

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-124058- -00008-0000

Fecha. 2008-07-18 12 47 22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 24

Re.: Código 011-379-444
Expediente No. 04-124.058
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. Adjunto una nueva versión de las reivindicaciones, las cuales han sido debidamente revisadas y corregidas.
2. Acompaño un nuevo juego de figuras.
3. De conformidad con las modificaciones realizadas también se modifica el título de la solicitud como sigue:

SISTEMAS DE DISPOSICION DE DISPOSITIVOS DE ENTREGA
TRANSDERMAL PARA IMPEDIR EL ABUSO DE LOS AGENTES ACTIVOS
QUE ALLI SE CONTIENEN

4. Se adjunta también una nueva carpeta y el formulario de solicitud debidamente corregidos.
5. No se tienen en este momento datos comparativos disponibles. Sin embargo, tampoco se tiene conocimiento de ninguna técnica anterior que provea un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal que disponga de un dispositivo de entrega transdermal que contenga un agente activo, y que

también provea los beneficios de la invención del modo que se reivindica actualente. Por ejemplo, cada una de las reivindicaciones 1-16 y 22-35 requiere un agente desactivador presente en el sistema de disposición para desactivar un agente activo presente en el dispositivo de entrega transdermal. En los sistemas de disposición de la técnica anterior no se encuentra ningún agente de desactivación de este tipo. Referente al menos a la reivindicación 21, la presente invención es un método para disponer de un dispositivo de entrega transdermal que comprende colocar el dispositivo de entrega dentro de un receso de un primer sustrato rígido y no planar, y colocar un segundo sustrato rígido y no planar sobre el primer sustrato y el dispositivo de entrega. Este método dificulta el acceso a los adictos potenciales a un agente activo del dispositivo de entrega, tal como cortar y abrir el sistema de disposición.

6. Si bien muchas de las limitaciones que se citan en las reivindicaciones 5-14 pueden considerarse de características generales y amplias, cada una de las limitaciones mencionadas son significativas con respecto a la estructura y función del sistema de disposición. Por ejemplo, las reivindicaciones 5-9 tratan de limitaciones tales como la rigidez o forma no planar del sustrato del sistema de disposición. El objeto de estas características es dificultar el acceso por los adictos potenciales a un agente activo en el dispositivo de entrega. Un análisis similar aplica a las limitaciones que mencionan las reivindicaciones 10-14. Por ello, nuestra opinión es que dichas limitaciones reivindicadas no deben rechazarse por ser solamente características amplias y generales.
7. Cada una de las reivindicaciones 19-21 cita un método de disposición de un dispositivo de entrega transdermal cuya intención es dificultar el acceso de un potencial adicto al agente activo en el dispositivo de entrega de la disposición. No se entienden las objeciones del Examinador referentes a claridad.

Igualmente, el Examinador objetó la reivindicación 22 por falta de claridad. La reivindicación 22 modificada es similar a la reivindicación 1 modificada; sin embargo, el agente de desactivación se cita como un agente desactivador no- μ -opioide.

- 181
8. Las referencias de la técnica anterior citadas (Patente U.S. No. 4,956,171 de Chang y la Patente U.S. No. 5,232,702 de Pfister et al) divulgan sistemas de entrega transdermal, pero no divulgan, enseñan o sugieren sistemas de disposición o métodos de disposición, según la presente invención. Además, las reivindicaciones modificadas citan sistemas de disposición o kits que incluyen un dispositivo de entrega transdermal que tienen una capa de soporte impermeable, así como al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una cara. Por lo tanto, estas reivindicaciones modificadas no son consideradas no patentables por las referencias de la técnica anterior citadas que divulgan un dispositivo de entrega transdermal que tiene una capa de soporte pero que no divulgan ni sugieren un sustrato adicional que tenga un recubrimiento adhesivo. Por ello, al menos por esta razón, nuestra representada es de la opinión que deben retirarse las objeciones basadas en la técnica anterior con respecto a estas reivindicaciones
9. Referente a las reivindicaciones 19 a 21 modificadas, la presente solicitud reivindica todos de disposición de un dispositivo de entrega. Puesto que las referencias de la técnica anterior citadas no divulgan ni sugieren métodos par la disposición de un dispositivo de entrega, según se reclama en la presente solicitud, somos de la opinión que también deben retirarse las objeciones de las reivindicaciones 19 a 21 con base en la técnica anterior.
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

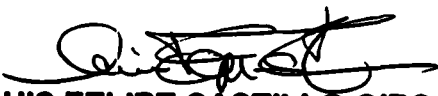
130
4
182

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

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. Un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal para (a) disposición de un dispositivo de entrega transdermal que contiene un agente activo y (b) desactivación del agente activo contenido en el dispositivo de entrega transdermal; el sistema de disposición del dispositivo de entrega transdermal comprende:

un dispositivo de entrega transdermal que contiene dicho agente activo, en donde dicho dispositivo de entrega transdermal comprende una capa de soporte impermeable;

un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una cara del mismo; y

un agente desactivador del agente activo presente en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo mismo.

2. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 1, que además comprende un segundo sustrato que puede ser sustancialmente adherido al recubrimiento adhesivo en el primer sustrato.

3. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 2, en donde un recubrimiento adhesivo está colocado en una cara del segundo sustrato.

4. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 3, que además comprende al menos un agente desactivador de agente activo al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo en el segundo sustrato o en o sobre el segundo sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

5. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 3, en donde al menos uno del primer sustrato o del segundo sustrato es rígido.

6. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 3, en donde tanto el primer sustrato como el segundo sustrato son rígidos.

7. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 5, en donde al menos uno del primer sustrato o del segundo sustrato es no planar.

8. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 6, en donde tanto el primer sustrato como el segundo sustrato son no planares.

9. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 7, en donde al menos uno del primer sustrato o del segundo sustrato define un receso configurado y dimensionado para aceptar allí un dispositivo de entrega transdermal.

10. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 1, en donde el primer sustrato es sustancialmente impermeable a solventes.

11. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 1, en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal incluye además un monómero presente en al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

12. El sistema de disposición del dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 11, en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal incluye además al menos un co-monómero presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

13. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal según la reivindicación 11, en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal incluye además un iniciador presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

182
184

14. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 11, en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal incluye además al menos un agente de enlace cruzado presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato o cualquier combinación de lo anterior.

15. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 1, en donde el agente desactivador del agente activo comprende un antagonista μ -opioide.

16. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 1, que además comprende al menos un material adhesivo de soporte colocado de modo desprendible en el recubrimiento adhesivo en el primer sustrato, de modo que el material soporte adhesivo pueda retirarse fácilmente del recubrimiento adhesivo.

17. Un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal para (a) disposición de un dispositivo de entrega transdermal que contenga un agente activo, y (b) desactivación del agente activo contenido en el dispositivo de entrega transdermal; el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal comprende:

un dispositivo de entrega transdermal que contiene dicho agente activo, en donde dicho dispositivo de entrega transdermal comprende una capa de soporte impermeable;

al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una cara del mismo;

al menos un agente desactivador de agente activo presente en al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior; y

en donde el adhesivo es un adhesivo basado en silicona.

18. Un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal para (a) disposición de un dispositivo de entrega transdermal que contiene un agente activo, y (b) desactivación del agente activo contenido en el dispositivo de entrega transdermal; el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal comprende:

un dispositivo de entrega transdermal que contiene dicho agente activo, en donde dicho dispositivo de entrega transdermal comprende una capa de soporte impermeable;

al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una cara del mismo;

al menos un agente desactivador de agente activo presente en al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior; y

en donde el adhesivo es un adhesivo basado en acrilato.

19. Un método de disposición de un dispositivo de entrega transdermal que comprende:

adherir un dispositivo de entrega transdermal al recubrimiento adhesivo en el primer sustrato del sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 1.

20. Un método de disposición de un dispositivo de entrega transdermal mediante el uso de un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal; el método comprende:

adherir un dispositivo de entrega transdermal a un recubrimiento adhesivo en una cara de un primer sustrato y que tiene al menos un agente desactivador de agente activo presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo del primer sustrato, o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior;

adherir el dispositivo de entrega transdermal a un recubrimiento adhesivo colocado en una cara de un segundo sustrato; el segundo sustrato puede adherirse sustancialmente al recubrimiento adhesivo en el primer sustrato,

en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal comprende al menos un agente desactivador de agente activo presente al menos en o

183
17

sobre el recubrimiento adhesivo del segundo sustrato o en o sobre el segundo sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

21. Un método de disposición de un dispositivo de entrega transdermal que comprende:

proveer un primer sustrato rígido, no planar con recubrimiento adhesivo en al menos una de sus caras;

proveer un segundo sustrato rígido, no planar con un recubrimiento adhesivo en al menos una de sus caras;

en donde cada uno del primer sustrato y del segundo sustrato define un receso configurado y dimensionado para recibir allí un dispositivo de entrega transdermal; en donde los recubrimientos adhesivos en el primero y segundo sustratos están colocados al menos en porciones del primero y segundo sustratos que definen los recesos;

colocar un dispositivo de entrega transdermal sustancialmente dentro del receso del primer sustrato; y

colocar el segundo sustrato sobre el primer sustrato y alinear sustancialmente el receso del segundo sustrato sobre el dispositivo de entrega transdermal; y

adherir el primer sustrato al segundo sustrato para encapsular, inmovilizar y/o aislar el dispositivo de entrega transdermal.

22. Un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal para (a) disposición de un dispositivo de entrega transdermal que contiene un agente activo, y (b) desactivación del agente activo contenido en el dispositivo de entrega transdermal; el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal comprende:

al menos un dispositivo transdermal que contiene dicho agente activo, en donde dicho dispositivo de entrega transdermal comprende una capa de soporte impermeable;

al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una de sus caras; y

al menos un agente desactivador no- μ -opioide presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

23. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 36, que además comprende un segundo sustrato que puede adherirse sustancialmente al recubrimiento adhesivo sobre el primer sustrato.

24. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 37, en donde un recubrimiento adhesivo está colocado en una cara del segundo sustrato.

25. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 38, que además comprende al menos un agente desactivador no- μ -opioide presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo del segundo sustrato, o en o sobre el segundo sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

26. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 38, en donde al menos uno del primer sustrato o el segundo sustrato es rígido.

27. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 40, en donde tanto el primer sustrato como el segundo sustrato son rígidos.

28. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 40, en donde al menos uno del primer sustrato y del segundo sustrato es no planar.

29. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 41, en donde tanto el primer sustrato como el segundo sustrato son no planares.

124
30. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 42, en donde al menos uno del primer sustrato o del segundo sustrato define un receso configurado y dimensionado para aceptar allí un dispositivo de entrega transdermal.

31. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 36, en donde el primer sustrato es sustancialmente impermeable a solvente.

32. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 36, en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal incluye además un monómero presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

33. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 46, en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal incluye además al menos un co-monómero presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo, o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

34. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 46, en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal incluye además un iniciador presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo, o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

35. El sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de la reivindicación 46, en donde el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal incluye al menos un agente de enlace cruzado presente al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo anterior.

1/14

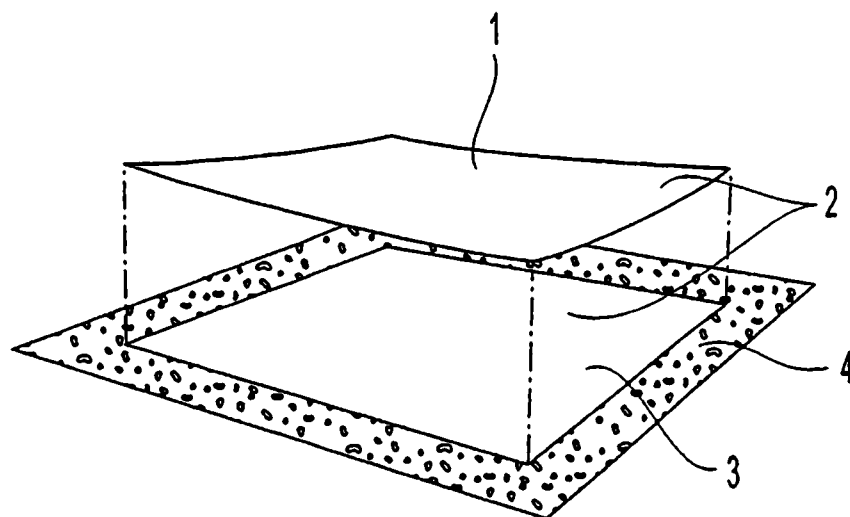


Fig. 1a

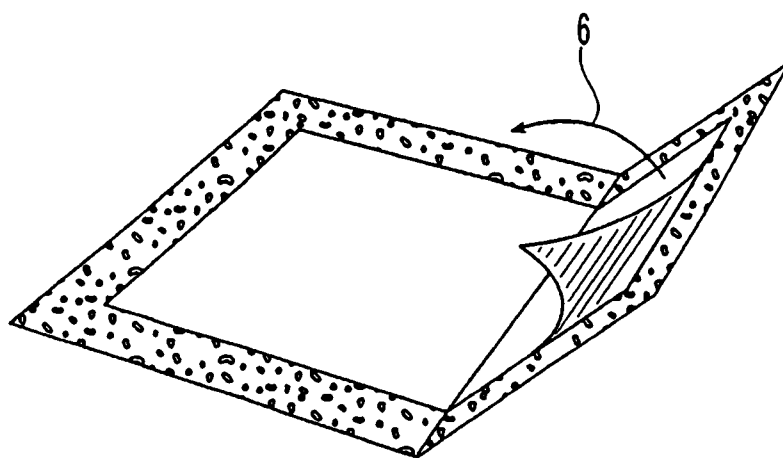


Fig. 1b

188
188/

2/14

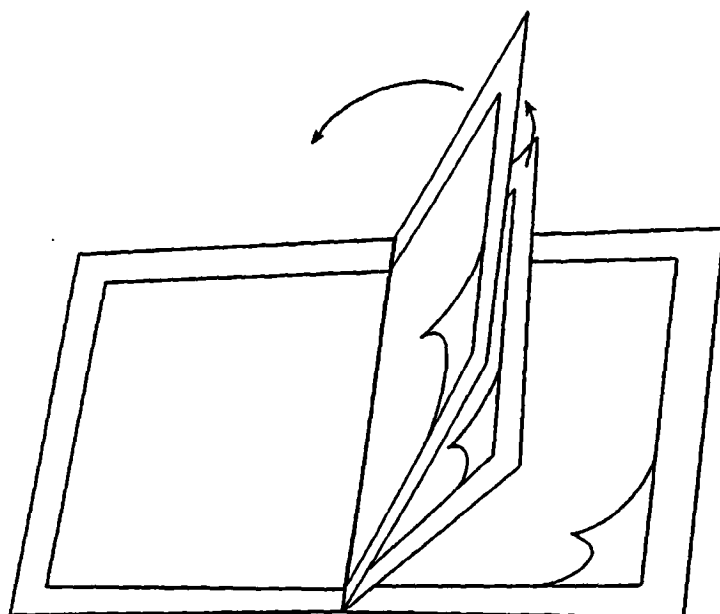


Fig. 1c

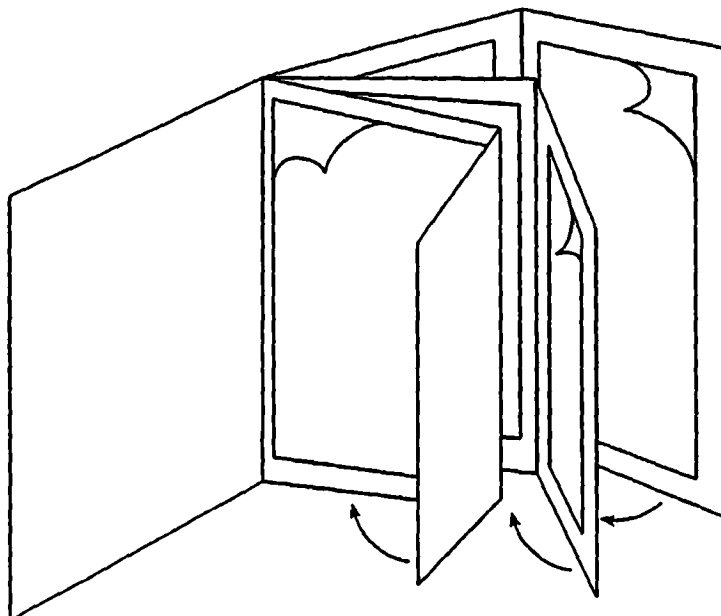


Fig. 1d

187
189

3/14

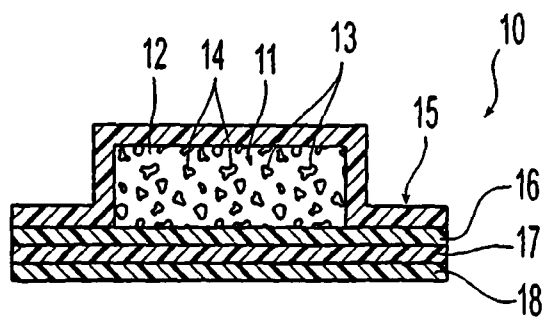


Fig. 2a

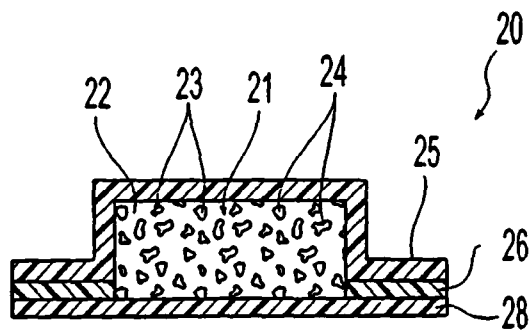


Fig. 2b

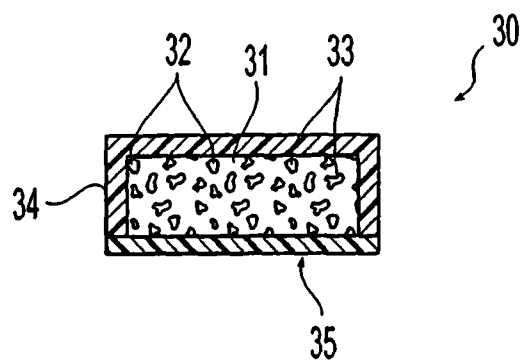


Fig. 2c

190

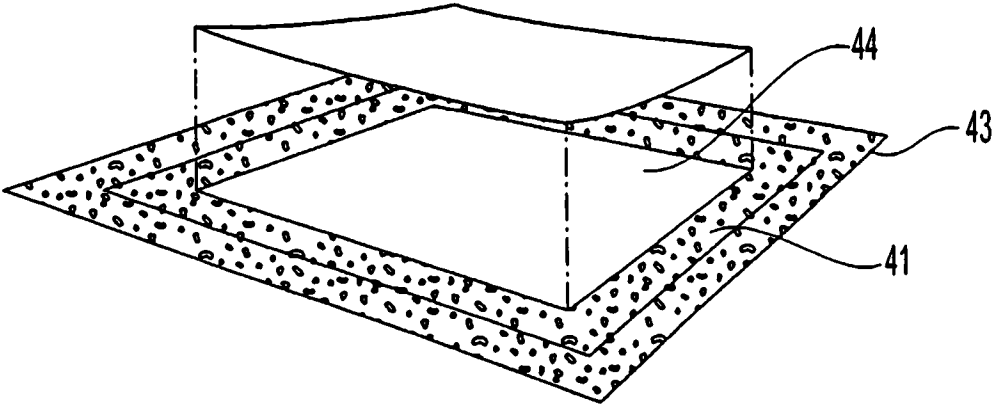


Fig. 3

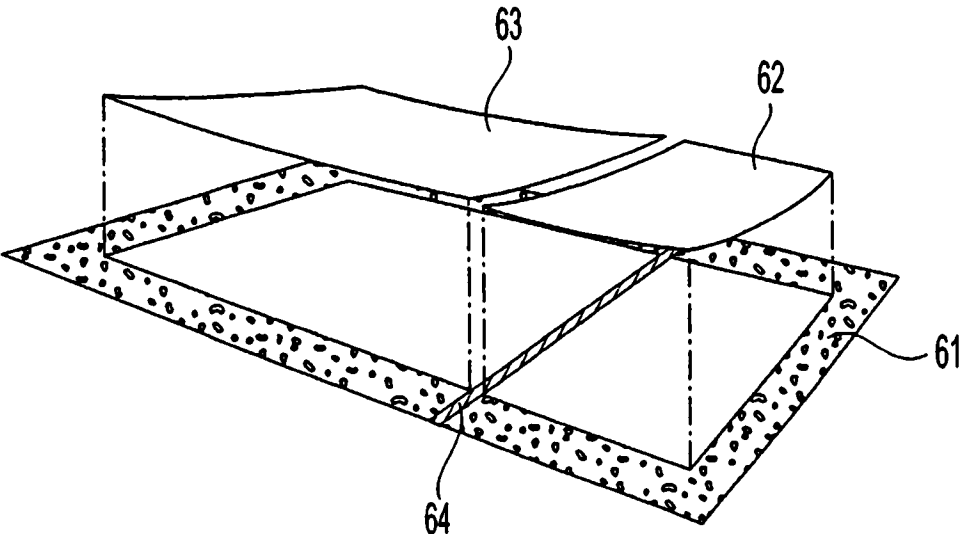


Fig. 4

5/14

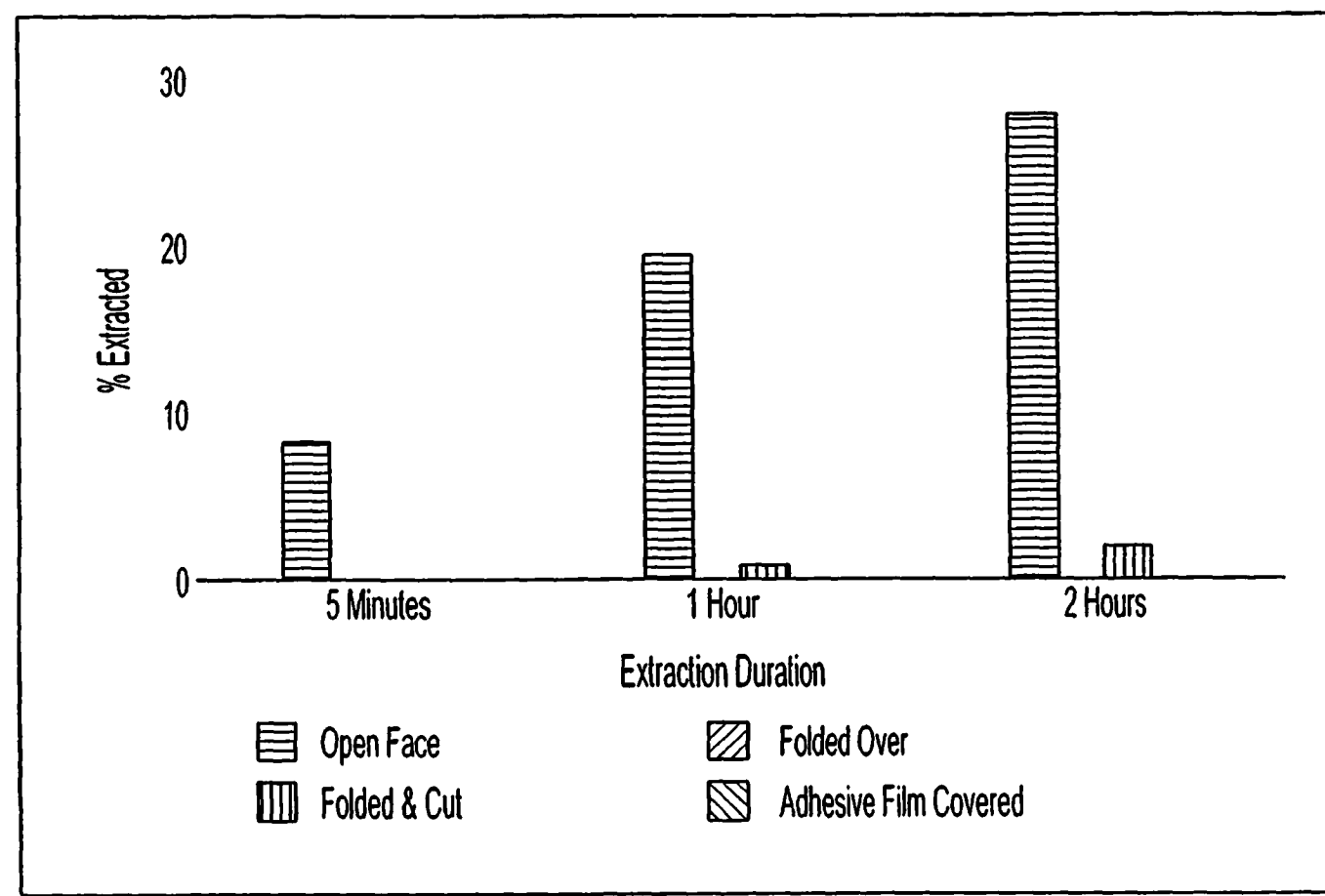


Fig. 5

121
100
3

6/14

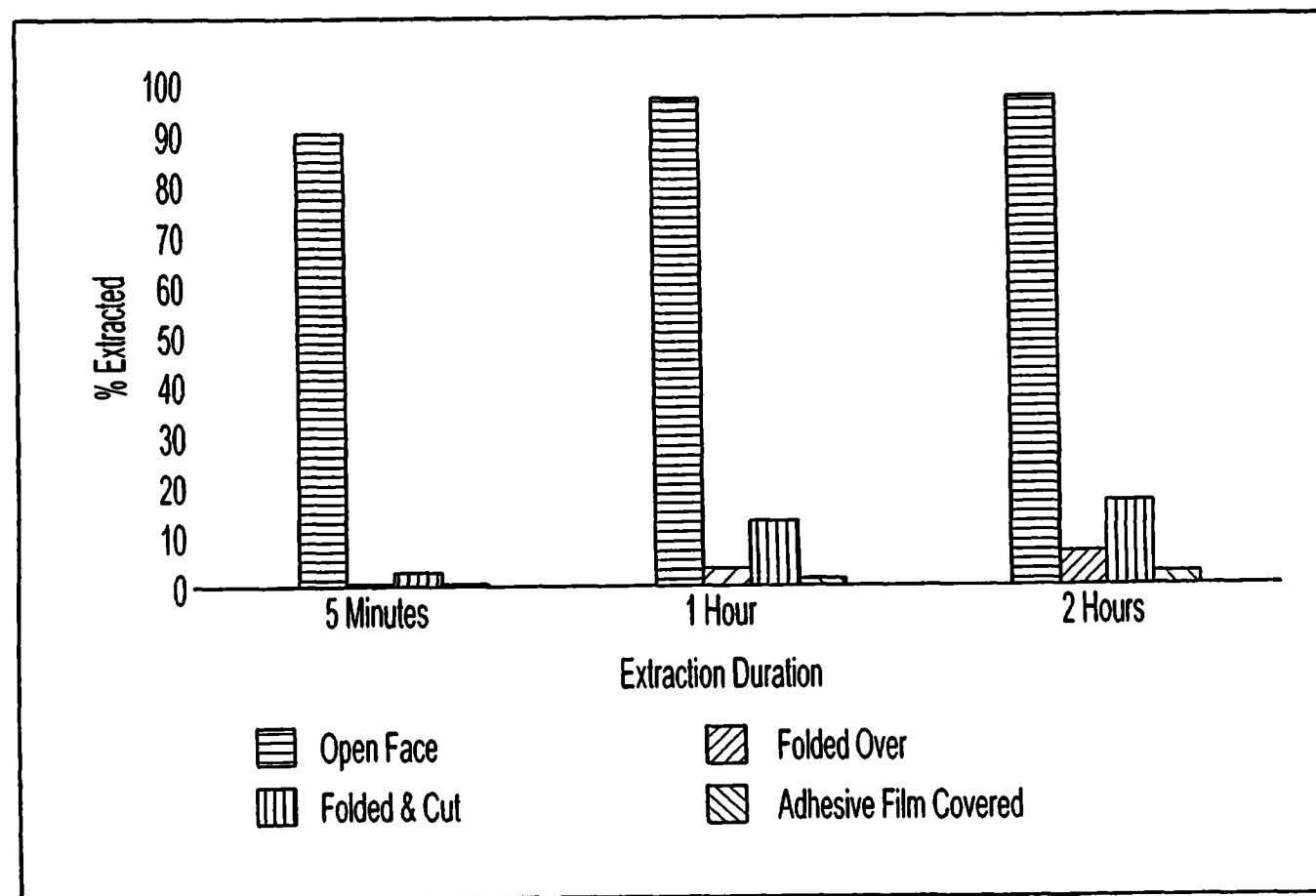


Fig. 6

192

100

7/14

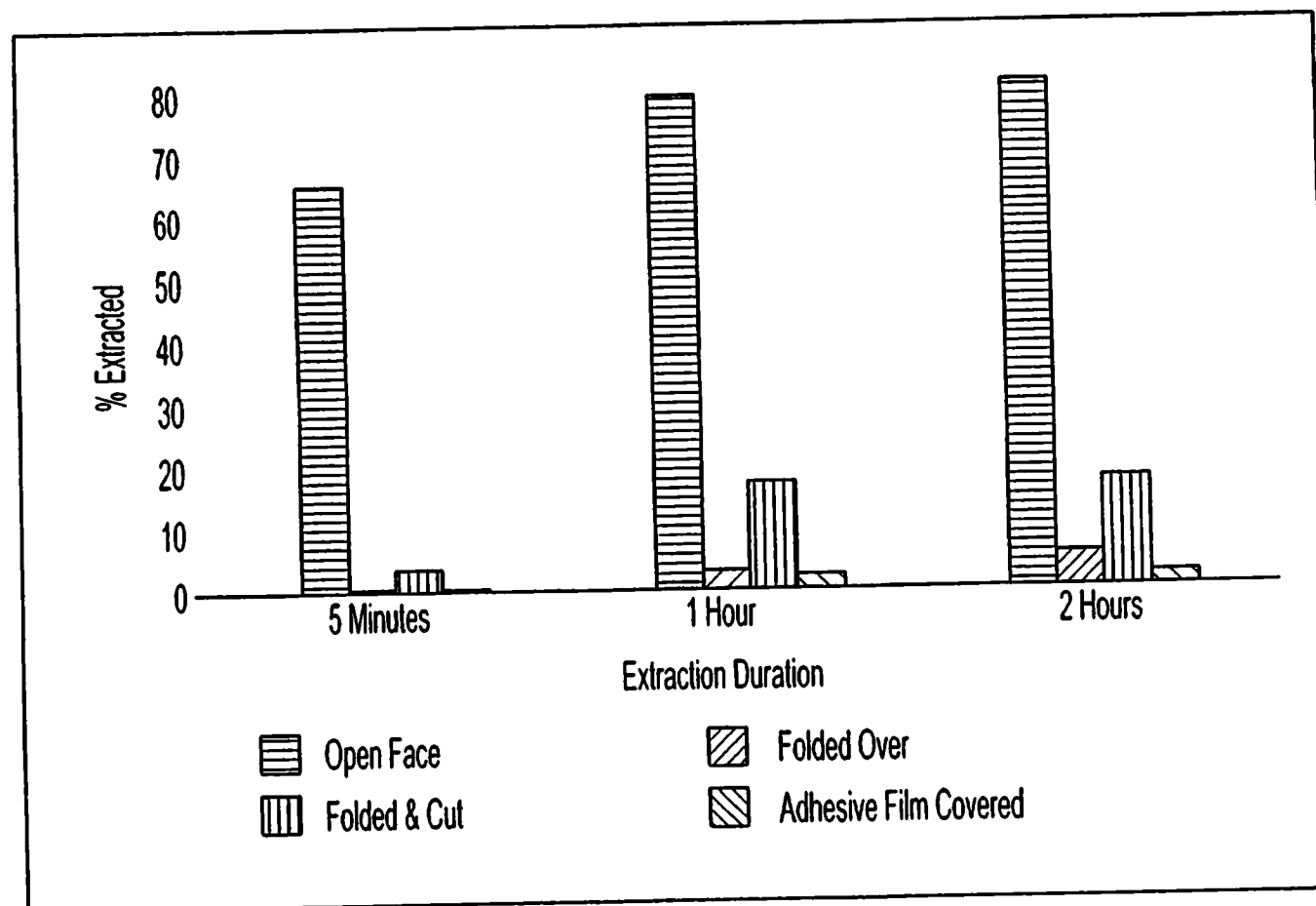
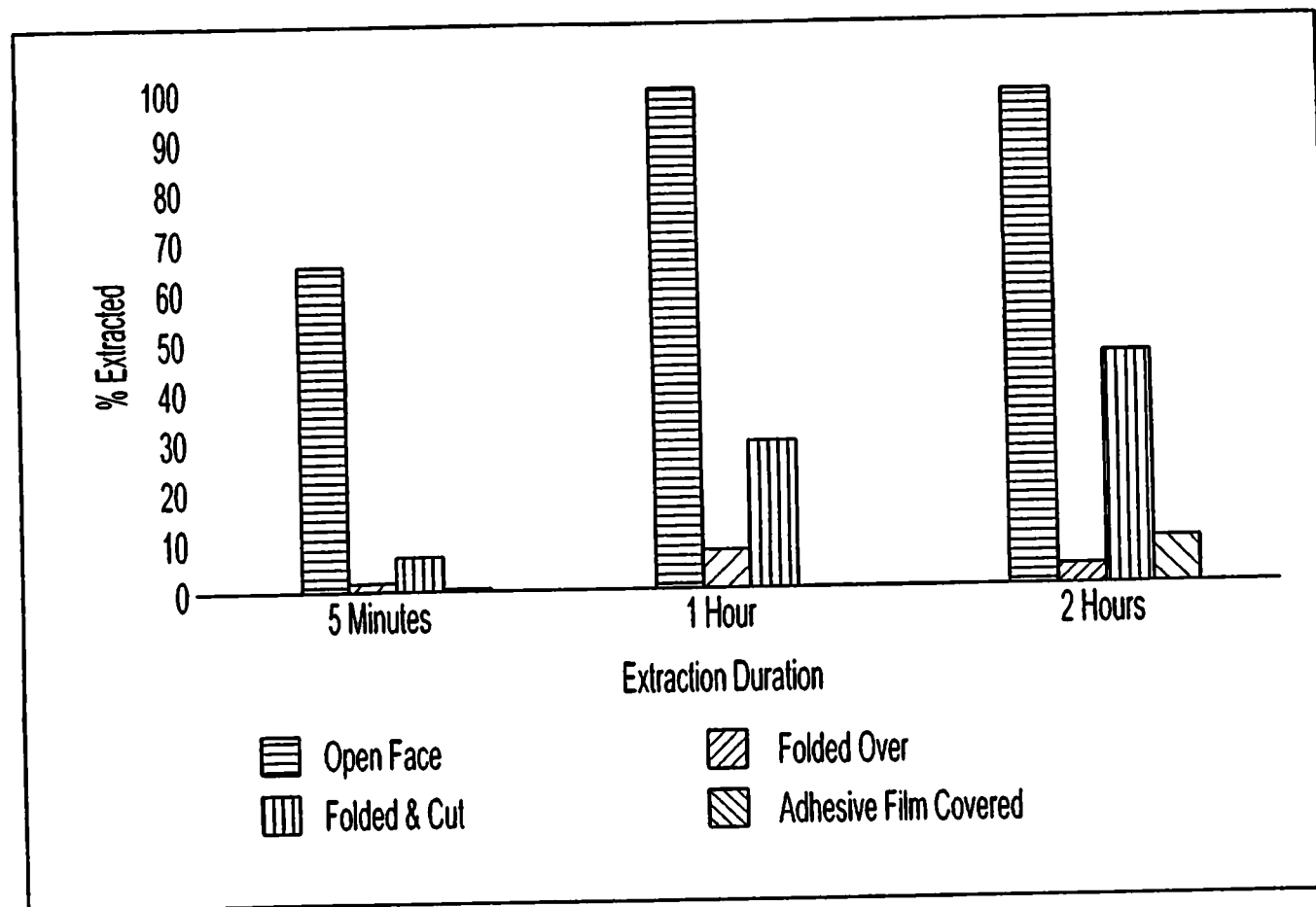


Fig. 7

193
196

8/14

*Fig. 8*

197

197

9/14

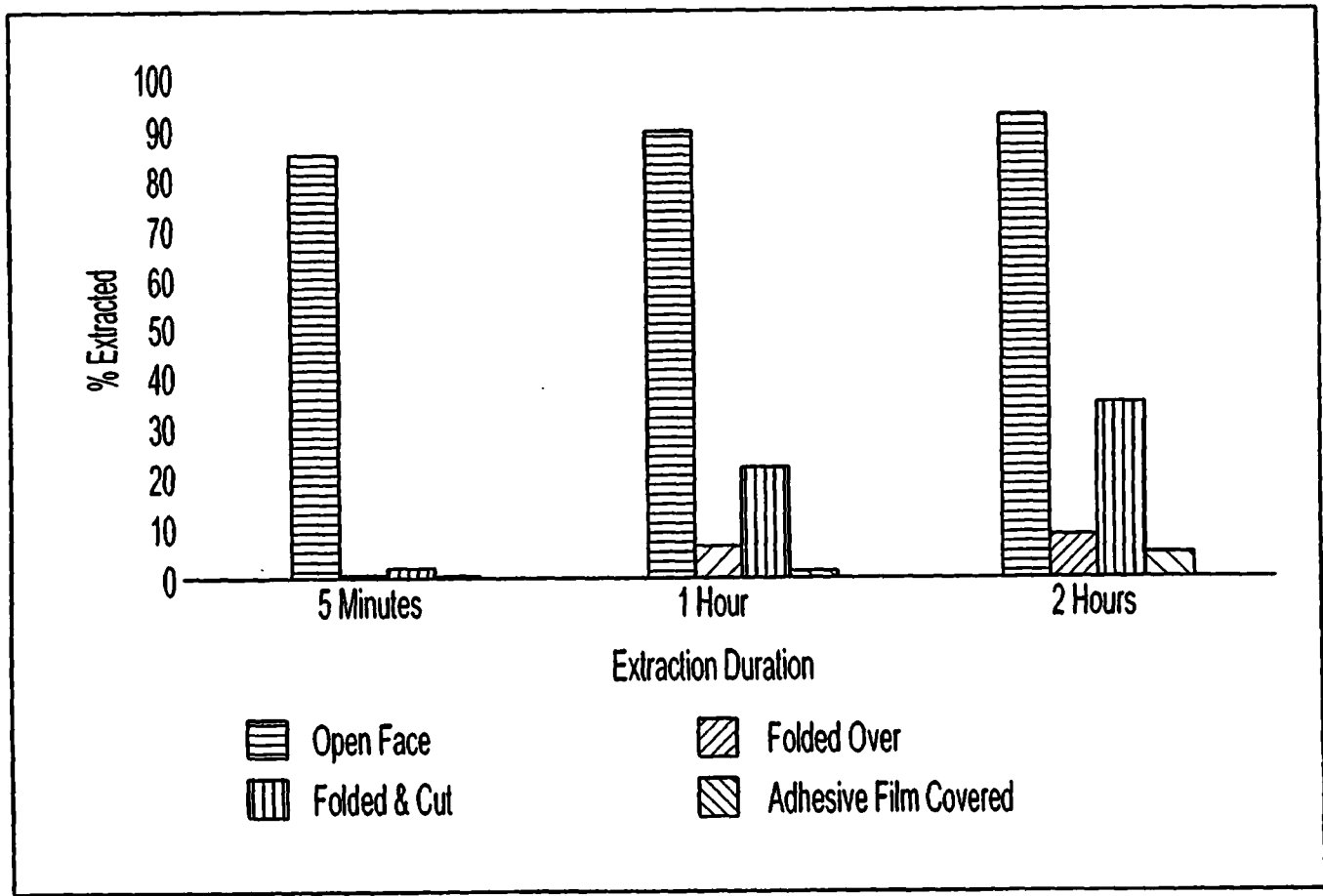


Fig. 9

195

195

10/14

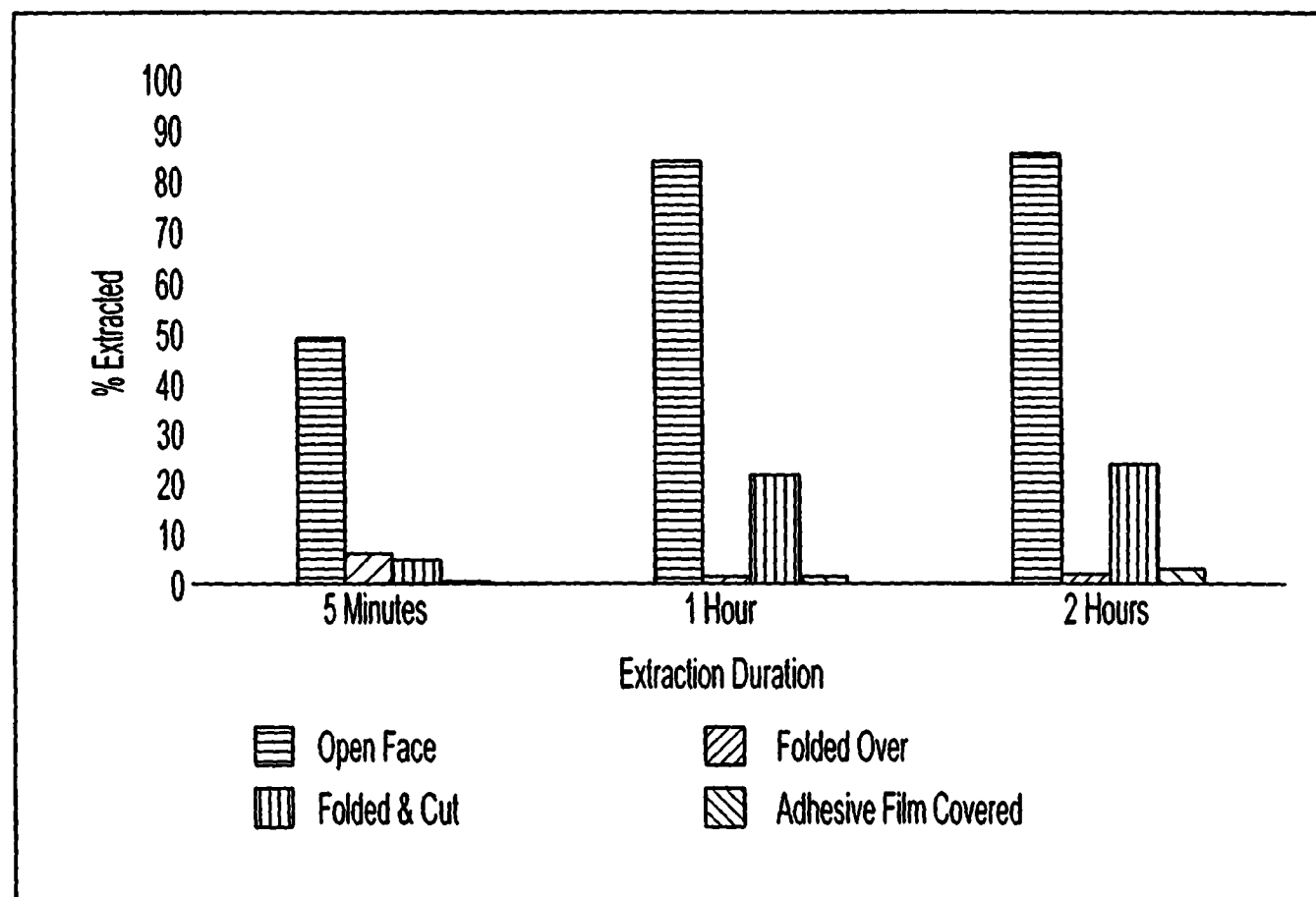


Fig. 10

196

12/27/03

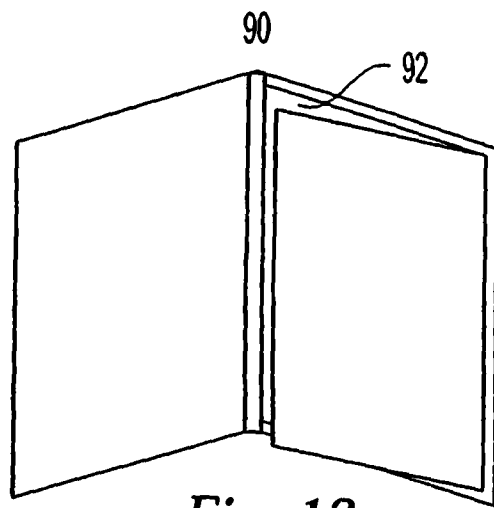


Fig. 12a

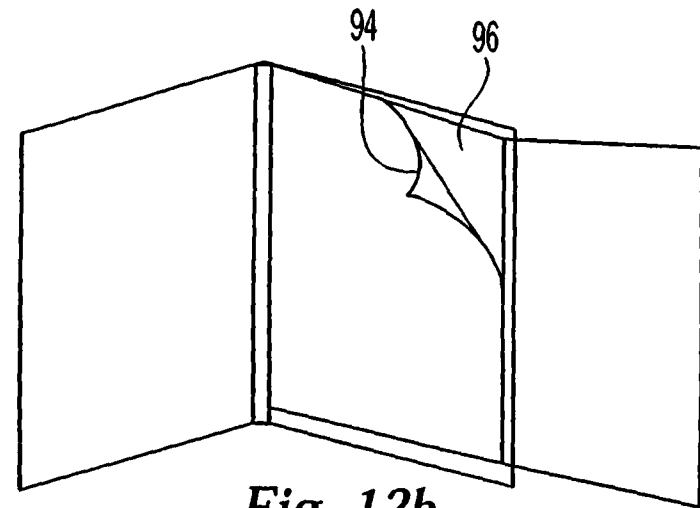


Fig. 12b

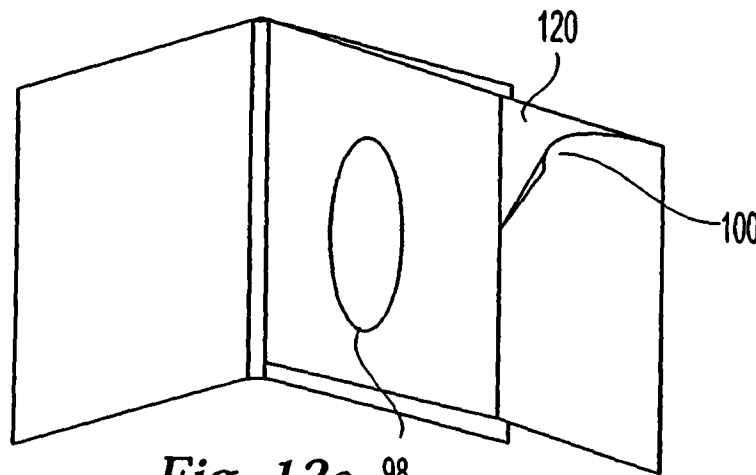


Fig. 12c

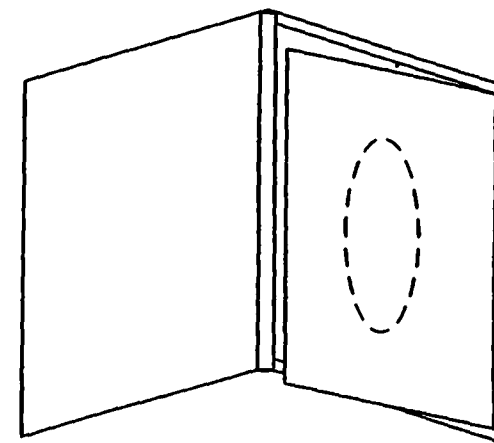


Fig. 12d

198

[Handwritten signature]

196 27

13/14

199

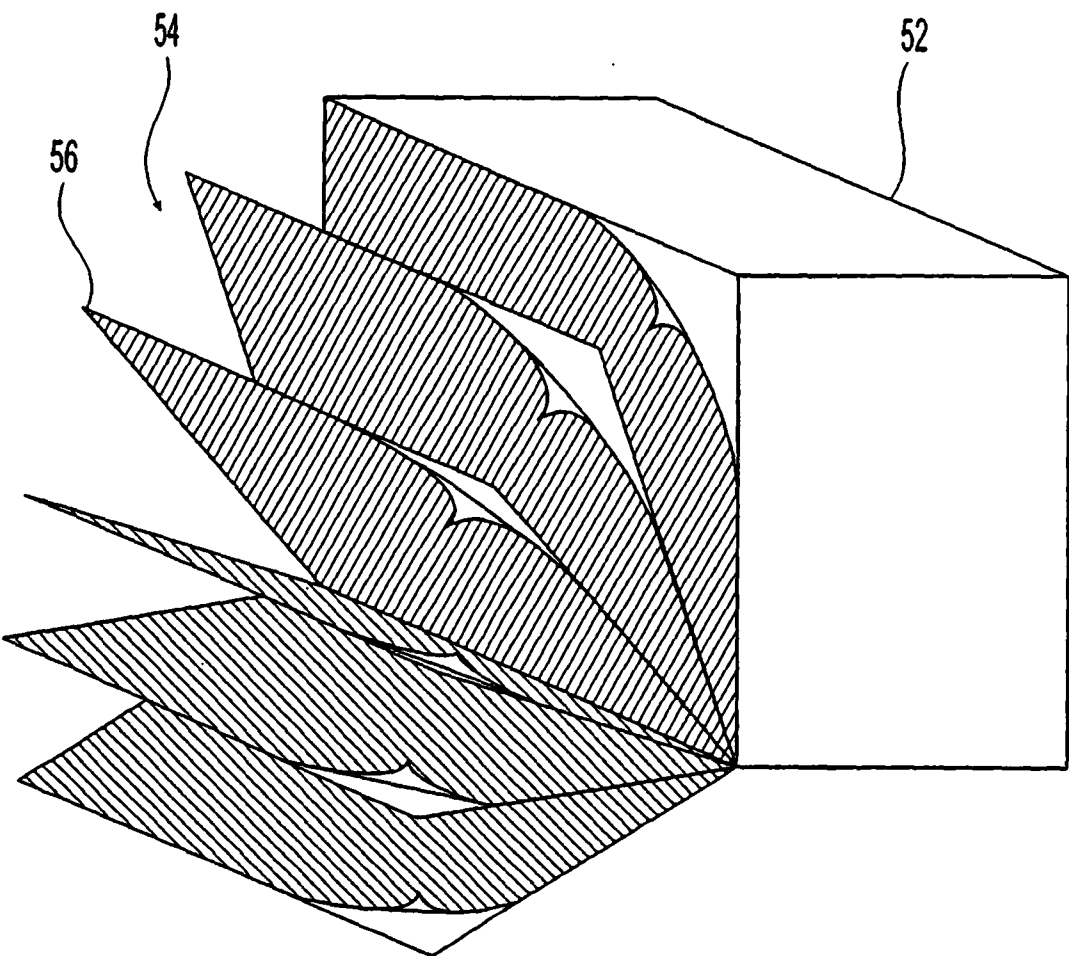


Fig. 13

PETITORIO



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **EURO-CELTIQUE S.A.**

Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse

Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON**

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 7460 Fax: 285 9267

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual

Número 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: Carl J. BAKER - Ihor SHEVCHUK

Dirección: 23 Last Road - 11 Shelburne Avenue

Nacionalidad o Domicilio: Middletown, NY. - Yonkers, NY. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/18256

Fecha: 10/06/03

Publicación Internacional No. WO 03/193673 A1

Fecha: 18/12/03

6

Título (54)

SISTEMAS DE DISPOSICION DE DISPOSITIVOS DE ENTREGA TRANSDERMAL PARA IMPEDIR EL ABUSO DE LOS AGENTES ACTIVOS QUE ALLI SE CONTIENEN

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/485

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen

E.U.A.

(32) Fecha

Junio 10, 2002

(31) Número de Solicitud

60/387,800

9

Comprobante de pago N°:

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT

21. **EXPEDIENTE No.** 04-124.058

54. **TÍTULO** SISTEMAS DE DISPOSICION DE DISPOSITIVOS DE ENTREGA TRANSDERMAL PARA
IMPEDIR EL ABUSO DE LOS AGENTES ACTIVOS QUE ALLI SE CONTIENEN

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/485

71. **SOLICITANTE** EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO LUXEMBURGO

74. **APODERADO** LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

United States Patent [19] Chang

[11] Patent Number: 4,956,171
[45] Date of Patent: Sep. 11, 1990

DA
203

[54] TRANSDERMAL DRUG DELIVERY USING A DUAL PERMEATION ENHANCER AND METHOD OF PERFORMING THE SAME

[75] Inventor: Yunik Chang, Toms River, N.J.

[73] Assignee: Paco Pharmaceutical Services, Inc., Lakewood, N.J.

[21] Appl. No.: 384,342

[22] Filed: Jul. 21, 1989

[51] Int. Cl.: A61K 9/24

[52] U.S. Cl.: 424/449; 424/448; 514/946

[58] Field of Search: 424/448, 449

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

159,852	10/1885	Salpekar	85/44
1,390,032	4/1921	Barlow et al.	
2,588,188	3/1952	Cassiere et al.	
3,428,043	2/1969	Shepherd	128/268
3,472,931	10/1969	Stoughton	424/180
3,598,122	8/1971	Zaffaroni	128/268
3,598,123	8/1971	Zaffaroni	128/268
3,896,238	7/1975	Smith	424/358
3,948,262	4/1976	Zaffaroni	128/260
3,952,099	4/1976	Smith	424/227
4,264,573	4/1981	Powell et al.	424/19
4,286,592	9/1981	Chandrasekaran	128/260
4,308,251	12/1981	Dunn et al.	424/19
4,310,509	1/1982	Berglund et al.	424/28
4,314,557	2/1982	Chandrasekaran	128/260
4,379,454	4/1983	Campbell et al.	604/897
4,421,737	12/1983	Ito et al.	424/28
4,465,660	8/1984	David et al.	424/15
4,568,343	2/1986	Leeper et al.	604/896
4,573,995	3/1986	Chen et al.	604/896
4,588,580	5/1986	Gale et al.	424/21

4,593,048	6/1986	Sato et al.	514/789
4,605,670	8/1986	Saito et al.	424/449
4,615,699	10/1986	Gale et al.	604/897
4,626,539	12/1986	Aungst et al.	514/282
4,661,521	4/1987	Salpekar	514/613
4,699,777	10/1987	Zupon et al.	424/28
4,710,497	12/1987	Heller	514/221
4,746,515	5/1988	Cheng et al.	424/449
4,753,801	7/1988	Oren et al.	424/465
4,764,379	8/1988	Sanders et al.	424/449
4,865,848	9/1989	Cheng et al.	424/449

OTHER PUBLICATIONS

Z. T. Chowhan and L. Palagyi, "Hardness Increase Induced by Partial Moisture Loss in Compressed Tablets and its Effect on In Vitro Dissolution", in the Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 60, No. 10, Oct. 1978, pp. 1385-1389.

Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—Leon R. Horne

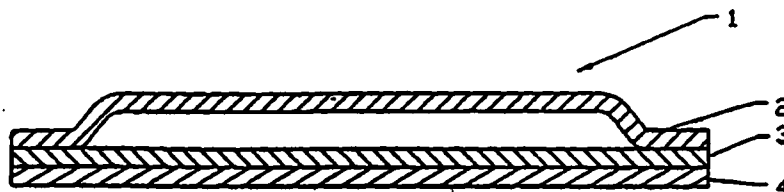
Attorney, Agent, or Firm—Seidel, Gonda, Lavorgna & Monaco

[57]

ABSTRACT

A transdermal drug delivery system with a dual permeation enhancer is described. The transdermal system comprises a body that contains supplies of drug and a dual permeation enhancer comprising sucrose cocoate and methyl laurate, and has a basal surface that contacts an area of skin and transmits the drug and the dual permeation enhancer to the area for absorption thereby. A method for coadministering a drug and a dual permeation enhancer comprising sucrose cocoate and methyl laurate is also described.

13 Claims, 1 Drawing Sheet



morphine and buprenorphine which are therapeutically effective for at least 24 hours and for up to 72 hours. In vitro human cadaver skin permeation studies indicate that hydromorphone can be delivered at a rate within the range of 3-30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr.}$, and preferably at a rate within the range of 10-20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr.}$ for at least 24 hours and for up to 72 hours. In vitro human cadaver skin permeation studies also indicate that buprenorphine can be delivered at a rate within the range of about 1-10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr.}$, and preferably at a rate within the range of 2-6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr.}$ By selecting a reasonable skin contact area for the inventive systems, therapeutic amounts of hydromorphone and buprenorphine can be delivered to a user's systemic circulation for analgesic purposes. Experiments have shown that a reasonable contact area is 5-90 cm^2 and preferably 10-40 cm^2 . In addition, by optimizing the delivery system, hydromorphone and buprenorphine can be delivered at a constant rate over extended time periods without uncomfortable skin irritation.

Unit dosage forms which are capable of co-administering a drug and a permeation enhancer are well known in the transdermal art. Generally, these include skin-rate controlled devices and device-rate controlled devices.

Skin-rate control devices are those in which drug absorption is controlled by the rate of permeation through the skin. For example, U.S. Pat. Nos. 4,421,737; 4,310,509; and 3,428,043 disclose skin-rate controlled devices, all of which are incorporated herein by reference.

Device-rate controlled devices are those in which drug absorption is controlled by the rate of permeation of drug through a rate-controlling membrane. For example, U.S. Pat. Nos. 4,615,699; 3,948,262; 3,598,123; and 3,598,122 disclose device-rate controlled devices, all of which are incorporated herein by reference.

Referring now to FIG. 1, a preferred device 1 according to the present invention is disclosed. This device comprises a membrane reservoir system comprising an impermeable backing 2, a microporous membrane 3 and an impermeable strippable release liner 4. A gel composition is formulated with active drug and a dual permeation enhancer comprising sucrose cocoate and methyl laurate. Optionally, ethanol and/or other adjuvants may also be present in the gel composition. The resulting gel composition is loaded between the impermeable backing 2 and the microporous membrane 3. By removing the strippable release liner 4 prior to use, the device 1 can be applied to the skin by using an adhesive overlay or other attaching means.

The attaching means may be a contact adhesive layer adjacent and below the microporous membrane, one face of which defines a basal dosage form that contacts and adheres to the area of skin over the time period, and through which the drug, sucrose cocoate and methyl laurate permeate to the basal surface wherefrom they are absorbed by the area of the skin.

As used herein, the expression "adjuvant" means any pharmaceutically acceptable ingredient that improves the quality of the drug and the dual permeation enhancer. By way of example, and not by way of limitation, this includes stabilizers, gelling agents, preservatives, pH adjusters, water and inert fillers.

A reservoir gel formulation, applicable in the device of FIG. 1, which produces the required skin permeation

rate for hydromorphone and buprenorphine is set forth in Table 1.

TABLE 1
RESERVOIR GEL FORMULATION

Component	w/w %
Drug (hydromorphone/buprenorphine)	2-20
Methyl laurate	5-20
Sucrose cocoate	5-30
Ethanol	0-70
Gelling agent	2-10
Inert filler or other additive	0-10
Water	balance

Preferably, the reservoir gel layer comprises, on a weight percentage basis, from about 5 to about 15% drug, from about 5 to about 10% methyl laurate, from about 10 to about 35% sucrose cocoate, and from about 2 to about 5% of a gelling agent.

The gelling agent is added to the reservoir composition in order to form a viscous yet flowable drug and permeation enhancer gel mixture. The gelling agent allows the reservoir composition to exude through the membrane layer but prohibits the composition from simply pouring out upon removal of the strippable release liner.

The preferred gelling agent for the reservoir-type system is fumed silica. Hydroxypropyl cellulose, commercially available under the trade name Klucel® GF from Hercules, Inc., is another applicable gelling agent. The optimum gel loading in the reservoir is in the range of 20-100 mg/cm^2 and preferably in the range of 30-80 mg/cm^2 .

Preferable impermeable backing materials 2 include aluminized polyethylene, polypropylene, polyvinylchloride, and polyethylene terephthalate.

Preferable microporous reservoir membrane 3 materials include polypropylene and polyethylene.

Preferably, the impermeable release liner 4 should be coated with polypropylene or polyethylene so that it is heat-sealable and strippable from the reservoir membrane before application to a user's skin.

Referring now to FIG. 2, another preferred embodiment of the present invention is disclosed. A skin-rate controlled laminate matrix-type transdermal delivery system 5 is shown comprising an impermeable backing layer 6, an impermeable strippable release liner 8 and a polymeric adhesive layer 7. The polymeric adhesive layer 7 contains a drug, sucrose cocoate and methyl laurate, in a suitable polymeric adhesive matrix material. The polymeric adhesive layer 7 is sandwiched between the impermeable backing layer 6 and the impermeable release liner 8. By removing the release liner 8, the device can be applied directly to the user's skin or by optionally using an adhesive overlay or other attaching means.

The polymeric adhesive layer 7 comprises a matrix which contains, on a weight percentage basis, from about 30 to about 70% of an adhesive polymer, from about 5 to about 20% of a drug, and from about 20 to about 45% of a dual permeation enhancer comprising a mixture of sucrose cocoate and methyl laurate. Optionally, from about 0.1 to about 5.5% of the polymeric adhesive layer may be comprised of conventional adjuvants, such as stabilizers and pH adjusters.

Preferably, the polymeric adhesive layer 7 comprises a matrix which contains, on a weight percentage basis, from about 50 to about 70% of an adhesive polymer, from about 5 to about 10% of a drug, and from about 20

to about 35% of a dual permeation enhancer comprising a mixture of sucrose cocoate and methyl laurate. Optionally, from about 0.1 to about 3% of the preferred polymeric adhesive layer may be comprised of conventional adjuvants, such as stabilizers and pH adjusters.

A typical polymeric adhesive layer formulation is set forth in Table 2.

TABLE 2

POLYMERIC ADHESIVE LAYER FORMULATION	
Component	w/w %
Drug	5-20
Sucrose cocoate	10-35
Methyl laurate	5-20
Other additives or adjuvants	0-20
Adhesive polymer	30-70

The adhesive polymer should be a medically acceptable pressure sensitive adhesive, either water based or organic solvent based. Preferred adhesive polymers include polyacrylic polymers or vinyl acetate-acrylic multipolymers. A particularly preferred adhesive polymer is vinyl acetate-acrylic multipolymer solution available under the trade name Gelva® 788 through Monsanto Co.

A laminate matrix-type transdermal delivery system which produces the required skin permeation rate for hydromorphone HCl and buprenorphine HCl can be prepared as follows:

Hydromorphone HCl or buprenorphine HCl is dissolved in a mixture of sucrose cocoate and methyl laurate by adding potassium hydroxide and ethyl acetate. Sucrose cocoate is commercially available as a 48 wt. % aqueous solution. A stabilizer can also be added to the solution, if desired. The resulting solution is ultrasonicated for a few minutes, wherein an adhesive polymer is added to the solution and mixed for about 10 minutes to form an adhesive polymeric mixture. The mixture is then cast on an impermeable backing layer 6, such as an aluminized polyethylene film, to a thickness of about 0.1 to 2.0 mm. The cast adhesive mixture is then cured at about 50° C. to 80° C. for about 10 minutes. A release liner 8, such as a silicon or fluorocarbon coated release liner, is placed on the surface of the cured adhesive mixture. The laminate matrix-type system is then die-cut into an appropriate size and shape and placed into a hermetically sealed pouch.

The preferred transdermal delivery systems described above are further illustrated by the following nonlimiting examples:

EXAMPLE 1

A reservoir-type transdermal delivery system for buprenorphine HCl according to FIG. 1 was prepared as follows:

A solution containing 40 wt. % sucrose cocoate, 45 wt. % water, 10 wt. % methyl laurate and 4 wt. % fumed silica was prepared and stirred for about 3 hours to obtain a homogeneous gel. Thereafter, 3 wt. % buprenorphine HCl was dissolved in the gel by mixing and stirring for about 1 hour. About 60 mg/cm² of the resulting buprenorphine HCl gel was pouched between an impermeable backing 2 coated with polyethylene, and a microporous polyethylene membrane 3. Thereafter, the backing and membrane were joined about their peripheries by a heat seal. On top of the microporous polyethylene membrane 3, a polypropylene coated im-

permeable strippable release liner 4 was heat-sealed to the membrane.

The in vitro buprenorphine flux on human cadaver skin was measured at 35° C. using a standard Franz diffusion cell under sink conditions. A steady state buprenorphine flux of about 5 µg/cm²/hr. was obtained within an hour. This flux stayed at a constant rate over 72 hours. During the 72 hour period, the reservoir-type system delivered 360 µg/cm² of buprenorphine HCl. Initially, the reservoir-type system contained about 1800 µg/cm² of buprenorphine HCl, indicating that about 20 wt. % of the loaded amount was transdermally delivered over the 72 hour period of time.

When the in vitro release rate of buprenorphine from the reservoir-type system was determined into an infinite sink, a rapid release of buprenorphine was observed through the microporous membrane and more than 70 wt. % of the loaded amount was depleted within the first 12 hours. Accordingly, the delivery mechanism of this system is not a device rate-controlled device as defined in U.S. Pat. No. 4,615,699.

EXAMPLE 2

A reservoir-type system similar to Example 1 was also prepared using hydromorphone HCl. The solution contained about 13 wt. % sucrose cocoate, about 13 wt. % water, about 17 wt. % methyl laurate and about 57 wt. % ethanol. Thereafter, about 4 wt. % hydroxypropyl cellulose (gelling agent - Klucel® GF) and about 6 wt. % hydromorphone HCl were added to the solution.

The hydromorphone HCl loading dose in the reservoir gel was about 2400 µg/cm². The pH of the reservoir gel was adjusted to about 6.5. The in vitro steady state skin permeation rate through human cadaver skin was determined to be about 16.7 µg/cm²/hr. Thus, over a 3 day period of time, this corresponded to about a 50 wt. % delivery of the original loading dose.

EXAMPLE 3

A laminated matrix-type transdermal delivery system for buprenorphine HCl was prepared according to FIG. 2. 5.5 wt. % buprenorphine HCl was dissolved in a mixture containing 7.5 wt. % ethyl acetate, 20 wt. % sucrose cocoate aqueous solution, 5 wt. % methyl laurate, and 0.5 wt. % potassium hydroxide. Thereafter, 61.5 wt. % of an adhesive vinyl acetate-acrylate multipolymer solution (Gelva® 788, Monsanto Co.) was added to the solution and mixed until the final mixture became homogeneous. The resulting homogeneous mixture was cast onto an impermeable layer 6 approximately 0.5 mm thick and the layer was cured for 10 minutes at 70° C. After curing, the adhesive layer was covered with an impermeable strippable release liner 8.

The in vitro buprenorphine flux through human cadaver skin was measured according to the procedure described in Example 1. The steady state buprenorphine flux was about 3.5 µg/cm²/hr. which was obtained in about 7 to 9 hours after application. The steady state flux remained substantially constant over a 72 hour period of time.

EXAMPLE 4

The unexpected permeation enhancement effect due to the combination of sucrose cocoate and methyl laurate is shown as follows:

For the evaluation of the degree of permeation enhancement, saturated test solutions of buprenorphine HCl in methyl laurate and/or sucrose cocoate were

204
206

205

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUIS FELIPE CASTILLO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-124058
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430 5679
	Oficio	
	Folios	09

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
----------------------	--------------------------	-------------------------------	--------------------------

Vía Nacional	☐
--------------	--------------------------

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

No. Sol. Internacional	<u>PCT/US03/18256</u>
Fecha de Presentación Internal.	<u>10 de Junio de 2003</u>

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

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: <u>4</u> a <u>43</u> como se radicó inicialmente
	Folios: <u>132</u> a <u>171</u> modificadas
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>44</u> a <u>53</u> como se radicó inicialmente
	Folios: <u>132</u> a <u>171</u> modificadas
	Folios: <u>181</u> a <u>184</u> modificadas
<u>Dibujos:</u>	Folios <u>54</u> a <u>67</u> como se radicó inicialmente
	Folios: <u>132</u> a <u>171</u> modificadas
<u>Prioridad:</u>	Folios: <u>01</u>
	US, 10 de Junio de 2002, 60/387,800
<u>Respuesta del solicitante</u>	Folios: <u>129</u> a <u>171</u> ; Folios: <u>177</u> a <u>180</u>

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 10 de Junio de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"SISTEMAS DE DISPOSICIÓN DE DISPOSITIVOS DE ENTREGA TRANSDERMAL PARA IMPEDIR EL ABUSO DE LOS AGENTES ACTIVOS QUE ALLÍ SE CONTIENEN "** Folio 1-Modificado

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en sistemas de liberación de entrega transdermal para impedir el mal uso de los agentes activos que se contienen allí.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener un sistema de disposición para prevenir, inhibir y/o disminuir el mal uso o el abuso intencional y/o inadvertido de un sistema de entrega transdermal.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un sistema de liberación transdermal.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K9/70; A61K31/445; A61K31/4535; A61K31/485; A61K47/32; A61K47/34

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

No se encontraron datos comparativos con los sistemas de liberación transdérmica previamente descritas en el estado de la técnica que demuestren su efecto inesperado y superior y por lo tanto su correspondiente aporte.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicación 1 se encuentra enunciada por el uso del dispositivo. La expresión "o cualquier combinación de lo mismo" se encuentran de forma imprecisa.

La reivindicación 5 se refiere al primer sustrato o segundo el cual es "rígido" y en la reivindicación 6 ambos sustratos son rígidos, sin encontrarse caracterizado

La reivindicación 7 se refiere al primer sustrato o segundo el cual es "no planar" y en la reivindicación 8 ambos sustratos son no planares. Esta característica al parecer se refiere al diseño, por lo tanto no pertenecería a este campo de estudio. Se sugiere definir si es una característica técnica.

La reivindicación 9 se refiere a "define un receso configurado y dimensionado para aceptar allí un dispositivo de entrega transdermal". Esta característica al parecer se refiere al diseño, por lo tanto no pertenecería a este campo de estudio. Se sugiere definir si es una característica técnica.

Las reivindicaciones 19 a 21 se refieren al método de "disposición del dispositivo", lo cual se refiere en el enunciado al uso del producto. Referirse al método de preparación.

No es claro a lo largo del capítulo reivindicatorio dónde se encuentra el agente activo.

Se le sugiere al solicitante verificar nuevamente el capítulo reivindicatorio de forma que los elementos característicos esenciales que componen el dispositivo en la reivindicación 1 se encuentren todos los que hacen parte del mismo y que sus reivindicaciones dependientes se encuentren de forma clara y precisa, puesto que al parecer el segundo sustrato hace parte constitutiva del dispositivo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 10 de Junio de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 10/06/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la

patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 4,956,171	"Transdermal drug delivery using a dual permeation enhancer and method of performing the same"	11/09/1990

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se refiere a un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal para (a) disposición de un dispositivo de entrega transdermal que contiene un agente activo y (b) desactivación del agente activo contenido en el dispositivo de entrega transdermal; el sistema de disposición del dispositivo de entrega transdermal comprende:

- Un dispositivo de entrega transdermal que contiene dicho agente activo, en donde dicho dispositivo de entrega transdermal comprende una capa de soporte impermeable
- Un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una cara del mismo, y
- Un agente desactivador del agente activo presente en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación del mismo.

La reivindicación 2 se refiere además a que el dispositivo comprende un segundo sustrato que puede ser sustancialmente adherido al recubrimiento adhesivo en el primer sustrato.

Los elementos característicos que comprenden el sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal de acuerdo con la solicitud son:

- Una capa de soporte impermeable
- Un primer sustrato con un recubrimiento adhesivo en una cara del mismo
- Un agente desactivador del agente activo presente en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación del mismo.
- Un segundo sustrato que puede ser sustancialmente adherido al recubrimiento adhesivo en el primer sustrato

La reivindicación 15 se refiere al agente desactivador del agente activo a un antantagonista μ -opiode

2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 enseña previamente un sistema de liberación transdérmica que consta de un potenciador de permeación dual. Comprende un cuerpo que contiene la provisión del fármaco y un potenciador de permeación dual que comprende cocoato de sacarosa y

210

laurato de metilo y posee una superficie basal que en contacto con la piel transmite el fármaco y el potenciador de permeación al área de absorción (Ver resumen):



FIGURE 2

D1 en la columna 6, línea 42 se refiere a la figura 2:

Donde (5) se refiere a un sistema de liberación transdérmica tipo matriz el cual comprende: (6) Una capa de soporte impermeable, (7) Una capa adhesiva polimérica y (8) Un liner de liberación raspable impermeable.

(7) La capa adhesiva polimérica comprende una matriz la cual contiene, sobre la base de porcentaje en peso:

- 30-70% de un polímero adhesivo
- 5-20% de un fármaco
- 20-45% de un potenciador de la permeación

(Ver columna 6, líneas 4268 y columna 7, líneas 1-47)

De acuerdo con lo anterior y comparando los elementos tanto de la solicitud presentada como los de D1:

Tabla 1 "Novedad"

Solicitud presentada	D1
Una capa de soporte impermeable	Figura 2-(6) Una capa de soporte impermeable
Un primer sustrato con un recubrimiento adhesivo en una cara del mismo	(7) Una capa adhesiva polimérica
Un agente desactivador del agente activo presente en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación del mismo. Antagonista μ -opiode (Reivindicación 15)	(7) Fármaco
Un segundo sustrato que puede ser sustancialmente adherido al recubrimiento adhesivo en el primer sustrato	(8) Un liner de liberación raspable impermeable para ser aplicado sobre la piel

De lo anteriormente descrito comparando elemento por elemento se concluye que:

La solicitud carece de novedad por encontrarse previamente divulgados los componentes del sistema transdermal tal como son una capa de soporte impermeable, un primer sustrato con un recubrimiento adhesivo en una cara del mismo, un agente desactivador del agente activo presente en o sobre el recubrimiento adhesivo el cual es un agente activo según la reivindicación 15 y un segundo sustrato que puede ser sustancialmente adherido al recubrimiento adhesivo en el primer sustrato

8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 4,956,171	1-35	Novedad

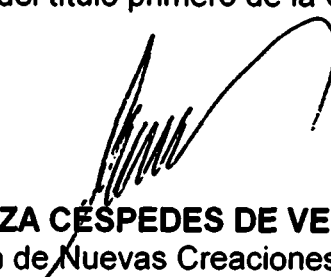
9. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En el folio 177 Numeral 5 el solicitante expresa *"tampoco se tiene conocimiento de ninguna técnica anterior que provea un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal que disponga de un dispositivo de entrega transdermal que contenga un agente activo, y que también provea los beneficios de la invención"*. El agente desactivador presente en la invención sobre el adhesivo es un principio activo el cual es un antagonista μ -opioide, por lo tanto no se evidencian diferencias con la tecnología existente; de forma tal que la solicitud carece de novedad. Así mismo en lo referente a sus beneficios.

Se le sugiere al solicitante evidenciar las diferencias técnicas superiores en el capítulo reivindicatorio frente al documento D1.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
15 MAYO 2002

CONCEPTO TÉCNICO No.03534	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------------	--