

1

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-007005- -00013-0000

Fecha: 2010-10-26 16:19:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Re: Expediente No. 05-007.005

Solicitud de patente titulada: "FORMULACIÓN DE LAMOTRIGINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y USO DE LA MISMA PARA SU PREPARACIÓN"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED.

Ntra. Ref.: P2005/000009

RESPUESTA AL OFICIO No. 09519, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 262
DE FECHA 30 DE JULIO DE 2010
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado mediante mi memorial del 10 de junio de 2010 en respuesta al primer examen de fondo.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se incluye la nueva Reivindicación 2, en donde se especifican los ingredientes que cumplen la función de diluyente, auxiliar de compresión y lubricante; y
- se reemplazaron los nombres metocel E4M y KL100LV, Eudragit L30 D55 y Polividon K30, en las Reivindicaciones 3, 4 y 6 (antiguas Reivindicaciones 2, 3 y 5).

2

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

2. a- El Examinador insiste en que la Reivindicación 7 busca caracterizar las composiciones farmacéuticas de la presente invención a través de sus parámetros farmacocinéticos. Adicionalmente, el Examinador establece que el solicitante, además de obviar las recomendaciones hechas en el primer examen de fondo con respecto a dicha reivindicación, pretende con la Reivindicación 7 proteger no solo la composición de la Reivindicación 1, sino también todas las composiciones que pudieran presentar las mismas propiedades farmacocinéticas.

b- En relación con la antigua Reivindicación 7 (nueva Reivindicación 8), es importante señalar que ésta complementa la caracterización estructural de las Reivindicaciones 1 y 2 (de las cuales es dependiente) –reivindicaciones que definen claramente la invención a través de sus componentes y cantidades de los mismos–, mediante parámetros farmacocinéticos. La relación de dependencia de la Reivindicación 7 implica necesariamente que dichos parámetros corresponden única y exclusivamente a la formulación que se reclama en las Reivindicaciones 1 y 2 (por definición, una reivindicación dependiente incorpora todas las características estructurales definidas en las reivindicaciones de que depende). Así lo explica el Manual Andino de Patentes (MAP) cuando establece que las reivindicaciones dependientes especifican características particulares, y por definición incluyen todas las características listadas en la reivindicación independiente.¹ Por lo tanto, es incorrecto afirmar que las características de la Reivindicación 7 cubrirían todas las composiciones que pudieran presentar las mismas propiedades farmacocinéticas, y no solamente las especies concretas descritas en las Reivindicaciones 1 y 2.

Adicionalmente, el MAP también establece que una vez la materia de la invención se encuentra definida mediante sus características técnicas estructurales en las reivindicaciones (componentes y proporciones), las reivindicaciones dependientes pueden complementar dicha caracterización estructural con la indicación de características funcionales.² Así las cosas, insisto respetuosamente que la materia incluida en la antigua Reivindicación 7 (nueva Reivindicación 8) es completamente aceptable y cumple con los principios normalmente aplicados en materia de patentes.

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.5.2.

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.6.6.

3

3. a- El Examinador establece que la formulación de la presente invención debe definirse por los elementos técnicos que la componen y no solo en términos de la función que cumple cada uno dentro del sistema farmacéutico.

Adicionalmente, el Examinador señala que las Reivindicaciones 2, 3 y 5 definen los componentes de las composiciones reivindicadas en términos de sus denominaciones de fantasía (Metocel E4M y KL100V, Eudragit L30 D55 y Polividon K30), y establece que la caracterización de los ingredientes sólo puede realizarse en términos de su denominación común.

b- i) Difiero respetuosamente de la posición del Examinador, puesto que, como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, la Reivindicación 1 permite identificar inequívocamente la combinación de ingredientes esenciales en la formulación, es decir, aquellos ingredientes responsables del efecto logrado. Los componentes no esenciales restantes, es decir, aquellos que no son esenciales en la invención, tales como diluentes, adyuvantes de compresión y lubricantes, se han definido de manera genérica, estableciendo principalmente el porcentaje en el que se encuentran dentro de la formulación de la presente invención, en tanto que su reemplazo por sustitutos similares no altera el efecto técnico declarado y pueden ser seleccionados entre auxiliares de formulación ampliamente conocidos en el arte.

Sin embargo, con el fin de aportar una fórmula para superar la anterior objeción, se ha adicionado la nueva Reivindicación 2, en donde se han incluido los auxiliares de formulación de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 13, líneas 5 a 12.

ii) En segunda medida, las Reivindicaciones 3, 4 y 6 (antiguas Reivindicaciones 2, 3 y 5), han sido modificadas de manera que todos los nombres relacionados con marcas o signos distintivos han sido reemplazados por sus nombres de denominación común.

4. a- El Examinador insiste en que las patentes WO97/14415 (D1) y WO98/47491(D2), afectarían el nivel inventivo de la presente invención. Adicionalmente el Examinador cita dos nuevos documentos, US4968507 (D3) y US5202128 (D4), que también afectarían el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador insiste en que D1 revela composiciones farmacéuticas de liberación controlada (tabletas de liberación sostenida), que comprenden un núcleo matriz que incluye antagonistas de NMDA (p.ej. lamotrigina). Dichas composiciones corresponden a tabletas multicapa que contienen excipientes usuales, tales como ingredientes solubles (entre ellos, sacarosa, lactosa, fructosa, manitol, PEG, HPMC, HPC, laurilsulfato de sodio, cremofor, tween, span, pluronics),

A

componentes insolubles (celulosa microcristalina, fosfato de calcio, talco, aerosil) y materiales de recubrimiento (PEG, HPMC, ceras, ácidos grasos y dispersiones que incluyen polímeros).

El Examinador también establece nuevamente que D2 revela composiciones de liberación controlada que comprenden polímeros inteligentes, donde el ingrediente activo presenta un ángulo de mojado cuyo coseno se encuentra entre +0.9848 y -0.9848. Adicionalmente, la composición comprende un primer componente inteligente de tipo polimérico (etil celulosa) y un segundo componente inteligente (una mezcla entre hidroxietilcelulosa y HPMC), donde el segundo componente presenta propiedades de humectación opuestas. Adicionalmente, las composiciones de D2 incluyen otros excipientes.

D3 revela un sistema farmacéutico de entrega de tipo bomba osmótica, que comprende al menos un compuesto activo y un recubrimiento o pared insoluble en medio acuoso, que controla la liberación del agente activo. La película está hecha de polímeros de ácido acrílico y metacrílico o sus ésteres, y su permeabilidad oscila entre $6,96 \times 10^{-18}$ y $6,96 \times 10^{-14}$ $\text{cm}^3 \cdot \text{seg/g}$, presentando un coeficiente de reflexión menor que 1, y adicionalmente presenta un espesor de 20 a 500 micrones, permitiendo la formación de poros de 25 micrones. Específicamente, el recubrimiento se compone de: i) 0,1-60% de un polímero permeable al agua pero impermeable al soluto; y ii) por lo menos un agente formador de poros, insensible al pH, disperso en la alrededor del recubrimiento. El núcleo contiene el agente activo, que se solubiliza en los fluidos externos al momento que éstos penetran el recubrimiento a través de los poros. Una vez se solubiliza ejerce un gradiente de presión que le permite atravesar la película impermeable y alcanzar el fluido externo.

Por su parte, D4 revela composiciones farmacéuticas en forma de pellets, caracterizadas porque tienen un núcleo en el que se encuentra el ingrediente activo y una cubierta parcialmente soluble a pH ácido, que tiene las siguientes características: a) al menos 35% de la matriz polimérica es insoluble a pHs entre 1 y 7,5 (etilcelulosa, copolímeros de amonio acrílico o metacrílico, o sus mezclas); b) de 1 a 30% del polímero entérico es insoluble a un pH entre 1 y 4 y soluble a pHs entre 6 y 7, con lo cual la liberación del ingrediente activo ocurre a nivel intestinal (acetato ftalato de celulosa, HPMC ftalato, polivinil acetato ftalato, copolímeros de ésteres de ácido metacrílico, ácido acrílico, HPMC acetato succinato, goma, shellac, entre otros); y c) de 1 a 60% de un compuesto que es soluble a pHs entre 1 y 4, con lo cual el inicio de la liberación del ingrediente activo ocurre a nivel estomacal (PVP, HPC, HPMC, polietilenglicol con un peso molecular entre 1700 y 20000, polivinil alcohol y monómeros).

El Examinador presenta una tabla comparando las características técnicas de los cuatro documentos y la presente invención, concluyendo:

S

- que la única diferencia entre D1 y la presente invención es el uso de un auxiliar de compresión y los constituyentes específicos del recubrimiento (que no están mencionados en D1);
- con respecto a D2, que la única diferencia es el uso de agentes lubricantes, además de que no se mencionan los constituyentes del recubrimiento;
- que las diferencias con D3 estriban en el ingrediente activo, puesto que en D3 el ingrediente activo no es lamotrigina; y
- con respecto a D4, que las diferencias radican en los auxiliares de formulación utilizados en el núcleo de la presente invención, así como un ingrediente activo diferente.

Adicionalmente, el Examinador advierte que la necesidad de formular composiciones de liberación controlada de lamotrigina se encontraba previamente revelada en D1 y D2, y dichas enseñanzas combinadas con lo divulgado en D3 (que enseña sistemas osmóticos impermeables a los fluidos ambientales usados para la liberación controlada de fármacos solubles) habrían conducido a la persona medianamente versada en la materia al desarrollo de la presente invención. De la misma forma el Examinador señala que D4 divulga una formulación de liberación sostenida con un recubrimiento entérico de solubilidad pH-dependiente, y por tanto considera que dichas enseñanzas combinadas con D1 y D2 habrían llevado a la presente invención.

Finalmente, el Examinador establece que la bibliografía técnica relacionada con el tema de sistemas de liberación colon-específico³ sugieren el uso de recubrimientos pH-dependientes y polímeros que se disuelven a un pH 6-7 (como ftalato de celulosa, HPMC ftalato y copolímeros metacrílicos).

El Examinador concluye que las Reivindicaciones 1 a 6 carecen de nivel inventivo a la luz de las combinaciones de D3 con D1 o D2, o la combinación de D4 con D1 o D2.

b- i) En primera medida, con el fin de dar más claridad en cuanto a las anterioridades citadas durante el estudio de fondo del presente caso, ya que el documento citado como D3 en el primer examen de fondo (US2001/0008889) no se cita en segundo examen, en adelante denominaré los nuevos documentos US4968507 y US5202128 como D4 y D5, respectivamente. Lo anterior, debido a que respetuosamente considero que la referencia D3 no se debería emplear nuevamente para denominar un documento diferente, pues esto puede conducir a futuras confusiones.

³ Verma, Rajan K. Current status of drug delivery technologies and future directions. Pharmaceutical Technology, 25 (2), 1-14, February 2001.

ii) Ahora bien, difiero respetuosamente de la posición del Examinador al concluir que la presente invención es derivable del conocimiento individual o combinado de los documentos D1, D2 y D4 o D1, D2 y D5, ya que, en primer lugar, ninguno de ellos sugiere la mezcla o cantidades específicas de los ingredientes incluidos en la presente invención. Adicionalmente, el arte previo no provee información alguna que pudiera llevar a predecir el patrón de liberación obtenido con la formulación aquí reivindicada.

Particularmente D1 divulga:

- una forma farmacéutica de liberación inmediata en asociación con una forma de liberación controlada;
- aunque D1 divulgue una formulación de lamotrigina, el ingrediente activo de preferencia es dextrometorfan (DMF);
- los ejemplos en D1 sólo ilustran formulaciones tipo pellet que contienen: (i) un núcleo que comprende esferas de azúcar cubiertas con una solución para granular el DM (HPMC en etanol) y DM-Br; y (ii) una formulación de recubrimiento que comprende etilcelulosa (EC), PEG, copolímero de ácido metacrílico (en cantidades menores a los otros componentes del recubrimiento), dietilftalato y etanol como solvente;
- la HPMC se usa en bajas concentraciones exclusivamente en la solución aglutinante y no como una matriz de liberación sostenida;
- el polímero de ácido metacrílico no es el mayor constituyente del recubrimiento, como sí lo es en la presente invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, D1 no sugiere usar HPMC como un constituyente de la matriz en un núcleo de liberación controlada en una proporción de 17-70% en peso. Por el contrario, D1 sugiere el uso de EC y PEG como los principales componentes del recubrimiento. Así, la persona medianamente versada en la materia a la luz de lo divulgado en D1 no habría encontrado motivación alguna para excluir la EC y el PEG de los componentes del recubrimiento, y adicionalmente fabricar una matriz de liberación controlada de HPMC.

De otra parte, D2 divulga un sistema inteligente de transporte que consiste en:

- una matriz que comprende dos polímeros inteligentes que tienen características de humectabilidad opuestas, como lo mencionó el Examinador: (i) uno hidrofóbico que se compone de hidroxietilcelulosa (HEC) y etilcelulosa (EC), y (ii) y el otro hidrofílico, que es HPMC;

- un recubrimiento opcional que no es responsable de la liberación controlada, sino que existe para prevenir los efectos de la comida en el tracto gastrointestinal;
- ingredientes que no son usados en la presente invención, tales como EC, HEC, y celulosa microcristalina, tal como lo ilustran todas las formulaciones ejemplificadas;
- tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio.

En vista de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia habría incluido necesariamente como ingredientes críticos de una formulación de liberación controlada dos polímeros inteligentes, y no habría encontrado motivación para excluir de la formulación los polímeros hidrofóbicos como la HEC o EC (esto además, en concordancia con las enseñanzas de D1).

iii) Ahora bien, en cuanto a los dos nuevos documentos que cita el Examinador (US4968507 y US5202128, D4 y D5, respectivamente), me permito señalar lo siguiente:

D4 enseña una bomba osmótica caracterizado por:

- contener al menos un ingrediente activo;
- contener una pared insoluble en medio acuoso para una liberación controlada, que comprende:
 - un polímero permeable al agua, pero impermeable para el soluto (acetatos de celulosa sustituidos); y
 - un agente formador de poros, soluble, insensible al pH, disperso en dicho polímero, tales como sacáridos y polioles;
 - donde la porosidad de dicha pared es controlada;
- una la erosión del recubrimiento que ocurre luego de que el ingrediente activo se ha liberado completamente (para no incrementar la tasa de liberación en el intestino); y
- el empleo opcional de agentes osmóticos en el núcleo con el fin de atraer los fluidos externos al interior del núcleo.

Según lo anterior, no existe motivación alguna para excluir del recubrimiento de liberación controlada el agente formador de poro divulgado en D4. Adicionalmente, tampoco existe motivación para reemplazar el polímero de acetato de celulosa (efectivo en la formulación de D4) por un polímero de ácido metacrílico, y menos para modificar el núcleo de la formulación al fabricar una matriz de HPMC como en la presente invención, más cuando el efecto técnico ilustrado en D4 fue obtenido sin modificar el ingrediente activo de la formulación.



A su vez, D5 divulga una composición farmacéutica tipo pellet para la liberación controlada de ingredientes altamente solubles (morfina), que comprende:

- A. un núcleo que contiene el ingrediente activo altamente soluble que contiene:
 - un sembrador de núcleo (azúcar);
 - un ingrediente activo;
 - un agente aglutinante (HPMC en una solución para granular, 3-15% en peso); y
- B. un recubrimiento híbrido que contiene:
 - un polímero sustancialmente insoluble, independientemente del pH (EC);
 - un polímero entérico (soluble a pH básico, polímero de ácido metacrílico);
 - un polímero parcialmente soluble en medio ácido (particularmente PEG o HPMC).

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que D5 establece que los componentes tanto del núcleo como los del recubrimiento, son esenciales para obtener el efecto técnico. Por lo tanto, no existe motivación en el estado del arte para emplear el HPMC como constituyente de la matriz del núcleo, y menos para excluir del recubrimiento dos de los tres componentes esenciales (EC y HPMC), y asimismo, para modificar completamente el concepto del núcleo allí divulgado. Sugerir lo contrario es simplemente escoger –de manera arbitraria t acomodaticia- los elementos del invento que estaban en el arte, y combinarlos con el beneficio de la retrospectiva.

iv) Ahora bien, la presente invención, como se explicó a profundidad en respuesta al primer examen de fondo, consiste en un núcleo con base en una matriz de liberación modificada, rodeada por una cubierta entérica, que presenta dos aperturas relativamente amplias.

Teniendo en cuenta los problemas propios que enfrentan las composiciones farmacéuticas convencionales de lamotrigina en el tratamiento de epilepsia, la presente invención proporciona una formulación de lamotrigina de liberación sostenida con dos fases en la liberación del fármaco, en donde la velocidad de liberación en la primera fase (en el estómago) es más lenta que la liberación en la segunda fase (una vez el pH es superior a 5, es decir, en el intestino delgado).

Basándose en la combinación D4 o D5 con D1 o D2 (como lo propone el Examinador), una persona medianamente versada en la materia no habría podido prever el mecanismo de liberación de la presente invención, obtenido mediante la composición e ingredientes específicamente



reivindicados, y menos aún, los resultados obtenidos, como se explicó en respuesta al primer examen de fondo, que resumo a continuación:

- la liberación de la lamotrigina se da gracias a dos mecanismos: a través de los orificios y cuando el recubrimiento exterior se disuelve;
- el recubrimiento exterior es impermeable al pH ácido y se disuelve a un pH mayor a 5, liberando el ingrediente activo en el intestino en una mayor proporción. La liberación del activo a un pH menor ocurre cuando el solvente pasa a través de un orificio y disuelve un poco del activo, que se difunde al fluido externo a una baja proporción;
- la presente invención evita los ciclos de concentración plasmática inapropiados (picos que ocurren luego de la administración, seguido por valles justo antes de la administración de la siguiente dosis).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, existen diferencias marcadas entre la presente invención y las referencias citadas. Dichas diferencias no solo se encuentran en los componentes de las formulaciones, sino principalmente, en el concepto inventivo involucrado en cada desarrollo. De hecho, una persona medianamente versada en la materia tomando en cuenta cualquiera de los documentos citados como anterioridades, de manera individual o en combinación, se habría alejado necesariamente de la presente invención. No es lógico que un técnico medio en el arte, a la luz de cualquiera de las composiciones divulgadas en los documentos citados, eliminara muchos de los elementos esenciales de las mismas, para llegar coincidentalmente a la combinación de ingredientes particular y propiedades de liberación de la presente invención. Particularmente, todos los documentos citados por el Examinador contienen en la formulación el componente etilcelulosa (EC). En este punto, solicito respetuosamente que el Examinador indique exactamente cómo el experto medio en la materia habría encontrado motivación alguna para eliminar dichos elementos esenciales, por ejemplo, de manera específica, la etilcelulosa.

Determinado aquello que es diferente con respecto al arte previo, es muy importante que quién examine la materia de la solicitud de patente la analice como un todo. No es dable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. Para la SIC resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera podido proponer formulaciones de liberación controlada de lamotrigina que presentan dos fases en la liberación del fármaco, en donde la velocidad de liberación en la primera fase es más lenta que la liberación en la segunda fase, y que adicionalmente consiste en un núcleo con base en una matriz de liberación modificada, rodeada por una cubierta entérica que presenta dos aperturas relativamente amplias, sin considerar los aspectos descritos anteriormente.

9

El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar el Manual Andino de Patentes, que indica claramente: “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁴ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Las ventajas de la presente invención y la explicación sobre el funcionamiento de la misma, se expusieron detalladamente en respuesta al primer examen de fondo, sin embargo, en el segundo examen de fondo el Examinador parece ignorarlas, puesto que no hace referencia alguna a ellas en todo el concepto técnico. Por esta razón, solicito respetuosamente que el Examinador indique cómo dichos resultados sorprendentes podrían haberse previsto a partir de lo divulgado en el arte previo citado.

En conclusión, y teniendo en cuenta las diferencias en el concepto inventivo de cada documento citado frente a la presente invención, es claro que para una persona medianamente versada en la materia no habría sido evidente u obvio la eliminación de componentes esenciales en cada formulación, y la combinación injustificada de los mismos para obtener particularmente la presente invención.

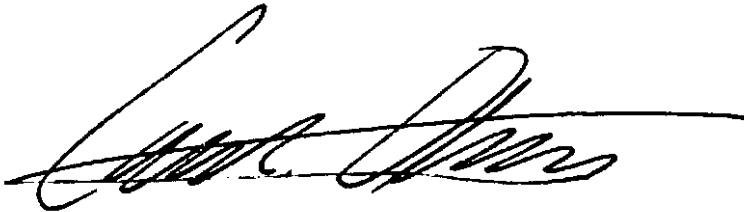
5. Finalmente, me permito presentar como Anexo 1 el listado de 43 países que hasta el momento han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud.

Si bien las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

⁴ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. ISBN 9978-43-855-6. 2004. Sección 10.2.1.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 2667 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Anexo 1. Listado de países en donde ha sido concedida el privilegio de patente para la presente invención.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Una formulación para liberación sostenida que comprende:

(i) un núcleo que comprende:

- a) 2.5% a 80% en peso de lamotrigina, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) 17.5% a 70% en peso de un polímero de liberación retardada que corresponde a hidroxipropilmetilcelulosa;
- c) 0 a 60 % en peso de un diluyente;
- d) 0 a 20 % en peso de un auxiliar de compresión;
- e) 0.1% a 2.5% en peso de un lubricante y

(ii) una cubierta externa que comprende de 0.05 mm a 0.30 mm de un copolímero del ácido metacrílico que cubre el núcleo,

donde el grosor de dicha cubierta exterior ha sido adaptada de tal forma que la misma es sustancialmente impermeable a la entrada de los fluidos del ambiente y sustancialmente impermeable la salida de lamotrigina o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y

donde dicha cubierta externa incluye uno o más orificios que se extienden desde el exterior de la cubierta, sustancialmente completamente a través de dicha cubierta pero sin penetrar el núcleo, permitiendo la liberación de la lamotrigina o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, desde el núcleo hacia los fluidos del ambiente, dicho orificio u orificios presentan un área o área combinada del 10-60% del área externa de dicha formulación donde la liberación de lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de ésta, ocurre sustancialmente a través de dicho orificio y donde el recubrimiento externo se disuelve cuando el pH ambiental es mayor a 5.

2. Una formulación para liberación sostenida que comprende:

(i) un núcleo que comprende:

- a) 2.5% a 80% en peso de lamotrigina, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) 17.5% a 70% en peso de un polímero de liberación retardada que corresponde a hidroxipropilmetilcelulosa;
- c) 0 a 60 % en peso de un diluyente seleccionado entre lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, sacarosa, manitol y xilitol;

3

- d) 0 a 20 % en peso de un auxiliar de compresión seleccionado entre lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, sacarosa, manitol, polivinilpirrolidona con un valor K de 30 y xilitol;
- e) 0.1% a 2.5% en peso de un lubricante seleccionado entre estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio;

(ii) una cubierta externa que comprende de 0.05 mm a 0.30 mm de un copolímero del ácido metacrílico que cubre el núcleo,

donde el grosor de dicha cubierta exterior ha sido adaptada de tal forma que la misma es sustancialmente impermeable a la entrada de los fluidos del ambiente y sustancialmente impermeable la salida de lamotrigina o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y

donde dicha cubierta externa incluye uno o más orificios que se extienden desde el exterior de la cubierta, sustancialmente completamente a través de dicha cubierta pero sin penetrar el núcleo, permitiendo la liberación de la lamotrigina o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, desde el núcleo hacia los fluidos del ambiente, dicho orificio u orificios presentan un área o área combinada del 10-60% del área externa de dicha formulación donde la liberación de lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de ésta, ocurre sustancialmente a través de dicho orificio y donde el recubrimiento externo se disuelve cuando el pH ambiental es mayor a 5.

3. Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 2, donde el polímero de hidroxipropilmetilcelulosa es una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa con 28-30% de sustitución metoxilo y 8.5 de sustitución hidroxipropilo, con una viscosidad nominal de 4.000 mPa, e hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad.

4. Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, donde el copolímero de ácido metacrílico es un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo.

5. Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el diluyente es lactosa.

6. Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el auxiliar de compresión es seleccionado del grupo que



consiste en: polivinilpirrolidona con un valor K de 30, estearato de magnesio y dióxido de silicona.

7. Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde el lubricante es estearato de magnesio.

8. Una formulación de liberación sostenida como se reivindica en la Reivindicación 1 y 2, que luego de la administración a un humano produce valores de Área Bajo la Curva por fuera del rango de 80 a 125% y un C_{max} aproximadamente 30% menor que el de una tableta de liberación inmediata que contiene la misma cantidad de lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

Granted Patents for PU4727

Case No.	Country	Patent Number	Grant Date	Status
PU4727	Algeria	4015	23-Dec-2006	Granted
PU4727	Australia	2003260336	07-Jun-2007	Granted
PU4727	Austria	E424827	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Belgium	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Bulgaria	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	China P.R.	ZL03822371.6	21-Jan-2008	Granted
PU4727	Cyprus	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Czech Republic	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Denmark	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Estonia	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	European Patent Convention	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Finland	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	France	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Germany	60326590.1	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Great Britain	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Greece	3069112	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Hong Kong	HK1077003	04-Sep-2009	Granted
PU4727	Hungary	E005698	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Iceland	2681	15-Sep-2010	Granted
PU4727	Ireland	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Italy	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Korea South	10-0882707	02-Feb-2009	Granted
PU4727	Latvia	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Lithuania	1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Luxembourg	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Malaysia	MY-141049-A	25-Feb-2010	Granted
PU4727	Mexico	265215	19-Mar-2009	Granted
PU4727	Monaco	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Morocco	27509	01-Sep-2005	Granted
PU4727	Netherlands	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	New Zealand	537885	13-Mar-2008	Granted
PU4727	Pakistan	138619	28-Nov-2005	Granted
PU4727	Portugal	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Romania	EP/00102/2009	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Russian Federation	2325163	27-May-2008	Granted
PU4727	Singapore	109827	31-Jan-2007	Granted
PU4727	Slovak Republic	E5550	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Slovenia	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Spain	ES2323268T3	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Sweden	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Switzerland	EP1524981	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Turkey	TR200904400T4	11-Mar-2009	Granted
PU4727	Vietnam	7942	07-Sep-2009	Granted