



No. 05-091231- -00006-0000

Fecha: 2008-11-24 15:28:14 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act: 444 RESPUESTA R-QUE Folios: 10**Clarke, Modet & Cº**

COLOMBIA

2860/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05-091.231

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10929 notificado por fijación en lista el 29 de agosto de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2108, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 20 reivindicaciones y en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 21 y 22 que hacían referencia a materia no patentable.

1.2 Se suprimieron todos los términos “aproximadamente” a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio.

1.3 Se corrigió la dependencia de la antigua reivindicación 7.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de caja No. 08-83,351 del 22 de octubre de 2008 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de la solicitud.

2. Claridad de la solicitud

En cuanto a la descripción, atentamente me permito decir que la solicitud en estudio, claramente muestra que hay dos rutas alternas para la preparación de formulaciones líquidas. La primera de ellas se lleva a cabo mediante un primer paso que es mezclar el agua, el fármaco y suspender el agente, seguido por la adición y

mezcla del componente amortiguador. Otra alternativa mediante la mezcla de agua, el agente de suspensión y los componentes del sistema amortiguador, seguido por la adición y la mezcla del fármaco. Como se explica en la descripción, la mezcla del amortiguador y el fármaco se evitará toda vez que no hay agente de suspensión presente.

Lo anterior es totalmente claro cuando desde la página 2, línea 19 hasta la página 3, línea 5, se establece que: “De manera sorprendente se ha encontrado que se puede preparar una formulación líquida de dosificación oral de vida de anaquel estable comprendiendo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. La sustancia de medicamento de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético es relativamente insoluble en agua y también se degrada en agua, y así la capacidad para producir una formulación de vida de anaquel estable era inesperada. De manera adicional, sorprendentemente se descubrió que la capacidad de suspensión de la sustancia de medicamento de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético puede ser altamente dependiente del orden de adición de los componentes de suspensión, en particular el agente de suspensión y el amortiguador.”.

En ese orden de ideas, lo anteriormente mencionado sí se encuentra relacionado con la composición y su forma de preparación según lo revelado en el capítulo reivindicatorio. Así las cosas, el solicitante no considera prudente realizar ninguna modificación en la descripción, pues en ella claramente se expone el avance técnico logrado con la presente invención.

De otra parte, respecto a la objeción sobre la descripción debido a que no contiene datos que demuestren la estabilidad de la formulación reclamada, me permito decir que desde la línea 24 de la página 5 hasta la línea 7 de la página 6 de la memoria descriptiva se muestra que un pH entre 4.3 y 5.5 proporcionan una suspensión con la mayor estabilidad de la sustancia fármaco. Adicionalmente, se establece que a pH por debajo de 4,3 se encontraron niveles incrementados de productos de degradación cíclica, en tanto que en un pH por encima de 5,5 se hallan niveles aumentados de un producto de degradación oxidativa. Por lo tanto, obviamente esto significa que en el rango preferido de pH esta entre 4,3 y 5,5, las cantidades de productos de degradación son mínimas o no se encuentran presentes en la formulación y así la formulación es estable dentro de dicho rango.

3. Nivel inventivo de la invención

El señor examinador argumenta que la solicitud en estudio se encuentra afectada en su altura inventiva por dos documentos D1 y D2. Como primera medida, me permito decir que el documento señalado como D1 en la tabla del folio 84 (US2002/0028794) no corresponde con los datos de la copia mostrada en el folio 71. Aparentemente existe un error en la transcripción de la información y para efectos de la siguiente discusión se tendrá en cuenta el documento señalado en el folio 71 (US 2002/0061932).

Una vez hecha esta aclaración, me permito decir que el documento D1 revela una composición que contiene ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Sobre el particular, es necesario señalar que D1 hace referencia a que dicha composición es una **composición farmacéutica de liberación inmediata en la forma de una tableta**.

Contrario a las enseñanzas de dicha anterioridad, la presente invención se refiere a una **formulación de dosificación oral líquida** que comprende el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, la cual es adecuada para el tratamiento de trastornos y condiciones mediadas por la ciclo-oxigenasa 2 en individuos, que presentan dificultad en la deglución de **formulaciones de dosificación sólidas orales**.

En efecto, el ingrediente activo de esta formulación es conocido porque es relativamente insoluble en agua y porque es fácilmente degradable por la misma, como así se establece en la memoria descriptiva de la solicitud, principalmente en el último párrafo de la página 2. Es en este sentido, la presente invención va más allá de lo conocido en la técnica, pues resulta sorprendente e inesperado que se puedan obtener formulaciones líquidas de dosificación oral de vida de anaquel estable.

En ese orden de ideas, el solicitante desea informar que durante el trabajo experimental se observó que la acción de suspensión del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético depende en gran medida del orden de la adición de los componentes de la suspensión, en particular del agente de suspensión y del amortiguador. Específicamente, **el solicitante encontró que no se puede obtener una suspensión, si los componentes amortiguadores son mezclados con la sustancia fármaco antes de la adición del agente de suspensión**. También encontró de manera sorprendente que lo anterior únicamente sucede en un intervalo de pH estrecho comprendido entre 4.3 y 5.5, en donde se proporciona un ambiente adecuado para la suspensión, el cual es capaz de estabilizar la sustancia fármaco.

En contraste con lo anterior, se determinó que las formulaciones que se encuentran por debajo de 4,3 mostraron niveles incrementados de un producto de degradación cíclico, en tanto que aquellas formulaciones con un pH por encima de 5,5 tienen niveles incrementados de un producto de la degradación oxidativa. Adicionalmente, también se estableció que el incremento del valor del pH de la formulación de suspensión por encima de 5.5 también dio como resultado una solubilización incrementada no descada del agente activo.

Sobre este particular, me permito manifestar que la presente invención no sólo reclama una agregación o yuxtaposición de características sino una verdadera combinación, la cual es una interacción funcional entre la sustancia fármaco o ingrediente activo, el agente de suspensión y el pH seleccionado, lo cual de manera

sorprendente e inesperada resulta en una formulación líquida oral estable en anaqueles que comprende el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

En consecuencia, el documento D1 no proporciona ninguna indicación en cuanto a una formulación líquida genérica, mucho menos con relación a una formulación oral líquida estable en anaqueles que comprenda el 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético como la que se revela en la presente invención. Es más, la anterioridad D1 de ninguna manera aborda el problema de la insolubilidad y degradación que sufre el compuesto activo al estar en contacto con el agua, toda vez que divulga una forma sólida en tableta.

En este orden de ideas, esta deficiencia mostrada por el documento D1 no podría ser complementada por el documento D2, toda vez que éste último revela suspensiones de ibuprofeno para la administración oral. En este sentido, se hace necesario señalar que el hecho que el ibuprofeno también muestre una escasa solubilidad no significa que se pudiera alcanzar algunas conclusiones por simple analogía o que pudiera llevar a una persona medianamente versada en la técnica a realizar predicciones en cuanto al comportamiento del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

En efecto, al considerar la estructura química de ambos compuestos, se puede concluir que son completamente diferentes y al considerar adicionalmente que D2 **no hace mención de la fácil degradación del ibuprofeno en el agua**, es claro que las enseñanzas de esta anterioridad no pueden llevar de manera evidente a un sujeto medianamente versado en la técnica a la materia objeto de la presente invención.

En este orden de ideas, la diferencia adicional se vuelve más evidente cuando se buscan los rangos preferidos de pH enseñados por el documento D2 para las soluciones allí descritas y se comparan con el rango específico divulgado en la presente invención.

Como el examinador podrá corroborar, el pH divulgado en D2, específicamente el enseñado en la columna 9, línea 39 entre el rango de **3,6 y 4,6** no sería adecuado para llevar una formulación líquida oral de larga vida en anaqueles que comprendan el fármaco ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. Aún más, como ya se discutió anteriormente, el almacenamiento de las formulaciones orales líquidas de la presente invención a un valor de pH por debajo de 4.3 conduciría a niveles incrementados de un producto de degradación cíclica y por lo tanto a una formulación inestable. Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna a partir de los rangos de pH mostrados en D2 para llegar de manera evidente a las formulaciones líquidas y orales del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético de acuerdo con la invención en estudio, pues D2 falla en sugerir o mencionar que se puedan obtener formulaciones de dicho agente activo más estables en otros intervalos de pH.

En relación con lo anterior, también cabe señalar que debido a las diferencias estructurales y a los contrastes observados en las propiedades de los compuestos fármacos revelados en D2 y la presente invención, respectivamente, una persona normalmente versada en la materia no habría encontrado motivación alguna para combinar los documentos D1 y D2.

En este sentido, atentamente dirijo la atención del señor examinador al “Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina”, principalmente al acápite 10.6 “combinación de documentos” página 81, donde se hace referencia a que “Contrariamente a cuando se analiza la novedad, al estudiar el nivel inventivo, está permitido combinar dos o más documentos o diferentes ejemplos de realización o partes de un mismo documento, pero solamente si dicha combinación fuere obvia para una persona versada en la materia técnica correspondiente.” (El resaltado es nuestro). Por lo tanto, en el presente caso, no resulta procedente combinar los documentos D1 y D2, principalmente las enseñanzas de D2, toda vez que dicha combinación no resulta evidente para una persona versada en la técnica.

Con relación a lo anterior, también se considera importante señalar que la combinación de documentos mencionada por el señor examinador, podría ser vista por una persona versada en la materia correspondiente únicamente teniendo acceso al conocimiento proporcionado por la presente invención, es decir, realizando un estudio en retrospectiva o de tipo Hindsight como al parecer fue realizado por el examinador.

En este caso, es evidente que el examinador no enfoca su análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales del campo técnico específico, sino que se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos en otros campos de la tecnología. A este respecto dirijo la atención del examinador al “Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo “...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a *posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención, el examinador 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”. (el subrayado es mío)

En el presente caso, para el examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados como referencia D1 y D2, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado. Es

decir, que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.

Aún más, si una persona medianamente versada en la técnica decidiera seguir las enseñanzas proporcionadas en D2 y no tuviera presente las enseñanzas de la solicitud en estudio, fallaría en obtener una formulación líquida oral de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético que fuera estable en anaqueles. Por lo tanto, sin una guía, la persona versada en la materia no sabría cómo rectificar las fallas relacionadas con las formulaciones líquidas orales de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

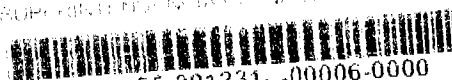
En conclusión, la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina, principalmente con lo establecido en el Artículo 18, toda vez que la como ya se demostró la invención en estudio no habría sido evidente o susceptible de derivación obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente a partir de la combinación de los documentos citados por el examinador, principalmente porque no era evidente la combinación de lo divulgado en D2. En atención a lo anterior, solicito de manera atenta se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén.
T.P. 68228
Código 5376

88
93
93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-091231-00006-0000

CELEBRACION DE LA FERIA INTERNACIONAL DE INNOVACIONES Y PATENTES
EN EL PARQUE NACIONAL DE LA CIUDAD DE BOGOTA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 83,351
FECHA : OCTUBRE 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94343303	21/10/2008	49,440,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7
P-1916
(2360)

REIVINDICACIONES

1. Una formulación líquida de dosificación oral que comprende agua, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y un agente de suspensión,
5 en donde el pH de dicha formulación está entre 4.3 y 5.5.
2. La formulación líquida de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde dicho agente de suspensión es un miembro seleccionado del grupo que consiste de celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, goma guar, goma xantana, goma gelana, carragenina, glicolato de sodio
10 almidón y mezclas de los mismos.
3. La formulación líquida de dosificación oral de la reivindicación 2, que comprende además un agente humectante.
4. La formulación líquida de dosificación oral de la reivindicación 3, en donde dicho agente humectante es un miembro seleccionado del grupo que
15 consiste de polisorbato 80, poloxámeros, aceite de ricino polietoxilado, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, estearato de polioxilo 40 y mezclas de los mismos.
5. La formulación líquida de dosificación oral de la reivindicación 2, en donde el pH de dicha formulación está entre 4.5 y 5.5.
- 20 6. La formulación líquida oral de la reivindicación 6, en donde el pH de dicha formulación está entre 4.75 y 5.25.
7. La formulación líquida oral de la reivindicación 4 a 5, en donde el pH de dicha formulación es 5.0 y dicho poloxámero es poloxámero 188.
8. La formulación líquida oral de la reivindicación 1, en donde dicho
25 agente de suspensión es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio.
9. La formulación líquida oral de la reivindicación 8, que comprende un

~~95~~
95

sistema amortiguador.

10. La formulación líquida oral de la reivindicación 9, en donde dicho sistema amortiguador comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste de sales de citrato de metal alcalino con ácido cítrico, sales de acetato de metal alcalino con ácido acético, sales de succinato de metal

5 acetato de metal alcalino con ácido succínico y mezclas de los mismos.

11. La formulación líquida oral de la reivindicación 9, que comprende además un agente antiespumante.

12. La formulación líquida oral de la reivindicación 9, que comprende

10 además un conservador.

13. La formulación líquida oral de la reivindicación 12, en donde dicho conservador es un miembro seleccionado del grupo que consiste de ácido benzoico, ácido sórbico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, propionato de sodio y mezclas de los

15 mismos.

14. Un método para preparar una suspensión oral líquida que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, que comprende:

mezclar agua, sustancia de medicamento y agente de suspensión, para producir una primera mezcla y entonces mezclar los componentes de

20 sistema amortiguador; o

mezclar agua, agente de suspensión y componentes de sistema amortiguador para producir una primera mezcla y entonces mezclar la sustancia de medicamento.

15. El método de la reivindicación 14, en donde dicho agente de suspensión es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio.

25

16. El método de la reivindicación 15, en donde dicha suspensión oral

~~96~~
96

líquida tiene un pH de entre 4.3 y 5.5.

17. El método de la reivindicación 16, en donde dichos componentes de sistema amortiguador son ácido cítrico y citrato de sodio.

18. El método de la reivindicación 17, en donde dicha suspensión oral
5 líquida tiene un pH de 5.0.

19. Un método para minimizar la disolución y degradación de una
suspensión acuosa de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
fluoroanilino)fenilacético, que comprende proporcionar una suspensión
acuosa de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y ajustar el
10 pH de dicha suspensión hasta entre aproximadamente 4.3 y 5.5.

20. El método de la reivindicación 19, en donde dicho pH es ajustado
hasta 5.0.

10



US 20020028794A1

591231 97

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
Brubaker et al.(10) **Pub. No.: US 2002/0028794 A1**(43) **Pub. Date: Mar. 7, 2002**(54) **MEGESTROL ACETATE SUSPENSION**(57) **ABSTRACT**(76) **Inventors: Greg Allen Brubaker, Sunbury, OH**
(US); Mahendra Dedhiya, Nanuet, NY
(US); Thomas Dean Mahon, West
Jefferson, OH (US)**An oral pharmaceutical composition in the form of a stable**
suspension in water, said composition comprising:**Correspondence Address:**
BOEHRINGER INGELHEIM CORPORATION
900 RIDGEBURY ROAD
P O BOX 368
RIDGEFIELD, CT 06877 (US)(a) **about 10 to 200 mg per ml of micronized megestrol**
acetate;(b) **about 0.04 to 0.4% weight/volume of a wetting**
agent; and(c) **about 1.2 to 1.8% weight/volume of a suspending**
agent,(21) **Appl. No.: 09/864,841**(22) **Filed: May 24, 2001****Related U.S. Application Data**(63) **Non-provisional of provisional application No.**
60/219,822, filed on Jul. 21, 2000.**Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/57**(52) **U.S. Cl. 514/177****wherein said composition contains less than about 1.0%**
weight/volume of propylene glycol and does not contain
polysorbate, polyethylene glycol, glycerol or sorbitol. The
pH of the suspension can be controlled with an appropriate
buffer system. In a preferred embodiment, the suspension
has a pH of greater than about 3.3. The oral pharmaceutical
composition is useful in the treatment of anorexia, cachexia
or significant weight loss resulting from or associated with
acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

[0051] The term "about" as used in the present specification and claims has the following meanings. When used in connection with a mg/mL value, the term "about" means within the range between 10% above and 10% below the noted value, inclusive (i.e., "about 40 mg/mL" means 36 to 44 mg/mL). When used in connection with a percent by weight/volume value, the term "about" means within the range between 10% above and 10% below the noted value, inclusive. When used in connection with a pH value, the term "about" means within the range between 0.1 pH units above and 0.1 pH units below the noted pH value, inclusive (i.e., "a pH of about 3.3" means a pH of 3.2 to 3.4). In addition, when the term "about" precedes a range of values, e.g., "about 10 to 200 mg per ml", the term "about" modifies the indicated values at both ends of the range, e.g., "about 10 to 200 mg per ml" is equivalent to "about 10 to about 200 mg per ml".

[0052] Exemplary formulations within the scope of the present invention are as set forth in the table below:

Ingredient	Function	Each mL contains
Megestrol acetate USP (micronized)	Active ingredient	40 mg
Polyoxyl 35 castor oil, NF	Wetting agent	0.04-0.4% w/v
Microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, NF	Suspending agent	1.2-1.8% w/v
Sodium benzoate, NF (powder)	Preservative	0.15-0.25% w/v
Citric acid, USP (anhydrous, fine granular)	Buffer	amount adjusted to target pH
Sodium citrate, USP (granular)	Buffer	amount adjusted to target pH
Sugar, fine granular (sucrose, NF)	Sweetening agent/	q.s. to taste/
Flavor	Density Adjuster	density
Water, purified, USP	Flavorant	q.s. to taste
	Solvent/Vehicle	q.s.

[0053] The pharmaceutical composition of the present invention as a stable suspension in water can be prepared using conventional techniques well known to those having ordinary skill in the art.

[0054] An exemplary manufacturing process is set forth below:

[0055] 1) Add the suspending agent to a portion of water, purified, USP and mix well.

[0056] 2) Add the wetting agent and active ingredient to another portion of water, purified, USP and mix well.

[0057] 3) Add the preservative to another portion of water, purified, USP and mix well.

[0058] 4) Add the sweetening agent and buffers to another portion of water, purified, USP and mix well.

[0059] 5) Add Step 3 to Step 1 and mix well.

[0060] 6) Add Step 4 to Step 5 and mix well.

[0061] 7) Add the flavorant to Step 6 and mix well.

[0062] 8) Add Step 2 to Step 7 and mix well.

[0063] 9) Bring Step 8 to volume with water, purified, USP and mix well.

[0064] 10) Pass Step 9 through a mill or homogenizer into a storage tank.

[0065] Further exemplary manufacturing processes are set forth in the specific examples below.

[0066] The oral pharmaceutical composition of the present invention is useful in the treatment of anorexia, cachexia or significant weight loss resulting from or associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

[0067] The appropriate dosage levels and requirements for megestrol acetate in these indications are well-recognized in the art and may be selected by those of ordinary skill in the art from available methods and techniques suitable for a particular patient. A suitable adult oral dosage of megestrol acetate might be in the range from about 100 to 1000 mg/day, depending on the particular patient. The required daily dosage of megestrol acetate may be administered in single or multiple doses. It should be understood, however, that the dosage administration from patient to patient will vary and the dosage for any particular patient will depend upon the clinician's judgment, who will use as criteria for fixing a proper dosage the size and condition of the patient as well as the patient's response to the treatment regimen.

[0068] In-vitro dissolution studies of megestrol acetate have shown that it is properly solubilized with the pharmaceutical composition of the present invention. Physical stability on a representative sample of the composition of the present invention was studied at 40° C. and 75% relative humidity. The physical stability of the product after storage for 3 months was acceptable.

[0069] The present invention is illustrated in further detail by the following non-limiting examples:

EXAMPLE 1

[0070] A lemon-lime flavored oral suspension containing 40 mg of megestrol acetate per milliliter was prepared with a list of ingredients according to the below table.

Formulation for Megestrol Acetate Suspension

[0071]

Ingredient	Each mL contains
Megestrol acetate USP (micronized)	40 mg
Polyoxyl 35 Castor Oil, NF	0.04% w/v
Microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, NF	1.8% w/v
Sodium benzoate, NF (powder)	0.20% w/v
Citric acid, USP (anhydrous, fine granular)	0.244% w/v
Sodium citrate, USP (granular)	0.11% w/v
Sugar, fine granular (sucrose, NF)	5.0% w/v
Lemon-Lime Flavor	0.35% w/v
Water, purified, USP	q.s. to volume

[0072] Preparation of the megestrol acetate suspension using the above proportional amounts of ingredients is carried out as follows. The microcrystalline cellulose/carboxymethylcellulose sodium (MCC/CMC) powder is uni-

formly hydrated in a portion of water using a colloid mill or homogenizer. The sodium benzoate is dissolved in a portion of water and added to the MCC/CMC dispersion. The citric acid and sodium citrate are dissolved in another portion of water. The sugar is then added to the citric acid/sodium succinate solution and dissolved. The resultant citric acid, sodium citrate, and sugar solution is added to the MCC/CMC dispersion. The lemon-lime flavor is added to the MCC/CMC dispersion. The polyoxyl 35 castor oil is added to a portion of water to form a solution. The megestrol acetate is then dispersed in the polyoxyl 35 castor oil solution. The megestrol dispersion is added to the MCC/CMC dispersion. The entire suspension is passed through a colloid mill or homogenizer until a uniform suspension is obtained.

EXAMPLE 2

[0073] A lemon-lime flavored oral suspension containing 40 mg of megestrol acetate per milliliter was prepared with a list of ingredients according to the below table.

Formulation for Megestrol Acetate Suspension

[0074]

Ingredient	Each mL contains
Megestrol acetate USP (micronized)	40 mg
Polyoxyl 35 Castor Oil, NF	0.1% w/v
Microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, NF	1.3% w/v
Sodium benzoate, NF (powder)	0.20% w/v
Citric acid, USP (anhydrous, fine granular)	0.244% w/v
Sodium citrate, USP (granular)	0.015% w/v
Sugar, fine granular (sucrose, NF)	5.0% w/v
Lemon-Lime Flavor	0.35% w/v
Water, purified, USP	q.s. to volume

[0075] Preparation of the megestrol acetate suspension using the above proportional amounts of ingredients is carried out as follows. The microcrystalline cellulose/carboxymethylcellulose sodium (MCC/CMC) powder is uniformly hydrated in a portion of water using a colloid mill or homogenizer. The sodium benzoate is dissolved in a portion of water and added to the MCC/CMC dispersion. The citric acid, sodium citrate, and sugar are dissolved in another portion of water. This solution is added to the MCC/CMC dispersion. The lemon-lime flavor is added to the MCC/CMC dispersion. The polyoxyl 35 castor oil is added to a portion of water to form a solution. The megestrol acetate is then dispersed in the polyoxyl 35 castor oil solution. The megestrol dispersion is added to the MCC/CMC dispersion. The entire suspension is passed through a colloid mill or homogenizer until a uniform suspension is obtained.

EXAMPLE 3

[0076] An oral suspension containing 40 mg of megestrol acetate per milliliter was prepared with a list of ingredients according to the below table.

Formulation for Megestrol Acetate Suspension

[0077]

Ingredient	Each mL contains
Megestrol acetate USP (micronized)	40 mg
Polyoxyl 35 Castor Oil, NF	0.4% w/v
Microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, NF	1.8% w/v
Xanthan gum, NF	0.18% w/v
Sodium benzoate, NF (powder)	0.20% w/v
Citric acid, USP (anhydrous, fine granular)	0.244% w/v
Sodium citrate, USP (granular)	0.015% w/v
Sugar, fine granular (sucrose, NF)	5.0% w/v
Water, purified, USP	q.s. to volume

[0078] Preparation of the megestrol acetate suspension using the above proportional amounts of ingredients is carried out as follows. The microcrystalline cellulose/carboxymethylcellulose sodium (MCC/CMC) and xanthan gum powders are uniformly hydrated in a portion of water using a colloid mill or homogenizer. The citric acid, sodium citrate, and sugar are dissolved in another portion of water. This solution is added to the MCC/CMC dispersion. The sodium benzoate is dissolved in a portion of water and added to the MCC/CMC dispersion. The polyoxyl 35 castor oil is added to a portion of water to form a solution. The megestrol acetate is then dispersed in the polyoxyl 35 castor oil solution. The megestrol dispersion is added to the MCC/CMC dispersion. The pH of the suspension is adjusted with hydrochloric acid as necessary. The product is brought to volume with water. The entire suspension is passed through a colloid mill or homogenizer until a uniform suspension is obtained.

What is claimed is:

1. An oral pharmaceutical composition in the form of a stable suspension in water, said composition comprising:

- about 10 to 200 mg per ml of micronized megestrol acetate;
- about 0.04 to 0.4% weight/volume of a wetting agent; and
- about 1.2 to 1.8% weight/volume of a suspending agent,

wherein said composition contains less than about 1.0% weight/volume of propylene glycol and does not contain polysorbate, polyethylene glycol, glycerol or sorbitol.

2. A composition according to claim 1, wherein the concentration of micronized megestrol acetate is about 40 mg per ml.

3. A composition according to claim 1, wherein the wetting agent comprises a hydrophobic moiety having a straight carbon chain of up to 20 atoms.

4. A composition according to claim 1, wherein the wetting agent is non-ionic.

5. A composition according to claim 4, wherein the wetting agent is selected from the group consisting sorbitan fatty esters, polyoxyethylene stearates, polyoxyethylene

alkyl ethers, polyethylene-propylene glycol copolymer, and polyoxyethylene castor oil derivatives.

6. A composition according to claim 5, wherein the wetting agent is selected from the group consisting of polyoxyl 5 castor oil, polyoxyl 9 castor oil, polyoxyl 35 castor oil, polyoxyl 40 castor oil, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil and polyoxyl 60 hydrogenated castor oil.

7. A composition according to claim 1, wherein the wetting agent is anionic.

8. A composition according to claim 7, wherein the wetting agent is selected from the group consisting of salts of sulphonic acids, fatty alkyl sulphosuccinates, fatty alkyl ether sulphosuccinates, acyl sarcosinates, acyl taurides, paraffin sulphonates, salts of alkali metals and salts of alkaline earth metals.

9. A composition according to claim 7, wherein the wetting agent is selected from the group consisting of sodium lauryl sulfate, docusate sodium and docusate calcium.

10. A composition according to claim 1, wherein the suspending agent is selected from the group consisting of xanthan gum, acacia gum, carrageenan, carbomer, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, and a mixture of microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium.

11. A composition according to claim 1, wherein said composition has a pH of at least about 3.3.

12. A composition according to claim 11, wherein said composition has a pH of about 3.3 to 5.0.

13. A composition according to claim 1, further comprising a protective colloid in an amount of less than about 0.2% by weight/volume.

14. A composition according to claim 13, wherein the protective colloid is selected from the group consisting of gelatin, acacia, carrageenan, carbomer, sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and xanthan gum.

15. A composition according to claim 1, wherein the wetting agent is polyoxyl 35 castor oil and wherein the suspending agent is a mixture of microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium.

16. An oral pharmaceutical composition in the form of a stable suspension in water comprising about 40 mg of micronized megestrol acetate, about 0.04 to 0.4% weight/volume of polyoxyl 35 castor oil, about 1.2 to 1.8% weight/volume of a mixture of microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, about 0.15 to 0.25% weight/volume of sodium benzoate, about 0.24% weight/volume of citric acid, about 0.015 to 0.11% weight/volume of sodium citrate, about 5% weight/volume of sucrose, about 0.35% weight/volume of flavor, and the remainder water, wherein said composition contains less than about 0.35% weight/volume of propylene glycol and does not contain polysorbate, polyethylene glycol, glycerol or sorbitol.

17. A composition according to claim 16, wherein said composition has a pH of at least about 3.3.

18. A composition according to claim 17, wherein said composition has a pH of about 3.3 to 5.0.

19. A method for the treatment of anorexia, cachexia or significant weight loss resulting from or associated with acquired immunodeficiency syndrome, which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutic amount of the oral pharmaceutical composition according to claim 1.

20. A method for the treatment of anorexia, cachexia or significant weight loss resulting from or associated with acquired immunodeficiency syndrome, which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutic amount of the oral pharmaceutical composition according to claim 16.

* * * * *



US 20020061932A1

D3
101
101(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
Gimona et al.(10) **Pub. No.: US 2002/0061932 A1**(43) **Pub. Date: May 23, 2002**(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION**(76) **Inventors:** **Alberto Gimona**, Basel (CH); **Richard Macerata**, Summit, NJ (US); **Jasper Huels**, Huningue (FR); **Eimear M. Nic Lochlainn**, Dublin (IE); **Argeris Karabelas**, Princeton, NJ (US); **Simon D. Bateman**, Randolph, NJ (US); **Jurij Holinej**, Hackettstown, NJ (US); **Anees A. Karnachi**, Hillsborough, NJ (US); **Maha Y. Khaled**, Livingston, NJ (US); **Victor S. Sloan**, Scotch Plains, NJ (US); **Sumedha Jayawardene**, Bridgewater, NJ (US)

Correspondence Address:

THOMAS HOXIE
NOVARTIS CORPORATION
PATENT AND TRADEMARK DEPT
564 MORRIS AVENUE
SUMMIT, NJ 079011027(21) **Appl. No.: 09/950,538**(22) **Filed: Sep. 11, 2001****Related U.S. Application Data**(63) **Non-provisional of provisional application No. 60/231,655, filed on Sep. 11, 2000. Non-provisional of provisional application No. 60/232,261, filed on Sep. 14, 2000.****Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/195**(52) **U.S. Cl. 514/567**(57) **ABSTRACT**

A method of treating a cyclooxygenase-2 dependent disorder or condition comprising administering 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount effective to treat such a disorder or condition for about 24 hours, comprising administering orally once a day to a human in need of such treatment one or more immediate release pharmaceutical compositions comprising 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and compositions suitable for use in such methods.

22
102
102

[0021] (a) high potency for the inhibition of cyclooxygenase-2 as measured by the ability of a single therapeutic dose of the compound to provide relief from osteoarthritis pain;

[0022] (b) a half-life 3 to 6 hours; and

[0023] (c) a high degree of specificity for inhibiting cyclooxygenase-2 in preference to cyclooxygenase-1 as measured by in vitro cellular assays as described in WO 99/11605.

[0024] One such compound is 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid. 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid, its utility and methods for its synthesis are disclosed in WO 99/11605.

[0025] Thus, the present invention is directed to a composition for treating a cyclooxygenase-2 dependent disorder or condition comprising one or more immediate release pharmaceutical compositions comprising 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the one or more immediate release compositions comprising an effective amount of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid to treat the disorder for about 24 hours and printed instructions directing that the one or more immediate release pharmaceutical compositions comprising 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid be administered orally once a day. Preferably, the immediate release composition(s) does not comprise sufficient water-insoluble or polymeric components to impart extended release characteristics to the composition

[0026] As discussed in WO 99/11605, a genus of compounds, including 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid, is useful for the relief of pain, fever and inflammation of a variety of conditions including rheumatic fever, symptoms associated with influenza or other viral infections, common cold, low back and neck pain, dysmenorrhea, headache, including migraine headache, toothache, sprains and strains, myositis, neuralgia, synovitis, arthritis, including osteoarthritis and rheumatoid arthritis, degenerative joint diseases, gout and ankylosing spondylitis, bursitis, burns, and injuries following surgical and dental procedures.

[0027] By virtue of its high cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory activity and/or its selectivity for inhibiting COX-2 over cyclooxygenase-1 (COX-1), 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid is also useful as an alternative to conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID'S) particularly where such NSAIDS may be contraindicated such as in patients with peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis or with a recurrent history of gastrointestinal lesions; GI bleeding, coagulation disorders including anemia such as hypoprothrombinemia, haemophilia or other bleeding problems (including those relating to reduced or impaired platelet function); kidney disease (e.g. impaired renal function); those prior to surgery or taking anticoagulants; and those susceptible to NSAID induced asthma.

[0028] The immediate release pharmaceutical compositions for use in the kits and methods of the invention containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emul-

sions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. The pharmaceutical compositions useful in the practice of the invention are for oral administration and are "immediate release" dosage forms. That is, the pharmaceutical compositions useful in the practice of the invention have neither the pharmacokinetic nor physical characteristics of extended release pharmaceutical dosage forms. Thus, a pharmaceutical composition useful in the practice of the invention, if in solid form, will disintegrate or dissolve rapidly, preferably within one hour of administration, and administration of a pharmaceutical composition useful in the practice of the invention will result in a rapid rise in the blood plasma concentration of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid. Preferably, the blood plasma concentration of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid will reach a maximum within two to six hours after oral administration and will then fall rapidly due to the relatively short (3 to 6 hour) half life of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid.

[0029] Non-immediate release drug formulations, which are not within the scope of the present invention or used therein, include, inter alia, delayed release and sustained release formulations. Sustained release formulations may be further subdivided into prolonged release and controlled release formulations. Delayed release systems are those that use repetitive, intermittent dosing of a drug from one or more immediate-release units incorporated into a single dosage form. Examples of delayed release formulations include repeat-action tablets and capsules, and enteric-coated tablets where timed release is achieved by a barrier coating. Delayed release formulations do not produce or maintain uniform blood plasma concentrations of drug, but rather produce intermittent peaks and troughs in the blood plasma concentration of a drug, which are both desirably within the therapeutic range for the drug.

[0030] Sustained release drug formulations include drug formulations that achieve slow release of a drug over an extended period of time. If a sustained release formulation can maintain a constant drug concentration in the blood plasma, it is referred to herein as a "controlled release" formulation. If it does not maintain a constant concentration of drug in the blood plasma, but maintains the concentration of the drug in the therapeutic range for a longer period of time than would be achievable with an immediate release formulation, it is referred to herein as a "prolonged release" formulation. Thus, controlled release formulations maintain a relatively constant, peak blood plasma concentration of drug over an extended period of time, typically twelve to twenty four hours; the compositions of the present invention do not.

[0031] Typically, sustained release oral dosage formulations are based on a diffusion system, a dissolution system, and osmotic system, or an ion-exchange system.

[0032] In diffusion systems, the release rate of the drug is determined by its diffusion through a water-insoluble polymer. There are two types of diffusion devices: reservoir devices, in which a core of drug is surrounded by a polymeric membrane, and matrix devices, in which dissolved or dispersed drug is distributed uniformly throughout an inert polymeric matrix. Typical methods used to make reservoir-type devices include microencapsulation of drug particles and press-coating of whole tablets or particles. Generally,

94
103
103

particles coated by microencapsulation form a system where the drug is contained in the coating film as well as in the core of the microcapsule. Some materials typically used as the water-insoluble coating, alone or in combination, are hardened gelatin, methyl or ethylcelluloses, polyhydroxymethacrylate, hydroxypropylcellulose, polyvinylacetate, and waxes.

[0033] Matrix devices are typically made by mixing drug with matrix material and then compressing the mixture into tablets. When using wax matrices, drug is generally dispersed in molten wax, which is then congealed, granulated, and compressed into cores. Matrix systems typically have a priming dose of drug coated onto the drug-matrix core. The major types of materials used in the preparation of matrix devices are insoluble plastics, hydrophilic polymers and fatty compounds. Plastic matrices include methyl acrylate-methyl methacrylate, polyvinyl chloride and polyethylene. Hydrophilic polymers include methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose. Fatty compounds include waxes such as carnauba wax and glyceryl tristearate.

[0034] Most dissolution type sustained release formulations are either encapsulated dissolution systems or matrix dissolution systems. Encapsulated dissolution formulations can be prepared either by coating particles or granules of drug with varying thicknesses of slowly soluble polymers or by microencapsulation. A common method of microencapsulation is coacervation, which involves the addition of a hydrophilic substance to a colloidal dispersion. The hydrophilic substance, which coats the suspended particles, can be selected from a wide variety of natural and synthetic polymers including shellacs, waxes, starches, cellulose acetate phthalate (or butyrate) or polyvinylpyrrolidone. Once the coating material dissolves, all of the drug inside the microcapsule is available immediately for dissolution and absorption, allowing drug release to be controlled by adjusting the thickness and dissolution rate of the coat. If three or four coating thicknesses are used in the microcapsules that comprise a formulation, drugs will be released at different, predetermined times to give a delayed-release, pulsatile effect. If a spectrum of thicknesses is employed, a more constant blood concentration of the drug can be achieved. Encapsulated particles can be compressed into tablets or placed into capsules.

[0035] Matrix dissolution sustained release formulations are prepared by preparing particles comprising drug and slowly soluble polymer particles. Such particles can be prepared by congealing drug with a polymer or wax and spray-congealing the particles or by cooling the drug-coating mixture and screening it. Alternatively, an aqueous dispersion method can be used, where a drug-polymer mixture is sprayed or placed in water and the resulting particles are collected. The drug-polymer particles are then compressed into tablets.

[0036] Formulations that rely on osmotic gradients have also been used to provide sustained release of drug. Typically, such formulations involve a membrane, permeable to water but not drug, that surrounds a core of drug. The membrane has a small delivery aperture. Water flows through the semipermeable membrane, dissolves drug, which is then pumped out of the formulation through the delivery aperture. Materials that can be used as a semipermeable membrane are polyvinyl alcohol, polyurethane, cellulose acetate, ethylcellulose, and polyvinyl chloride.

[0037] The immediate release formulations useful in the practice of the invention are intended for oral use and may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of immediate release pharmaceutical compositions. Such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example, magnesium stearate, stearic acid or talc. The excipients cannot be water soluble, water insoluble, or water permeable polymers or waxes where such water soluble, water insoluble, or water permeable polymers or waxes are present in an amount sufficient to impart a sustained release property to the formulation. In a most preferred embodiment, the immediate release pharmaceutical composition is a tablet.

[0038] 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid has surprisingly been found to possess a duration of action in humans of sufficient length that a single oral dose of between about 200 and about 1200 mg, preferably between about 200 and 800, and most preferably about 400 mg of drug per day in an immediate-release formulation will provide effective safe anti-inflammatory treatment over a 24 hour period. Without being bound by theory, clinical data suggest that the effect of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid on pain is not directly related to plasma concentration, but rather may be governed by the concentrations of drug in an effect compartment. The relatively constant pain reduction reported by patients receiving a single daily dose of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid indicates that the response is not greatly influenced by frequency of dosing (e.g., twice daily dosing with 200 mg versus once daily dosing with 400 mg). Such an agent is particularly useful in the treatment of chronic indications, such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis as well as Alzheimer's Disease and prophylaxis of colon cancer where the drug needs to be taken every day for the duration of a subject's life, because compliance is much easier with once a day dosing.

[0039] Oral dosage levels for 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid are of the order of between about 200 and about 1200 mg per patient per day. In a preferred embodiment, the effective amount is between about 200 and about 800 mg. In a more preferred embodiment, the effective amount is between about 200 and about 600 mg. In an even more preferred embodiment, the effective amount is between about 200 and about 400 mg. In the most preferred embodiment, the effective amount is about 400 mg.

[0040] The amount of drug that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the size and weight of the recipient, the body composition of the recipient, and the particular mode of administration. For example, a formulation intended for oral administration by human recipients may contain

104 *pal*

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	05091231
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	2297
	Folios	011

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional		PCT/EP2004/002528	
Fecha de Presentación Internal.		Marzo/11/2004.	

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: 7 a 17 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 18 a 21 como se radicó inicialmente.
Folios: 94-96 como se radicó en fecha 2008/11/24.
- 1.3. Prioridad: Marzo/12/2003, US, 60/454,145
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 82 a 91 de fecha 2008/11/24.

2. Objeto de la invención

Titulo de la invención: COMPOSICIÓN FARMACEUTICA COMPRENDIENDO ACIDO 5-METIL-2-(2`- CLORO-6`-FLUOROANILINO) FENILACETICO.

Problema Técnico Planteado: obtener formulaciones liquidas estables (suspensiones) que contienen acido 5-metil-2-(2`- cloro-6`-fluoroanilino) fenilacético.

Solución: En las reivindicaciones 1-20, proporciona una formulación líquida de dosificación oral (suspensión) que comprende: agua, acido 5-metil-2-(2`- cloro-6`-fluoroanilino) fenilacético y un agente de suspensión, obtenidas por un procedimiento en cuyas etapas no esta en contacto el medicamento (principio activo) con el amortiguador.

IPC: A61K31/195, A61K9/00; A61K9/08; A61K9/00; A61K9/08; A61K31/185.

3. 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: Marzo/12/2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D3	US20020061932	Pharmaceutical composition	Mayo/23/2002
D1	US2002/0028794	Megestrol acetate suspension	Enero/27/1998

D3 US20020061932 (folios: 101-103) D1 US2002/0028794 (folios: 71-74 y 97-100)

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 y sus dependientes 2-13, se refieren a suspensiones estables que incluyen el principio activo acido 5-metil-2-(2`- cloro-6`-fluoroanilino) fenilacético.

Características esenciales de la Solicitud	D3	D1
	US20020061932	US2002/0028794
Reivindicación 1: Una formulación en forma de suspensión utilizada que contiene:	Suspensiones estables utilizadas como antiinflamatorias	Suspensiones estables utilizadas como antiinflamatorias
a) 5-metil-2-(2`- cloro-6`-fluoroanilino) fenilacético	5-metil-2-(2`- cloro-6`-fluoroanilino) fenilacético	NO
b) agua	SI (folio 102, pag 2, pragrafo 28)	Agua, (folio 98, pg4 parágrafo 071)

c) Un agente de suspensión	SI (folio 102, pag 2, pragrafo 28)	Celulosa microcristalina, y carboximehtylcellulose (folio 98, pg4 parágrafo 071)
pH= 4.3-5.5	NO	3.6 – 4.6

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D3, el cual menciona composiciones farmacéuticas tales como suspensiones acuosas u oleosas, que contienen el principio activo: ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético (folio: 101 abstrac); las formulaciones citadas en D3 (suspensiones, folio 102, pg 2, parágrafo 28) pueden ser preparadas por métodos conocidos en el estado de la técnica (folio: 103, pg 3, parágrafo 37); además no se divulga que las suspensiones presenten problemas de estabilidad.

La diferencia entre la solicitud y D3 es que esta solicitud, muestra una formulación específica de suspensión con un pH entre 4.5 y 5.5.

El efecto técnico que logra la diferencia es obtener otras suspensiones que incluyen el principio activo de D3.

El problema técnico planteado en esta solicitud: que es obtener formulaciones líquidas estables (suspensiones) que contienen ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético, se había resuelto previamente mediante las suspensiones enseñadas por D3.

D1 divulgaba previamente, suspensiones estables en agua para administración oral (folio 72, pg 1 parágrafo 0002, que contienen un principio activo poco soluble (megestrol acetate) como el de la formulación reclamada [(ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético], que se proporcionan a pacientes con dificultad para la deglución de tabletas (folio: 72, pg 1, parágrafo 0003), que contienen los excipientes comúnmente conocidos que se muestran en la tabla comparativa de arriba y que se les puede ajustar el pH si es necesario (folio 99, pg 5, parágrafo 78).

Por lo anterior y teniendo en cuenta que D3 no muestra un problema de estabilidad en las suspensiones divulgadas y que en la descripción tampoco se detecta un problema de estabilidad, que muestre claramente el problema y la solución propuesta, ya que no se presentan los parámetros y datos obtenidos para demostrar una mejora en la estabilidad de las formulaciones reivindicadas, comparadas con las del estado de la técnica; se concluye que un experto podría guiarse por las enseñanzas de D3 y D1 para obtener la formulación reivindicada, considerándose una suspensión alternativa a las ya divulgadas.

Por lo cual las reivindicaciones 1-13, no tienen Nivel Inventivo.

La reivindicación 14 y sus dependientes 15-20: Se refieren al método de preparación de las suspensiones reclamadas en las reivindicaciones 1-13, en donde el principio activo nunca está en contacto directo con el amortiguador, sino al hacer la mezcla final.

D1, enseña métodos de manufactura en los pasos 1-10, en donde el principio activo nunca está en contacto directo con el amortiguador, sino al hacer la mezcla final, para obtener las suspensiones divulgadas (folio 98, pagina 4, párrafos 54-

107767

64), en donde se prepara una mezcla: humectante, principio activo y agua; y otra mezcla: saborizante, endulzante, buffer, preservante, agente de suspensión y agua; para luego mezclar las dos anteriores y completar a volumen con agua. Con este método de fabricación, se obtienen suspensiones que mostraron ser estables durante el almacenamiento (folio 98, pagina 4, párrafos 68).

De acuerdo con lo anterior, el método de preparación reclamado en la reivindicación 14 y sus dependientes 15-20, no se considera que tiene Nivel inventivo.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US20020061932	1-20	Nivel Inventivo
D1	US2002/0028794	1-20	Nivel Inventivo

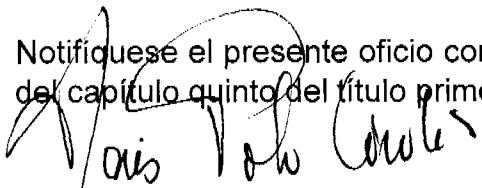
D3 US20020061932 (folios: 101-103) D1 US2002/0028794 (folios: 71-74 y 97-100)

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado (89 a 91), para efectuar el análisis de patentabilidad ya que no adiciona materia a la presente solicitud.

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.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

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

27 FEB. 2003

CONCEPTO TÉCNICO No.206

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No.202078

OR.