - C_{36} , preferably C_{14} - C_{22} , aliphatic alcohol and, optionally, at least one polyalkylene glycol. The at least one hydroxyalkyl cellulose is preferably a hydroxy (C_1 to C_6) alkyl cellulose, such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and, especially, hydroxyethyl cellulose. The amount of the at least one hydroxyalkyl cellulose in the present oral dosage form will be determined, inter alia, by the precise rate of opioid release required. The at least one aliphatic alcohol may be, for example, lauryl alcohol, myristyl alcohol or stearyl alcohol. In certain preferred embodiments, the at least one aliphatic alcohol is cetyl alcohol or cetostearyl alcohol. The amount of the at least one aliphatic alcohol in the present oral dosage form will be determined, as above, by the precise rate of opioid release required. It will also depend on whether at least one polyalkylene glycol is present in or absent from the oral dosage form. In the absence of at least one polyalkylene glycol, the oral dosage form preferably contains between 20% and 50% (by wt) of the at least one aliphatic alcohol. When at least one polyalkylene glycol is present in the oral dosage form, then the combined weight of the at least one aliphatic alcohol and the at least one polyalkylene glycol preferably constitutes between 20% and 50% (by wt) of the total dosage.

In one embodiment, the ratio of, e.g., at least one hydroxyalkyl cellulose or acrylic resin to at least one aliphatic alcohol/polyalkylene glycol determines, to a considerable extent, the release rate of the opioid from the formulation. A ratio of the at least one hydroxyalkyl cellulose to at least one aliphatic alcohol/polyalkylene glycol of between 1:2 and 1:4 is preferred, with a ratio of between 1:3 and 1:4 being particularly preferred.

At least one polyalkylene glycol may be, for example, polypropylene glycol or, preferably, polyethylene glycol. The number average molecular weight of the at least one polyalkylene glycol is preferred between 1000 and 15000 especially between 1500 and 12000.

Another suitable sustained-release matrix would comprise an alkylcellulose (especially ethyl cellulose), a C_{12} to C_{36} aliphatic alcohol and, optionally, a polyalkylene glycol.

In addition to the above ingredients, a sustained-release matrix may also contain suitable quantities of other materials, e.g., diluents, lubricants, binders, granulating aids, colorants, flavorants and glidants that are conventional in the pharmaceutical art.

In order to facilitate the preparation of a solid, sustained-release oral dosage form according to this invention there is provided, in a further aspect of the present invention, a process for the preparation of a solid, sustained-release oral dosage form according to the present invention comprising incorporating opioids or a salt thereof in a sustained-release matrix. Incorporation in the matrix may be effected, for example, by

- (a) forming granules comprising at least one water soluble hydroxyalkyl cellulose and opioid or an opioid salt,
- (b) mixing the hydroxyalkyl cellulose containing granules with at least one C_{12} - C_{36} aliphatic alcohol, and
- (c) optionally, compressing and shaping the granules. Preferably, the granules are formed by wet granulating the hydroxyalkyl cellulose/opioid with water. In a particularly preferred embodiment of this process, the amount of water added during the wet granulation step

228
228

229

229

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 05/03/2010

Abogado
Luis Felipe Castillo Gibsone
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04 95278
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	3334
	Folios	010

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

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. Descripción: Folios: 5 a 85
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 86 a 90 (Anexos EPI)
Folios: 213 a 215 Memorial de 13/06/2008
- 1.3. Dibujos: Folios: 91 a 109
- 1.4. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/EP03/03541 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 04/04/2003 |
| Publicación. Internacional: | WO03/084504 |
| Fecha Pub. Internacional: | 16/10/2003 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 05/11/2004 |
| Solicitud Nacional: | CO 04 95278 |
| Fecha Sol. Nacional: | 24/09/2004 |
- 1.5. Prioridad: DE 102 15 131.8 de 05/04/2002
DE 102 15 067.2 de 05/04/2002
- 1.6. Oposiciones: José Luis Reyes Villamizar
Memorial de 30/05/2006 no reúne requisitos formales
- 1.7. Respuesta del solicitante: Folios: 206 a 215 Memorial de 13/06/2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Matriz para la liberación sostenida, invariable e independiente de compuestos activos

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 14: Se reivindica una formulación farmacéutica estable en almacenamiento que comprende al menos dos compuestos en una matriz de difusión caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa o polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de manera sostenida, invariable e independiente, en donde la formulación comprende oxicodona y naloxona como compuestos farmacéuticamente activos.

El alcohol graso comprende laurilo, miristilo, estearilo, cetilestearilo, cerilo y/o alcohol cetílico, preferiblemente alcohol estearílico.

La formulación se caracteriza porque no contiene sustancias alcalinas o hinchables en agua como derivados de ácido acrílico e hidroxialquilcelulosas. Sin embargo si comprende excipientes farmacéuticos comunes como agentes de relleno, lubricantes, agentes de flujo, plastificantes. Los agentes de relleno se seleccionan del grupo compuesto por azúcares como sorbitol y/o manitol, sales de calcio levemente solubles como hidrogeno-fosfato de calcio, fosfato dicálcico o fosfato de calcio y/o povidona.

La formulación comprende además: estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos como ácido esteárico como lubricante.

La formulación contiene además sílica dispersa, preferiblemente aerosil, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, magnesio y estearato de calcio como agente de flujo. Y dibutil sebacato como plastificante.

Reivindicaciones 15 y 16: Se reivindica la formulación definida en términos de las operaciones unitarias que permiten su fabricación, tal es el caso de granulación por agregación o granulación plan.

Reivindicaciones 17 a 22: Se reivindica el método para producir una formulación farmacéutica caracterizado porque se aplican las operaciones de granulación, extrusión y por el diámetro de la boquilla del extrusor, así como por la temperatura del aparato extrusor.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable en la que el compuesto se libera de la matriz de manera sostenida e invariable y cuando hay varios compuestos presentes de manera independiente. Con respecto a sus características de liberación esenciales la matriz está conformada por cantidades de etil-celulosa.

En general, las formulaciones de liberación sostenida juegan un papel central en el desarrollo de las terapias mejoradas. El objetivo de todas las preparaciones de liberación sostenida consiste en proporcionar un mayor periodo de respuesta farmacológica luego de la administración del activo, que por lo general se experimenta luego de la administración de formas de dosificación rápida.

Los aditivos que por lo general se utilizan para hacer preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida frecuentemente causan problemas respecto de la estabilidad de la preparación luego de un periodo de almacenamiento prolongado. Y como los analgésicos opioides de aplicación a largo plazo tales como la oxicodona pueden acompañar el desarrollo de efectos colaterales como opresión en el pecho y constipación, es necesario el tratamiento concomitante con antagonistas opioides que contrarresten dichos efectos. Las preparaciones combinan los efectos sinérgicos positivos de los diferentes compuestos activos, con la liberación duradera y el periodo de efectividad correspondiente incrementados.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ⁹/00** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

De acuerdo con el contenido y alcance de la materia reivindicada esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

- La cláusula 9 se encabeza en la forma de una composición farmacéutica definida en términos de las propiedades que debe exhibir la fórmula en términos de estabilidad, como es el caso de su conservación por un periodo de al menos dos años y bajo condiciones estándar, es decir 60% de humedad relativa y 25°C de temperatura.

Como se ha indicado, las propiedades de estabilidad no son características exclusivas de la formulación, toda vez que es posible que una serie diversa de fórmulas consigan el mismo efecto técnico. En razón a esta situación el señor solicitante incorpora un resultado a alcanzar que no permite definir inequívocamente el alcance de la invención, por lo que es preciso requerir al señor solicitante en los términos del presente examen técnico para que modifique el contenido de la cláusula en comento.

- Por otra parte, el pliego reivindicatorio tal y como se ha transcrito incluye palabras cortadas y con errores de ortografía, por lo que se recomienda al señor solicitante revisar con detenimiento el contenido de las cláusulas presentadas mediante los folios 213 y 214.

De igual manera se recomienda revisar la traducción de los componentes de tipo alcohólico, los que se deben denominar de acuerdo con la norma IUPAC y para tal efecto se recomienda mencionarlos de la siguiente forma: alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárilico, alcohol cerílico y alcohol cetílico.

- Por otra parte, las composiciones de materia se definen en términos de sus elementos constitutivos y de sus cantidades o proporciones, por lo que no resulta admisible definir la formulación en términos de las operaciones

unitarias de granulación por agregación, de granulación pana o de extrusión, toda vez que las formulaciones no se deben definir en términos de su proceso de fabricación ya que existe una clara distinción entre las cláusulas de producto y las cláusulas de procedimiento o método de fabricación.

Las recomendaciones anteriores se formulan en virtud del artículo 30 de la Decisión 486 sobre definición clara y precisa de la materia, con el fin de dar continuidad al examen definitivo sobre la patentabilidad de la invención.

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: 05/04/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9932119	"Opioid agonist/antagonist combinations"	01/07/1999
D2	WO9932120	"A method of preveting abuse of opiod dosage forms"	01/07/1999
D3	US3950508	"Process for obtaining pharmaceutical sustained releases"	13/04/1976
D4	US5478577	"Method of treating pain by administering 24 hour oral opioide formulations exhibiting rapid rate of initial rise of plasma drug level"	26/12/1995

Anterioridades D1 a D2 en los folios 176 a 186, anterioridades D3 y D4 en los folios 219 a 228.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos característicos de las anticipaciones más cercanas a la invención.

• Se reivindica:

Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento que comprende al menos dos compuestos en una matriz de difusión caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa o polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de manera sostenida, invariada e independiente, en donde la formulación comprende oxicodona y naloxona como compuestos farmacéuticamente activos.

El alcohol graso comprende laurilo, miristilo, estearilo, cetilestearilo, cerilo y/o alcohol cetílico, preferiblemente alcohol estearílico.

La formulación se caracteriza porque no contiene sustancias alcalinas o hinchables en agua como derivados de ácido acrílico e hidroxi-alquil-celulosas. Sin embargo si comprende excipientes farmacéuticos comunes como agentes de relleno, lubricantes, agentes de flujo, plastificantes. Los agentes de relleno se seleccionan del grupo compuesto por azúcares como sorbitol y/o manitol, sales de calcio levemente solubles como hidrogeno fosfato de calcio, fosfato dicálcico o fosfato de calcio y/o povidona.

La formulación comprende además: estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos como ácido esteárico como lubricante.

La formulación contiene además sílica dispersa, preferiblemente aerosil, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, magnesio y estearato de calcio como agente de flujo. Y dibutil sebacato como plastificante.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D1:

La publicación **D1** revela combinaciones de agonistas y antagonistas del receptor opioide que pueden ser formulados en sistemas de liberación modificada de tipo sostenido o controlado.

La forma de dosificación puede incorporarse en un sistema de liberación sostenida cuyo núcleo portador se encuentra asociado a una matriz, la cual contiene un agonista del receptor opioide y un antagonista del receptor opioide. El analgésico opioide es hidrocodona en cantidades de 8 a 50mg, o puede ser oxidocona, hidromorfona o tramadol. El antagonista opioide se selecciona entre del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefona, entre otros.

Se especifica además que materiales celulósicos de tipo polimérico como las alquil-celulosas que presentan características hidrófobas pueden estar presentes recubriendo las matrices. En particular se utilizan dispersiones acuosas de etilcelulosa en asociación con agentes plastificantes como dibutil-sebacato y un agente estabilizante como ácido oleico.

Y en el folio 180 de la publicación se indica que las matrices de liberación sostenida fabricadas por el método de extrusión se pueden fabricar a partir de materiales cerosos (de tipo hidrofóbico) a las que se incorpora el principio activo y se agrega de manera adicional una sustancia como etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua. Los materiales hidrofóbicos pueden ser ceras naturales o sintéticas y alcoholes grasos, tal es el caso de alcohol láurico, mirístico, estearílico, cetílico o preferiblemente alcohol cetoestearílico.

En la publicación también se hace referencia a la necesidad de crear formulaciones de liberación controlada que permitan la distribución del activo en una zona específica del tracto gastrointestinal, dado que su funcionamiento es dependiente del pH.

Se precisa además un método para preparar las formulaciones que consiste en:

- i) formar los gránulos que contienen una hidroxi-alquil-celulosa y el agente opioide.

- ii) mezclar la hidroxialquilcelulosa con un alcohol alifático que presenta una cadena carbonada de 12 a 36 átomos, y
- iii) opcionalmente comprimir los gránulos.

Los gránulos se forman por granulación húmeda con una hidroxialquilcelulosa y para efectos de su esferonización se adiciona celulosa microcristalina, dichos gránulos pueden contener aglutinantes y polímeros insolubles como etilcelulosa. Para garantizar la formación de sistemas de liberación modificada se incluyen materiales hidrófobos como ceras en mezcla con alcoholes grasos o goma laca shellac o zeína.

Anterioridad D2:

La publicación **D2** revela sistemas de liberación controlada mediante matrices que contienen agentes opioides de tipo analgésico y de manera opcional agentes inhibidores de ciclooxigenasa COX₂. Las matrices incorporan materiales de tipo hidrofílico y/o hidrofóbico como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, derivados de proteína, entre otros. Materiales digeribles de cadena larga como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerol de ácidos grasos aceites vegetales y minerales, ceras, alcohol esterarílico y polialquilglicoles. Y dentro de los materiales poliméricos se prefiere los polímeros acrílicos, los éteres de celulosa como hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas.

Las esferas o matrices de extrusión pueden contener material insoluble de tipo polimérico, dentro de los que se encuentran etilcelulosa y pueden incorporar ceras termoplásticas.

Anterioridad D3:

La publicación **D3** hace referencia a formulaciones de liberación modificada compuestas por talco, etilcelulosa y estearato de magnesio como lubricante. En particular, el ejemplo 2 del antecedente menciona formulaciones de liberación sostenida que contienen butobarbital en unidades tipo tableta, fabricadas a partir de etilcelulosa y talco.

Anterioridad D4:

La publicación **D4** enseña sistemas de liberación sostenida fabricados a partir de etilcelulosa y un alcohol alifático cuya cadena carbonada se encuentra entre C₁₂ y C₃₆ átomos, en las que se pueden agregar otros excipientes farmacéuticamente aceptables como es el caso de diluyentes, lubricante, aglutinantes, mejoradores de la granulación, colorantes y flavor.

Los sistemas revelados en la publicación **D4** permiten administrar analgésicos opioides por periodos prolongados que alcanzan incluso las 24 horas, dentro de los que se encuentran el agente activo oxicodona.

Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WQ9932119)	Antecedente D2 (WQ9932120)	Antecedente D3 (US3950508)	Anterioridad D4 (US5478577)
Formulación farmacéutica que comprende:	Formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende:	Combinación de un agonista opioide y de un antagonista opioide que pueden administrarse mediante:	Composiciones de liberación sostenida que comprenden:	Formulaciones de liberación sostenida por 24 horas que comprenden:

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO9932119)	Antecedente D2 (WO9932120)	Antecedente D3 (US3950508)	Anterioridad D4 (US5478577)
Una matriz de liberación sostenida y no hinchable compuesta por etilcelulosa y al menos un alcohol graso	Matrices cerosas de liberación sostenida fabricadas de etilcelulosa o un polímero acrílico acuoin soluble. o Matrices de hidroxil-aquil-celulosa con al menos un alcohol alifático de cadena larga C ₁₂ -C ₃₆ . (Folio 180)	Matrices compuestas por materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos como éteres de celulosa y un alcohol digerible de tipo graso y de cadena larga.	Matrices compuestas por una sustancia organosoluble como etil-celulosa y un solvente como alcohol isopropílico.	Matrices de liberación sostenida fabricadas de una alquil-celulosa como etil-celulosa y un alcohol alifático con cadena carbonada entre C ₁₂ y C ₃₆ u opcionalmente un polialquilen-glicol.
Principios activos: Oxycodona y Naloxona	Agonista opioide como Naloxona y Antagonista opioide como Oxycodona	Hidrocodona y naltrexona	Butobarbital (Folio 223)	Un analgésico opioide como Oxycodona (Folio 227)

Análisis de Diferencias Técnicas:

Con respecto a **D1** la diferencia estriba en que las matrices utilizadas allí son de tipo ceroso e incluyen etilcelulosa como excipiente adicional, mientras que en el caso de las matrices reivindicadas se incorpora un alcohol graso con etilcelulosa para dar forma a las matrices de liberación sostenida.

La misma publicación **D1** presenta otra modalidad de matrices en las que se incorporan materiales celulósicos de tipo hidroxil alquil-celulosa con un alcohol graso, sin embargo la diferencia con respecto a esta alternativa estriba en el hecho de que las formulaciones reivindicadas no incorporan materiales hidratables y por ende hinchables.

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que los principios activos combinados no son naloxona y oxycodona sino naltrexona e hidrocodona.

Con respecto a **D3** la diferencia estriba en que las formulaciones allí reveladas no corresponden la combinación farmacológica oxycodona y naloxona, sino una única sustancia con actividad como butobarbital y por otra parte, el alcohol utilizado en la formulación es de cadena corta y corresponde a alcohol isopropílico.

Y con respecto a **D4** la diferencia estriba en que las formulaciones allí reveladas no incorporan una combinación farmacológica sino sólo el agente activo oxycodona.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud en el estado de la técnica existía la necesidad de diseñar una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprendiera una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en la que el compuesto se liberara de la matriz de manera sostenida e invariable, toda vez que el efecto prolongado en la liberación de los activo redundaba en una actividad más duradera de los compuestos activos con las ventajas que esta situación conlleva y que no se logra con las preparaciones de liberación inmediata y de acción a corto plazo.

Así, el uso de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida para el caso de los pacientes epilépticos permite que sea posible la prevención de los ataques nocturnos mediante la administración de la combinación farmacológica: oxicodona – naloxona.

Otro objetivo de la invención corresponde al diseño de una fórmula de liberación sostenida que permita la liberación de los dos principios activos sin que se produzca interferencia en sus perfiles farmacocinéticos por interacción entre los fármacos. Para ello, el sistema de matrices diseñado permite que los compuestos se liberen de la preparación de manera independiente y sostenida, ello se logra consiguiendo que la matriz de difusión no se hinche sustancialmente.

Al respecto es preciso señalar que mediante la evaluación de los elementos característicos del objeto reclamado en virtud de las enseñanzas del estado del arte más cercano es posible concluir que existe una mínima diferencia técnica entre las enseñanzas del documento **D1** y el objeto reclamado y ella estriba en la incorporación de materiales cerosos al interior de la matriz por alcoholes grasos (ver folio 180). Y no existe evidencia técnica que demuestre diferencias significativas en términos del efecto técnico causado por la incorporación o no de un alcohol graso con respecto a un material ceroso, toda vez que uno y otro conservan las características de lipofilicidad requeridas para evitar que se generen efectos adversos, originados en una eventual sobredosificación del paciente producto de la hidratación e hinchamiento de los excipientes que forman las matrices y solubilización excesiva e inoportuna de los principios activos.

No obstante la diferencia indicada, al combinar el documento **D1** con las enseñanzas que revela **D2** era posible llegar a la solución como la que propone el señor solicitante, mediante el diseño farmacéutico de un sistema que no incorpore materiales hidrosolubles, ya que en **D2** se recurre a la utilización de materiales hidrofóbicos como alcoholes grasos y ácidos grasos, eliminando la posibilidad de incluir en el mismo sistema sustancias alcalinas susceptibles de hinchamiento por absorción de agua del medio acuoso como es el caso de las hidroxi-alquil-celulosas.

Además, existe evidencia técnica de la aplicación del sistema tipo unidad matricial compuesta por un alcohol graso y etil-celulosa para conseguir la liberación sostenida de otros principios activos como es el caso de butobarbital, tal y como se menciona en la publicación **D3** o como en el caso de la publicación **D4** en donde se establece la composición exacta del sistema pero aplicada exclusivamente al principio activo oxicodona.

Así, la solución que aporta el solicitante para reducir los problemas de administración asociados a sobredosificación con agonistas y antagonistas opioides y la interacción entre los perfiles farmacocinéticos ya había sido resuelta mediante el diseño de matrices de liberación sostenida, tal y como se evidencia a partir de la lectura conjunta de los documentos **D1** y **D4** por lo que existía evidencia suficiente sobre la forma como se resuelve el problema técnico asociado a la conservación de los perfiles de liberación de dos principios activos en un mismo sistema, eliminando las desventajas asociadas a la solubilización inoportuna de cantidades superiores de los activos y el consiguiente efecto tóxico causado por sobredosificación.

En atención a estos hechos es claro para esta Dependencia que una persona versada en ciencias farmacéuticas contaba con información suficiente para derivar las características de la formulación reivindicada, toda vez que al combinar las enseñanzas de la publicación **D1** con cualquiera de los antecedentes **D2**, **D3** o **D4**

era posible anticipar que un vehículo compuesto por materiales hidrofóbicos como un alcohol graso y etil-celulosa permitía liberar de manera sostenida un agente farmacológicamente activo o una combinación de sustancias, por lo que se infiere razonablemente que la materia reivindicada carece de altura inventiva y en razón a esta situación se configura el incumplimiento a las disposiciones normativas señaladas por el artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9932119	1 a 22	Nivel Inventivo
D2	WO9932120	1 a 22	Nivel Inventivo
D3	US3950508	1 a 22	Nivel Inventivo
D4	US5478577	1 a 22	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de fecha 25/04/2008 el señor solicitante explica de manera detallada en qué consiste el problema técnico que resuelve la solicitud objeto de estudio y agrega lo siguiente frente a las enseñanzas de los documentos técnicos D1 y D2:

"ni D1 ni D2 motivan a una persona versada en la técnica a proveer las presentes preparaciones que comprenden una matriz de difusión sustancialmente no hinchable con el fin de alcanzar la liberación beneficiosa antes mencionada de los compuestos activos. Partiendo de estos documentos, una persona versada en la técnica aún tendría que ignorar ciertos agentes de formación como hidroxil-alquil celulosa, los cuales son considerados beneficiosos en los documentos de la técnica anterior. Por lo tanto somos de la opinión que la nueva reivindicación 1 es inventiva sobre D1 y D2".

Con respecto a los argumentos del señor solicitante esta Superintendencia se permite señalar que si bien el documento D1 señala la posibilidad de formular sistemas de liberación con base en la actividad de excipientes hidrosolubles tipo hidroxil-alquil-celulosas en combinación con un alcohol alifático de cadena larga (C₁₂-C₃₆), también aclara en el folio 180 de la publicación que es posible obtener matrices de liberación sostenida por el método de extrusión, en las que se agregan excipientes de tipo hidrofóbico elegidos entre: etil-celulosa o polímeros acrílicos en combinación con materiales cerosos.

De esta manera, el efecto técnico que se busca con la elección de excipientes hidrófobos, cual es el de evitar la absorción de agua e hinchamiento de las celulosas hidrófilas como las hidroxil-alquil-celulosas también se consigue con el planteamiento que formula la publicación D1, en la que se utiliza etil-celulosa y un material ceroso altamente hidrofóbico.

Por otra parte, el documento D2 enseña la posibilidad de obtener matrices compuestas por materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos a partir de excipientes como los éteres de celulosa y alcoholes grasos de cadena larga y digeribles, por lo que una persona versada en ciencias farmacéuticas encontraría fácilmente el camino para evitar que se produzcan interacciones en los perfiles farmacocinéticos y de liberación de los principios activos a través de un sistema de entrega que no contenga sustancias hidrofílicas o fácilmente hidratables y para ello seguiría las enseñanzas de los documentos técnicos D1 y D2 que presentan claramente la

manera de diseñar sistemas hidrófobos de liberación sostenida, razón por la cual esta Superintendencia no comparte el argumento del señor solicitante.

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 899	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------------	--

 12/03/2010