

263
2-1

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 95
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-205) 381 9660

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-129157-00014-0000

Fecha: 2010-05-20 16:41:39 Dep: 2520 DIR NUL VASCR
FOLIO 11 PATENTE Lva 378 PASLNACIONAL
Act 144 RLSPULS ARIQUL Folios 10

Referencia : Expediente No. 05129157
Asunto : Solicitud de patente para: **"GABOXADOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y OTROS TRASTORNOS AFECTIVOS"**.
Solicitante : M. LUNDBECK A/S
Fecha de solicitud : Diciembre 22 de 2003.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 467 notificado por fijación en lista del 15 de Enero de 2010. Mediante memorial radicado el 8 de Abril de 2010 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 467 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de la presente solicitud de patente se ve afectado por los documentos EP1254668 (D1) y WO0141766 (D2) y enuncia lo siguiente:

- "Se encuentra que la reivindicación 1, se diferencia de D1 en que se menciona como inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI), el escitalopram, o sus sales. Pero no se evidencia que haya un efecto técnico sorprendente, cuando se incluye el escitalopram o sus sales".
- "Se considera que sustituir el Irindalone (modulador de los receptores de 5HT2) de D2, por el Gaboxadol (modulador de los receptores de 5HT2) de D1, es evidente para el experto en la

materia, y así combinar la solución propuesta por D2 (lograr que los SRI, inicien mas rápidamente su efecto terapéutico mejorando la actividad de los (SRI) y un efecto sinérgico, incluyéndola en la composición divulgada por D1, para lograr de esta manera la composición (combinaciones) de la reivindicación 1".

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Inicialmente, se pone de presente a su Despacho lo que indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo indica:

"El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica".

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

La obligatoriedad de este Manual no reside en su fuerza normativa intrínseca sino en que el mismo es mencionado por el Tribunal de Justicia en reiterada jurisprudencia cuando interpreta estas normas de la Decisión 486 y por ende, cuando establece cómo debe adelantarse el estudio de nivel inventivo de una invención.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el carácter vinculante que tienen las interpretaciones prejudiciales del Tribunal para el Consejo de Estado y el hecho de que éste último revisa la legalidad de las decisiones adoptadas por su Despacho, consideramos que dicho Manual si resulta relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente invención.

Así entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

A este respecto, consideramos pertinente poner de presente la cita del tratadista GOMEZ SEGADE, mencionada por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en la sentencia proferida, dentro del Proceso No. 26-IP-99, el 23 de julio de 1999, en relación con el significado que la doctrina y la jurisprudencia le han dado a la característica de nivel inventivo.

"Tal y como lo establece GOMEZ SEGADE (obra citada) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituyen "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica."

Teniendo en cuenta el anterior planteamiento sobre lo que debe considerarse nivel inventivo, podemos concluir que una invención solamente cumplirá con este requisito cuando la misma haya resultado a través de estudio y experimentación (investigación) y constituya un adelanto tecnológico, materializado en un resultado inesperado (mejorado) y además no evidente para alguien del oficio normalmente versado en la materia.

Es así que el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, ha manifestado en reiterada jurisprudencia los elementos que debe tener en cuenta el examinador de patentes para establecer la existencia o no de NIVEL INVENTIVO en una invención:

"El nivel inventivo se configura con referencia a dos elementos que son:

- a) el estado de la técnica y ,

b) la persona experta en la técnica en cuestión.

El estado de la técnica es el conjunto de elementos técnicos que se han hecho públicos antes de la fecha de presentación de la patente",

"El experto en la técnica es una figura ficticia a la que se recurre con el propósito de obtener un parámetro objetivo que permita distinguir la actividad verdaderamente inventiva de la que no es. Se tratará de una persona normalmente versada en el ámbito tecnológico a que se refiere el pretendido invento. Su nivel de conocimientos es más elevado en comparación con el nivel de conocimientos del público en general, pero no excede lo que puede esperarse de una persona debidamente calificada. Se busca la figura de un técnico de conocimientos medios, pero no especializados". (Sentencia del 21 de julio de 2000, proferida en el proceso 39-IP-2000, Magistrado Ponente Rubén HERDOIZA MERA).

Asimismo, es importante resaltar que si bien el resultado y/o los medios reivindicados en la invención objeto de análisis ya eran conocidos (estado de la técnica), la invención no carecerá de nivel inventivo.

En efecto, se pone de presente que si al momento de efectuar el examen de nivel inventivo de una invención cualquiera, los medios usados para la producción de dicho resultado son conocidos, este solo hecho no permitirá al examinador concluir que la invención carece de nivel inventivo y que por ende no puede ser objeto de patente de invención.

Precisamente esto resulta plenamente concordante con la posición reciente de esa misma Corporación, quien en sentencia del 28 de enero de 2010 en el Expediente No. 2004-00401, siendo Consejero ponente el Dr. Marco Antonio Velilla Moreno, señaló:

"[...] si el inventor para la creación en cuestión, extrajo elementos de anterioridades como componentes para su invento, no afectaría negativamente su altura inventiva, en la medida en que ésta se considere en su combinación y no en cada uno de los elementos extraídos para su estructura, tal como acertadamente lo analiza el Tribunal Andino en la interpretación solicitada e este proceso" -se refiere a la sentencia de interpretación prejudicial del Proceso 190-IP-2006 -

Teniendo en cuenta lo anterior, procederemos a continuación a exponer los argumentos por los cuales la presente invención es inventiva frente a las anterioridades citadas.

Se reitera a se Despacho que el problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de proporcionar una composición para el tratamiento de la depresión y otros trastornos afectivos que tenga un comienzo del efecto terapéutico de los SRI, más rápido y aumentar este efecto. Este problema fue precisamente el que solucionó la presente invención, toda vez que la solicitud de la referencia reivindica una composición farmacéutica que comprende GABOXADOL y ESCITALOPRAM, combinación que soluciona positivamente algunos de los problemas asociados con los antidepresivos actualmente en el mercado, como por ejemplo con el ESCITALOPRAM cuando se usa solo; este hecho evidencia un salto cualitativo en relación con lo existente en el estado de la técnica.

En particular, una de las mejoras que se desean es que los estudios clínicos de trastornos depresivos indican que la falta de respuesta a los SSRI (Inhibidores Selectivos de la Reabsorción de Serotonina, por sus siglas en inglés) es significativa, hasta de un 30%. Otro factor que es a menudo pasado por alto en el tratamiento antidepresivo es el cumplimiento, lo cual tiene un profundo efecto en la motivación del paciente para continuar con la farmacoterapia. En algunas circunstancias, la falta de respuesta a los SSRI puede estar ligada al cumplimiento de la prescripción. Otra mejora deseada en un nuevo tratamiento antidepresivo es que tenga un inicio rápido de acción lo que significa que el paciente responderá al tratamiento en un periodo corto de tiempo. Otro problema a ser resuelto por la presente invención es proporcionar un tratamiento que, comparado con algunos compuestos antidepresivos, tiene un perfil más benéfico de efectos secundarios.

En la solicitud de que trata el presente caso se presenta el resultado de la administración de 2.5 mg/kg de gaboxadol a ratas sujetas a una prueba de estrés leve crónico. Se considera que la prueba de estrés leve crónico es una prueba pre-clínica del potencial de un antidepresivo muy predecible, cuando no la más predecible.

3.1 Documento D1:

Ahora bien, el documento D1 revela el uso de un inhibidor de reabsorción de serotonina en combinación con un agonista GABA-A alfa 2/3. Sin embargo, en este documento no se enseña o sugiere el uso particular de escitalopram en combinación con un agonista GABA-A alfa 2/3. En efecto, a diferencia de la presente solicitud en D1 no se presentan datos respecto a que esta combinación sea efectiva y mucho menos a que el GABOXADOL produce efectos por si solo.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que para la fecha de prioridad de la presente invención se conocía que el GABOXADOL era

un agonista del receptor GABA-A y más específicamente un agonista selectivo del receptor GABAA extrasináptico que mostraba selectividad funcional para receptores distintos a los receptores que contenían $\alpha 2/\alpha 3$, por lo que la inclusión de GABOXADOL en la serie de compuestos mencionados en el documento D1 sería considerada por el técnico en la materia como errónea.

En cuanto al empleo de SRI en la combinación, es importante resaltar que estos están representados por las fórmulas I y II en el documento D1 (ver párrafos 0018 y 0028) mas sin embargo en dichas estructuras no se encuentra incluida la estructura del escitalopram. Asimismo, D1 no revela que la combinación de un ISRS en combinación con un GABA-A alfa 2 / 3 agonista tendría ninguna utilidad o una propiedad particular beneficiosa.

De tal manera que, debido a que la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende GABOXADOL y ESCITALOPRAM como se especifica en las reivindicaciones modificadas y la misma resuelve los problemas anteriormente descritos, esta se debe tener como inventiva toda vez que resuelve una necesidad aún insatisfecha. Asimismo, es importante resaltar que no existe ningún indicio en el documento D1 respecto a que el GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM podría resolver los problemas anteriormente descritos.

3.2 Documento D2:

D2 se refiere a composiciones de irindalone (antagonista 5-HT₂) y un SRI para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, contrario a lo que afirma el Señor Examinador, el gaboxadol no es un modulador o antagonista 5HT₂ y adicionalmente su estructura no es similar a la del irindalone y por lo tanto, una persona versada en la materia no se vería motivada a sustituir el Irindalone de D2 por el Gaboxadol de D1.

Adicionalmente, es importante resaltar que con respecto a los posibles SRI que pueden ser empleados en la combinación, D2 divulga una lista de 12 compuestos que incluye el escitalopram. Sin embargo, los ejemplos revelados en dicho documento se basan en estudios in vivo realizados únicamente con la combinación de paroxetina y irindalone.

Asimismo, se pone nuevamente de presente a su Despacho que D2 una larga lista de indicaciones en donde se señala que GABOXADOL podría tener valor benéfico, uno de estos es para la depresión. El técnico en la materia al leer el documento D2 en la fecha de prioridad de la presente invención estaría al tanto que para la mayoría de las indicaciones mencionadas en el documento D2 en donde se señala que el GABOXADOL podría tener beneficios, que las pruebas clínicas han demostrado que el GABOXADOL de hecho no tiene ningún valor benéfico,

esto con respecto por ejemplo a la epilepsia (D3), disquinesia tardía (D4), enfermedad de Alzheimer (D5) y enfermedad de Huntington (D6).

Como prueba del hecho que GABOXADOL ha fallado en muchas de las enfermedades mencionadas en el documento D2, se presentan como prueba los siguientes documentos:

- > D3: Petersen et al., 1983, Acta Neurol Scand., 67 :114-117, "THIP: A single-blind controlled trial in patients with epilepsy" (Estudio controlado de ciego sencillo en pacientes con epilepsia).
- > D4: Korsgaard et al., 1982, Arch Gen Psychiatry, 39 :1017-1021, "The effect of tetrahydroisoxazolo-pyridinol (THIP) in Tardive Dyskinesia" (El efecto de tetrahydroisoxazolo-pyridinol (THIP) en Disquinesia Tardía).
- > D5: Mohr et al., 1986, Clinical Neuropharmacology, 9(3):25-63, "GABA-Agonist therapy for Alzheimer's disease". (Terapia de Agonista GABA para la enfermedad de Alzheimer).
- > D6: Foster et al., 1983, Neurology, 33 :637-639, "THIP treatment of Huntington's disease" (Tratamiento con THIP de la enfermedad de Huntington).

Así entonces, se considera que el técnico versado en la materia después de leer el documento D2 habría estado inclinado a tener en cuenta la proposición de que el GABOXADOL podría tener valor benéfico dado que la persona versada en el arte conocería que el GABOXADOL había fallado en muchas de las otras indicaciones del documento D2 señalando que el GABOXADOL podría tener efectos benéficos.

Sin embargo, aún si se deja esto de lado, no existe indicio alguno en el documento D2 que cuando el GABOXADOL se combina con el ESCITALOPRAM de acuerdo con la presente invención, como se especifica en las reivindicaciones modificadas, sería posible resolver el problema que soluciona la presente invención.

3.3 Efecto mejorado.

A continuación se presentan datos de otras pruebas de GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM en pruebas de estrés leve moderado. Las pruebas que constituyen los fundamentos para estos datos experimentales presentados fueron realizadas tal como se describe en la presente solicitud.

Los resultados de estas pruebas muestran un sorprendente efecto, el cual por consiguiente no es obvio, de GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM en la prueba de estrés leve crónico, los cuales son altamente indicativos de que el uso de GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM en el tratamiento de la depresión puede solucionar algunos de los problemas asociados con los actuales tratamientos para la depresión. En los resultados que se muestran a continuación, uno

270
273

de los antidepresivos más ampliamente recetados, ESCITALOPRAM, se toma tanto como prueba del modelo, así como parámetro de los resultados obtenidos en el modelo con GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM.

Los resultados demuestran (de acuerdo con la Tabla 1 a continuación) que cuando a las ratas estresadas se les da GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM, un alto porcentaje de ratas experimentarán una reversión de su fenotipo y se tornarán "normales" en comparación con las ratas estresadas a las que se les ha dado una dosis óptima de ESCITALOPRAM. Se puede concluir por consiguiente que el GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM en el modelo preclínico puede tratar a un porcentaje más grande de individuos afectados - produciendo más respuestas al tratamiento. Por consiguiente el GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM tiene el potencial de resolver el problema asociado con la falta de respuesta al tratamiento con los SSRI.

Tabla 1. Resultados de la prueba de estrés leve crónico con GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM y con ESCITALOPRAM solo:

	Dosis	Nivel de respuesta
Gaboxadol + escitalopram	5 + 5 mg/kg IP	69% (11/16)
Escitalopram	5 mg/kg IP	50% (8/16)

Los datos experimentales anteriores demuestran que la combinación de GABOXADOL con ESCITALOPRAM como lo comprueba el modelo preclínico de estrés leve crónico para el potencial de un antidepresivo puede tratar porcentajes más grandes (una tasa más alta de respuesta) que el ESCITALOPRAM solo y por lo tanto resuelve el problema de la falta de respuesta a los SSRI. Adicionalmente, lo anterior indica que puede haber un mejor cumplimiento del tratamiento con GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM en comparación con los SSRI actualmente usados.

Así entonces, debido a que la presente invención se refiere a unas composiciones específicas que soluciona positivamente algunos de los problemas asociados con los antidepresivos actualmente en el mercado, como por ejemplo con el ESCITALOPRAM cuando se usa solo, y constituye a una mejora en los resultados, la materia reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva, ya que tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes:

"Las composiciones suelen presentar nivel inventivo por la presencia de un efecto sinérgico. El efecto que presentan es superior al que se podría esperar se sumaran los efectos o actividades de sus componentes por separado"¹.

¹ Ibidem. Página 83.

27
28

En efecto, se considera que la individualización de los compuestos activos comprendidos en la combinación acá reivindicada, solamente resulta posible si se efectúa un análisis retrospectivo de la presente invención, esto es, partiendo de la solución dada al problema técnico que la misma pretendía resolver. Lo anterior, por cuanto se reitera que no existe enseñanza o sugerencia alguna en D1 y/o D2 que permita concluir lo contrario.

Sin embargo, como es bien sabido, el análisis ex post facto se encuentra proscrito por el método problema-solución, por cuanto en todos los casos llevaría infundadamente a la conclusión que las invenciones sometidas a estudio carecen de nivel inventivo.

De modo que, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades citadas no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención por cuanto no divulgan específicamente las combinaciones reveladas en la presente solicitud de patente, y además las combinaciones reivindicadas presentan un efecto antidepresivo mejorado (debidamente sustentado), estos documentos no son anterioridades válidas que puedan afectar su nivel inventivo.

3.4 Conclusión.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de la anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales de la misma y en dichos documentos no existe ninguna indicación que lleve a una persona versada en la materia a solucionar el problema específico planteado en la presente solicitud con la composición acá reivindicada, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente el método acá reivindicado. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente son D1 y D2.

En consecuencia, y siendo como se ha demostrado que la invención de mi representada es el resultado de un proceso de experimentación, de tal manera que no se habría derivado de manera obvia ni evidente del estado de la técnica por parte de una persona del oficio normalmente versada en la materia, y al presentar un salto cualitativo frente a lo existente en el estado del arte, se tiene que la misma cumple el requisito de NIVEL INVENTIVO.

3.5 Visto lo anterior, atentamente solicito a ese Despacho tener en cuenta los argumentos arriba mencionados y también los resultados de prueba que obran en el expediente de la referencia, de tal forma que al efectuar un examen de nivel inventivo riguroso y de conformidad con

las disposiciones del Manual para el Examen de Solicitudes de patente, se advierta la no-obviedad de la materia reivindicada en la presente solicitud. Lo anterior, por cuanto tal como se demostró anteriormente, *no puede concluirse que antes de la fecha de prioridad reivindicada en la solicitud, una persona versada en la materia habría propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención, a partir de los documentos D1 y D2.*

4. Puesto que con los argumentos presentados a favor de la patentabilidad (nivel inventivo) de la presente solicitud de patente se han atendido a cabalidad las objeciones realizadas por su Despacho en su Examen de fondo, respetuosamente solicito que el Despacho tenga por cumplidos tales requisitos y proceda con la concesión de la patente. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una aclaración adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

Señora Directora,

Luz Clemencia Suárez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. N° 35.456.344
T.P.A. No. 23.555

COLC-03003-841-037-6

SM MGM\MGM\ID-171352\WPCL3003
No. X-2010-171352\MGM



US 20030104048A1

D3 223
281(19) **United States**(12) **Patent Application Publication****Patel et al.**(10) **Pub. No.: US 2003/0104048 A1**(43) **Pub. Date:****Jun. 5, 2003**(54) **PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS FOR
HIGHLY HYDROPHILIC MATERIALS**(75) **Inventors:** Mahesh V. Patel, Salt Lake City, UT
(US); Feng-Jing Chen, Salt Lake City,
UT (US); Steven L. Krill, Danbury, CT
(US); Srinivasan Venkateshvaran, Salt
Lake City, UT (US)**Correspondence Address:**
THORPE NORTH WESTERN
8180 SOUTH 700 EAST, SUITE 200
P.O. BOX 1219
SANDY, UT 84070 (US)(73) **Assignee:** LIPOCINE, INC.(21) **Appl. No.:** 10/158,206(22) **Filed:** May 29, 2002**Related U.S. Application Data**(63) Continuation-in-part of application No. 09/898,553,
filed on Jul. 2, 2001, now Pat. No. 6,451,339, which
is a continuation of application No. 09/258,654, filed
on Feb. 26, 1999, now Pat. No. 6,294,192. Continu-
ation-in-part of application No. 09/877,541, filed onJun. 8, 2001, which is a continuation-in-part of appli-
cation No. 09/345,615, filed on Jun. 30, 1999, now
Pat. No. 6,267,985.**Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷** A61K 9/00; A61K 9/48
(52) **U.S. Cl.** 424/451; 424/400(57) **ABSTRACT**

Pharmaceutical dosage forms having a highly hydrophilic fill material and a shell encapsulating the fill material are disclosed and described. Generally, the shell has at least one plasticizing agent therein in order to provide the shell with an effective plasticity. In one aspect, the shell may have included therein an amount of plasticizing agent that is sufficient to provide the shell with an effective plasticity upon migration of a portion of the plasticizing agent into the fill material. In another aspect, the plasticizing agent may have a solubility in the fill material of less than about 10% w/w. In yet another aspect, a combination of a plasticizing agent, and a plasticizing agent having a solubility in the fill material of less than about 10% w/w, may be presented in a total amount sufficient to provide the shell with an effective plasticity upon migration of plasticizing agent into the fill material.

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS FOR HIGHLY HYDROPHILIC MATERIALS

PRIORITY DATA

[0001] This application is a continuation-in-part of U.S. patent application Ser. No. 09/898,553, filed on Jul. 2, 2001, which is a continuation of U.S. patent application Ser. No. 09/258,654, filed Feb. 26, 1999, now issued as U.S. Pat. No. 6,294,192. This application is also a continuation-in-part of U.S. patent application Ser. No. 09/877,541, filed on Jun. 8, 2001, which is a continuation of U.S. patent application Ser. No. 09/345,615, filed on Jun. 30, 1999, now issued as U.S. Pat. No. 6,267,985. Each of the above-recited patents and patent applications, as well as each of the additional references set forth in this patent application are incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to pharmaceutical dosage forms that include a highly hydrophilic fill material and shell that encapsulates the fill material. Accordingly, the present invention involves the fields of chemistry, pharmaceutical sciences, and medicine.

BACKGROUND

[0003] Oral capsules are a well-known dosage form for administering various agents into the body through the gastrointestinal tract. Generally speaking, such capsules have two basic components, namely, a fill material that includes a pharmaceutically active agent, and a shell that encapsulates the fill material. Upon administration, the fill material is released and absorbed by the body as the shell degrades under various digestive forces.

[0004] Many specific constituents have been used to form the shell of various capsule formulations. One basic component is a matrix, or film forming material, such as gelatin, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), gums, or other polymeric materials. Other additives are often included in the shell to control the physical characteristics thereof. One such additive is a plasticizing agent that is used to control the softness or pliability of the shell. Regardless of whether the shell is prepared to be a hard or soft shell, certain amounts of plasticizing agents are important in order to keep the shell from becoming overly brittle.

[0005] Since its first inception, the concept of a capsule dosage form has evolved to include a variety of specific formulations which attain certain desired physical and performance properties. For example, in addition to a solid fill material, liquid or semi-solid fills have been employed in order to enable a more rapid release and an increased absorption of the pharmaceutically active agent. Further, both hard and soft shells have been used in order to vary the release timing of the pharmaceutically active agent. In short, by the variation of the shell and fill material constituents, improved capsule dosage forms have been produced.

[0006] One common constituent of the fill material is a carrier, or vehicle in which the pharmaceutically active agent to be delivered is dissolved or dispersed. Traditionally, fat soluble vitamins, such as vitamin E and digestible oils, such as triglycerides and fatty acids have been employed as the major constituent either as the active ingredient itself or

as the carrier or vehicle for dissolving or dispersing the active ingredient. In general, these non-hygroscopic and non-glycerol solubilizing materials enjoy good compatibility with traditional gelatin capsule shells that utilize glycerol as the plasticizer. However, the performance of these dosage forms frequently suffer from inconsistent and poor absorption of the active ingredients due to the lack of water dispersibility of such fill materials in vivo.

[0007] As a result, many types of carriers with improved water dispersibility have been sought and used. One class of vehicle that has been used in the fill is liquid polyethylene glycols (PEG) with a molecular weight of 100-600. However, since PEG is not a surfactant, it provides insufficient solubilization for a wide range of active ingredients once administered to the GI tract. Further, these materials suffer from the disadvantage of making the capsules brittle upon storage because their hygroscopic nature tend to draw water and other constituents, such as plasticizers out of the shell over time, as reported in U.S. Pat. Nos. 4,744,988 and 4,780,316.

[0008] Excessive brittleness interferes with the functionality of capsule dosage forms in a number of ways. First, an excessively brittle capsule may actually crack or burst prior to administration, thus allowing the fill material to leak therefrom. Further, a capsule that is too brittle may take too long to dissolve in gastric juices, and therefore the encapsulated active ingredient may not be released and absorbed as it intended to be. These and other issues caused by capsule embrittlement most often render the dosage form useless and a embrittlement inhibiting composition is required to impart physical stability and durability to the capsule.

[0009] Another problem that has been recognized with many fill materials, such as 1,2-propylene glycols, is their propensity to migrate into the shell, and thus overly soften it. One example of this phenomenon is contained in U.S. Pat. No. 5,985,321. Overly softened shells experience a several performance disadvantages, and further, the loss of propylene glycol from the fill material may upset an established balance of constituents that is required for sufficient drug loading capacity of the formulation and proper delivery and absorption of the active ingredient in the gastrointestinal tract. Therefore, propylene glycol was added to the shell as well to counteract the migration of it from the fill.

[0010] As a result, capsule dosage forms that include a fill material containing constituents capable of holding and delivering a wide variety of drugs, such as hygroscopic and hydrophilic carriers, that limit the movement of constituents from the shell into the fill material, and from the fill material into the shell, thus maintaining desired shell integrity and performance, continue to be sought through ongoing research and development efforts.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] Accordingly, the present invention encompasses pharmaceutical dosage forms having a highly hydrophilic fill material that is encapsulated by a shell which maintains an effective plasticity despite the hydrophilicity of the fill material.

[0012] In one aspect, the dosage form may include a fill material may having a carrier of at least about 40% w/w of a hydrophilic surfactant, and at least one pharmaceutically

active agent, and a shell encapsulating the fill material which contains at least one plasticizing agent in an amount sufficient to maintain an effective shell plasticity upon migration of a portion of the plasticizing agent into the fill material.

[0013] In another aspect, the dosage form may include a fill material having a carrier of at least about 40% w/w of a hydrophilic surfactant, and at least one pharmaceutically active agent, and a shell encapsulating the fill material which contains an effective amount of a plasticizing agent having a solubility of less than 10% w/w in the fill material.

[0014] In yet another aspect of the invention, the dosage form may include a fill material having a carrier of at least about 40% w/w of a hydrophilic surfactant, and at least one pharmaceutically active agent, and a shell encapsulating the fill material, said shell containing a first plasticizing agent and a second plasticizing agent, said second plasticizing agent having a solubility in the fill material of less than about 10% w/w agent, wherein the first and second plasticizing agents are present in amounts sufficient to maintain an effective shell plasticity upon migration of a portion of either plasticizing agent into the fill material.

[0015] It is also an aspect of the present invention that the plasticizing agent(s) is present in an amount that the disintegration of the dosage form and/or the release of the fill material is not significantly altered (becomes slower or incomplete) after storage.

[0016] It is another aspect of the present invention that the plasticizing agent(s) is present in an amount that the disintegration of the dosage form and/or the release of the fill material is not significantly altered (becomes slower or incomplete) after storage, even if there is any chemical degradation or denaturation occurring in the shell, such as crosslinking of gelatin capsules by aldehyde substances.

[0017] There has thus been outlined, rather broadly, various features of the present invention so that the detailed description thereof that follows may be better understood, and so that the present contribution to the art may be better appreciated. Other features of the present invention will become clearer from the following detailed description of the invention, taken with the accompanying claims, or may be learned by the practice of the invention.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0018] FIG. 1 is a graphical representation of release rate testing results achieved by oral dosage forms containing a highly hydrophilic fill material as used in the present invention, and traditional shell compositions used for moderately to low hydrophilic materials, such as PEG, following storage under varying conditions for a period of 4 weeks, as compared to freshly made conventional oral dosage forms.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0019] Before the present pharmaceutical dosage forms are disclosed and described, it is to be understood that the present invention is not limited to the particular process steps and materials disclosed herein, but is extended to equivalents thereof as would be recognized by those ordinarily skilled in the relevant arts. It should also be understood that terminology employed herein is used for the purpose of describing particular embodiments only and is not intended to be limiting.

[0020] Definitions

[0021] In describing and claiming the present invention, the following terminology will be used.

[0022] The singular forms "a," "an," and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to a fill material containing "a hydrophilic carrier" includes one or more hydrophilic carriers, reference to "an additive" includes reference to one or more of such additives, and reference to "the plasticizing agent" includes reference to one or more of such agents.

[0023] The terms "composition" and "formulation" may be used interchangeably herein.

[0024] As used herein, "matrix forming material" and "film forming material" may be used interchangeably, and refer to materials that are known to those of ordinary skill in the art as suitable for use in forming a shell of a typical capsule dosage form. Examples of such materials include without limitation, various gelatins, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), starches, polymers, and gum acacia.

[0025] As used herein "shell" refers to a barrier that encapsulates, surrounds, or encompasses at least a portion of a material or an object. In the pharmaceutical arts, capsule dosage forms are well known to include a shell as an essential component that surrounds a fill material. A variety of specific materials and methods for the formation of such shells, are well known to those of ordinary skill in the art.

[0026] As used herein, an "effective amount," and "sufficient amount" may be used interchangeably, and refer to an amount of a substance that is sufficient to achieve an intended purpose or objective. For example, a sufficient, or effective amount of a suspending agent would be the minimum amount of agent required to effectively suspend one substance, such as a pharmaceutically active agent, in a carrier. The determination of an effective amount is well within the ordinary skill in the art of pharmaceutical, nutraceutical, herbaceutical, cosmetic, and medical sciences. See, for example, Meiner and Tonascia, "Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis," *Monographs in Epidemiology and Biostatistics*, Vol. 8 (1986).

[0027] As used herein, "pharmaceutically active agent," "bioactive agent," "therapeutic agent," "active agent," and "drug" may be used interchangeably herein, and refer to a substance, such as a chemical compound or complex, that has a measurable beneficial physiological effect on the body, such as a therapeutic effect in treatment of a disease or disorder, when administered in an effective amount. Further, when these terms are used, or when a particular active agent is specifically identified by name or category, it is to be understood that such recitation is intended to include the active agent per se, as well as pharmaceutically acceptable, pharmacologically active derivatives thereof, or compounds significantly related thereto, including without limitation, salts, esters, amides, prodrugs, active metabolites, isomers, fragments, analogs, etc.

[0028] Concentrations, amounts, solubilities, particle size, wavelength, and other numerical data may be expressed or presented herein in a range format. It is to be understood that such a range format is used merely for convenience and brevity and thus should be interpreted flexibly to include not only the numerical values explicitly recited as the limits of

the range, but also to include all the individual numerical values or sub-ranges encompassed within that range as if each numerical value and sub-range is explicitly recited.

[0029] As an illustration, a concentration range of "about 4% w/w to about 60% w/w" should be interpreted to include not only the explicitly recited concentration of about 4% w/w to about 60% w/w, but also include individual concentrations and the sub-ranges within the indicated range. Thus, included in this numerical range are individual concentrations such as 4% w/w, 10% w/w, 23% w/w, and 46% w/w, and sub-ranges such as from 10% w/w to 50% w/w, from 20% w/w to 40% w/w, from 25% w/w to 35% w/w, from 15% w/w to 20% w/w, etc.

[0030] This same principle applies to ranges reciting only one numerical value. Furthermore, such an interpretation should apply regardless of the breadth of the range or the characteristics being described.

[0031] Invention

[0032] Applicants have discovered pharmaceutical dosage forms having a shell that retains an effective plasticity while encapsulating a highly hydrophilic fill material. Such dosage forms present a number of advantages including increased freedom in formulating, processing and manufacturing specific dosage forms, increased absorption and/or efficacy of the active ingredient, more consistent performance of the dosage form with respect to disintegration of the dosage and dissolution/solubilization of the active ingredient and improved storage stability.

A. Shell Formulations

[0033] The shell of the present invention may be either a hard or soft capsule shell, and includes a number of fundamental constituents as will be recognized by those of ordinary skill in the art, namely a matrix forming material, and at least one plasticizing agent. A wide variety of matrix forming materials are suitable for use in the dosage forms of the present invention, and the selection of specific materials may be based, at least in part, on factors such as the specific results to be achieved. Examples of specific materials include without limitation, gelatins, including type A gelatins, such as the gelatin derived from acid-treated pigskins, and type B gelatins, such as those derived from alkali-treated bovine bones and hides, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), starches, and gum acacia. Other specific matrix forming materials that may be particularly desired in view of a given overall dosage form can be determined by those of ordinary skill in the art.

[0034] The specific amount of matrix forming material used in the shell formulation may be determined in part by a variety of factors, including the type of shell to be formed (i.e. hard or soft), and by the amount and type of other constituents or additives that are to be included in the shell. However, in one aspect, the amount of matrix forming material may be from about 20% w/w to about 70% w/w of the shell. In another aspect, the amount may be from about 30% w/w to about 50% w/w of the shell.

[0035] Many plasticizing agents are known, and may also be used in the shell of the present dosage form. One basis for selecting a particular plasticizing agent may be the solubility of that agent in a specific hydrophilic fill material to be used. In one aspect, the plasticizing agent may have a solubility of

less than about 10% w/w in the fill material. In another aspect, the solubility of the plasticizing agent in the fill material may be less than about 5% w/w. In yet another aspect, the solubility may be less than about 1% w/w. In a further aspect, the solubility of the plasticizing agent may be less than about 0.5% w/w. Lowered solubility in the specific hydrophilic fill material substantially impedes the migration of the plasticizing agent out of the shell and into the fill material. Examples of specific plasticizing agents displaying such limited solubilities in many hydrophilic surfactant materials include without limitation: sorbitol, sorbitanes, xylitol, maltitol, maltitol syrup, partially dehydrated hydrogenated glucose syrups, hydrogenated starch hydrolysate, polyhydric alcohols having an equilibrium relative humidity of greater than or equal to 80%, carrageenan, polyglycerol, non-crystallizing solutions of sorbitol, glucose, fructose, glucose syrups, and mixtures and equivalents thereof.

[0036] Whether the plasticizing agent selected and used is one that has a low solubility in the fill material or not, in accordance with one aspect of the invention, the plasticizing agent may be presented in an amount that is sufficient to maintain an effective shell plasticity upon migration of a portion of the plasticizing agent from the shell and into the fill and/or may be present in a sufficient amount to maintain a desirable dissolution/disintegration profile with respect to the rate and the extent release and/or dispersing of the encapsulated active agent in a specific dissolution medium or upon administration inside the GI tract. The exact amount of plasticizing agent required to compensate for the plasticizing agent anticipated to be lost may depend on a variety of factors, such as the specific fill material and solubility of the plasticizing agent therein. However, those of ordinary skill in the art will be able to readily determine approximate amounts required to maintain effective shell plasticity based on the known characteristics presented by a given dosage form, and will further be able to identify specific amounts through routine experimentation with the dosage form. In one aspect of the invention, such an amount of plasticizing agent may be from about 4% w/w to about 60% w/w of the shell. In another aspect, the amount may be from about 10% w/w to about 35% w/w.

[0037] An additional option for maintaining effective shell plasticity and/or a desirable dissolution/disintegration profile of the encapsulated active agent in view of the highly hydrophilic fill material is to include a combination of plasticizing agents in the shell in a total amount sufficient to maintain effective shell plasticity upon migration of a portion of either or both agents into the fill material. In one aspect of the invention, such a combination may include a first plasticizing agent, and a second plasticizing agent having a limited solubility in the fill material as recited above. The total amounts and ratios of each ingredient required to maintain an effective plasticity may be determined by one of ordinary skill in the art in the manners already indicated. While a variety of ratios and amounts are contemplated, in one aspect, the total amount of combined plasticizing agent may be within the ranges already established for plasticizing agents herein.

[0038] In addition to the components of a matrix forming material and the at least one plasticizing agent, the shells used in the dosage forms of the present invention may include additional additives as required, in order to achieve a specifically desired formulation or result. Examples of

276
284

linoleate, linolenate, stearate, lauryl sulfate, teraceyl sulfate, docosate, lauroyl carnitines, palmitoyl carnitines, myristoyl carnitines, and salts and mixtures thereof.

[0115] Particularly preferred ionic surfactants are lecithin, lysolecithin, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylglycerol, lysophosphatidylcholine, PEG-phosphatidylethanolamine, lactic esters of fatty acids, stearyl-2-lactylate, stearyl lactylate, succinylated monoglycerides, mono/diacetylated tartaric acid esters of mono/diglycerides, citric acid esters of mono/diglycerides, cholate, taurocholate glycocholate, deoxycholate, taurodeoxycholate, glycodeoxycholate, cholylsarcosine, caproate, caprylate, caprate, laurate, oleate, lauryl sulfate, docosate, and salts and mixtures thereof, with the most preferred ionic surfactants being lecithin, lactic esters of fatty acids, stearyl-2-lactylate, stearyl lactylate, succinylated monoglycerides, mono/diacetylated tartaric acid esters of mono/diglycerides, citric acid esters of mono/diglycerides, taurocholate, caprylate, caprate, oleate, lauryl sulfate, docosate, and salts and mixtures thereof.

[0116] The carrier of the present compositions may include a combination of at least two surfactants, at least one of which is hydrophilic. In one embodiment, the present invention includes at two surfactants that are hydrophilic, and preferred hydrophilic surfactants are listed above. In another embodiment, the carrier includes at least one hydrophilic surfactant and at least one lipophilic surfactant. In this embodiment, preferred lipophilic surfactants are alcohols; polyoxyethylene alkylethers; fatty acids; glycerol fatty acid esters; acetylated glycerol fatty acid esters; lower alcohol fatty acids esters; polyethylene glycol fatty acids esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polypropylene glycol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; lactic acid derivatives of mono/diglycerides; propylene glycol diglycerides; sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; transesterified vegetable oils; sterols; sterol derivatives; sugar esters; sugar ethers; sucroglycerides; polyoxyethylene vegetable oils; and polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils.

[0117] As with the hydrophilic surfactants, lipophilic surfactants can be reaction mixtures of polyols and fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols.

[0118] Preferably, the lipophilic surfactant is selected from the group consisting of fatty acids; lower alcohol fatty acid esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polypropylene glycol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; glycerol fatty acid esters; acetylated glycerol fatty acid esters; lactic acid derivatives of mono/diglycerides; sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; and reaction mixtures of polyols and fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols.

[0119] More preferred are lower alcohol fatty acids esters; polypropylene glycol fatty acid esters; propylene glycol fatty acid esters; glycerol fatty acid esters; acetylated glycerol fatty acid esters; lactic acid derivatives of mono/diglycerides; sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene vegetable oils; and mixtures thereof, with glycerol fatty acid

esters and acetylated glycerol fatty acid esters being most preferred. Among the glycerol fatty acid esters, the esters are preferably mono- or diglycerides, or mixtures of mono- and diglycerides, where the fatty acid moiety is a C<6> to C<22> fatty acid. Also preferred are lipophilic surfactants which are the reaction mixture of polyols and fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols. Preferred polyols are polyethylene glycol, sorbitol, propylene glycol, and pentaerythritol.

[0120] Specifically preferred lipophilic surfactants include myristic acid; oleic acid; lauric acid; stearic acid; palmitic acid; PEG 1-4 stearate; PEG 2-4 oleate; PEG-4 dilaurate; PEG-4 dioleate; PEG-4 distearate; PEG-6 dioleate; PEG-6 distearate; PEG-8 dioleate; PEG 3-16 castor oil; PEG 5-10 hydrogenated castor oil; PEG 6-20 corn oil; PEG 6-20 almond oil; PEG-6 olive oil; PEG-6 peanut oil; PEG-6 palm kernel oil; PEG-6 hydrogenated palm kernel oil; PEG-4 capric/caprylic triglyceride, mono, di, tri, tetra esters of vegetable oil and sorbitol; pentaerythritol di, tetra stearate, isostearate, oleate, caprylate, or caprate, polyglyceryl 2-4 oleate, stearate, or isostearate; polyglyceryl 4-10 penta-oleate; polyglyceryl-3 dioleate; polyglyceryl-6 dioleate; polyglyceryl-10 trioleate; polyglyceryl-3 distearate; propylene glycol mono- or diesters of a C<6> to C<20> fatty acid; monoglycerides of C<6> to C<20> fatty acids; acetylated monoglycerides of C<6> to C<20> fatty acids; diglycerides of C<6> to C<20> fatty acids; lactic acid derivatives of monoglycerides; lactic acid derivatives of diglycerides; cholesterol; phytosterol; PEG 5-20 soya sterol; PEG-6 sorbitan tetra, hexastearate; PEG-6 sorbitan tetraoleate; sorbitan monolaurate; sorbitan monopalmitate; sorbitan mono, tri-oleate; sorbitan mono, tristearate; sorbitan monoisostearate; sorbitan sesquileate; sorbitan sesquistearate; PEG 2-5 oleyl ether, POE 2-4 lauryl ether; PEG-2 cetyl ether; PEG-2 stearyl ether; sucrose distearate; sucrose dipalmitate; ethyl oleate; isopropyl myristate; isopropyl palmitate; ethyl linoleate; isopropyl linoleate; and poloxamers.

[0121] Among the specifically preferred lipophilic surfactants, most preferred are oleic acid; lauric acid; glyceryl monocaprate; glyceryl monocaprylate; glyceryl monolaurate; glyceryl monooleate; glyceryl dicaprate; glyceryl dicaprylate; glyceryl dilaurate; glyceryl dioleate; acetylated monoglycerides; propylene glycol oleate; propylene glycol laurate; polyglyceryl-3 oleate; polyglyceryl-6 dioleate; PEG-6 corn oil; PEG-20 corn oil; PEG-20 almond oil; sorbitan monooleate; sorbitan monolaurate; POE-4 lauryl ether; POE-3 oleyl ether; ethyl oleate; and poloxamers.

[0122] 3. Therapeutic Agents

[0123] As a general matter, the carrier used in the fill material of the present invention will have at least one therapeutic, or pharmaceutically active agent dissolved, dispersed, or otherwise incorporated therein. Any particular active agent may be administered in the form of a salt, ester, amide, prodrug, active metabolite, isomer, analog, fragment, or the like, provided that the salt, ester, amide, prodrug, active metabolite, isomer, analog or fragment, is pharmaceutically acceptable and pharmacologically active in the present context. Salts, esters, amides, prodrugs, metabolites, analogs, fragments, and other derivatives of the active agents may be prepared using standard procedures known to those skilled in the art of synthetic organic chemistry and described, for example, by J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Edition (New York: Wiley-Interscience, 1992).

[0124] For example, acid addition salts are prepared from a drug in the form of a free base using conventional methodology involving reaction of the free base with an acid. Suitable acids for preparing acid addition salts include both organic acids, e.g., acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, malic acid, malonic acid, succinic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid, and the like, as well as inorganic acids, e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like. An acid addition salt may be reconverted to the free base by treatment with a suitable base. Conversely, preparation of basic salts of acid moieties that may be present on an active agent may be carried out in a similar manner using a pharmaceutically acceptable base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, calcium hydroxide, trimethylamine, or the like. Preparation of esters involves transformation of a carboxylic acid group via a conventional esterification reaction involving nucleophilic attack of an RO⁻ moiety at the carbonyl carbon. Esterification may also be carried out by reaction of a hydroxyl group with an esterification reagent such as an acid chloride. Esters can be reconverted to the free acids, if desired, by using conventional hydrogenolysis or hydrolysis procedures. Attitudes may be prepared from esters, using suitable amine reactants, or they may be prepared from an anhydride or an acid chloride by reaction with ammonia or a lower alkyl amine. Prodrugs and active metabolites may also be prepared using techniques known to those skilled in the art or described in the pertinent literature. Prodrugs are typically prepared by covalent attachment of a moiety that results in a compound that is therapeutically inactive until modified by an individual's metabolic system.

[0125] Other derivatives and analogs of the active agents may be prepared using standard techniques known to those skilled in the art of synthetic organic chemistry, or may be deduced by reference to the pertinent literature. In addition, chiral active agents may be in isomerically pure form, or they may be administered as a racemic mixture of isomers.

[0126] The pharmaceutically active agent is dissolved or dispersed (i.e. suspended) in the fill material. No particular limitation is placed on the specific pharmaceutically active agent that can be included. Rather, the carrier materials recited herein are capable of solubilizing or suspending, and delivering a wide variety of therapeutic agents. The therapeutic agents can be hydrophilic, amphiphilic, or lipophilic. Optionally, the therapeutic agent can be present in a first, solubilized amount, and a second, non-solubilized (suspended) amount. Such therapeutic agents can be any agents having therapeutic or other value when administered to an animal, particularly to a mammal, such as drugs, nutrients, and cosmetics (cosmeceuticals). It should be understood that while the invention is described with particular reference to its value in the form of aqueous dispersions, the invention is not so limited. Thus, drugs, diagnostics, nutrients or cosmetics which derive their therapeutic or other value from, for example, topical or transdermal administration, are still considered to be suitable for use in the present invention.

[0127] A wide variety of active agents may be administered using the dosage forms of the present invention. No limitation is perceived thereon, except to the extent that a particular active agent prevents or hinders the functioning of

the present dosage forms to the extent that they become unsuitable for use. However, as the dosage forms of the present invention allow a significant latitude for adjustment, it is expected that attunement of one or more specific parameters will be sufficient to accommodate virtually any active agent desired to be delivered. Examples of active agent contemplated for administration with the dosage forms of the present invention include without limitation various classes of active agents such as, analgesic agents, anesthetic agents, anti-anginal agents, antiarthritic agents, anti-arrhythmic agents, antiasthmatic agents, antibacterial agents, anti-BPH agents, anticancer agents, anticholinergic agents, anticoagulants, anticonvulsants, antidepressants, antidiabetic agents, antidiarrheals, anti-epileptic agents, antifungal agents, antigout agents, anthelmintic agents, antihistamines, antihypertensive agents, antiinflammatory agents, antimalarial agents, antimigraine agents, antimuscarinic agents, anti-nauseants, antineoplastic agents, anti-obesity agents, antioestrogen agents, antiparkinsonism agents, antiprotozoal agents, antipruritics, antipsychotic agents, antipyretics, antispasmodics, antithyroid agents, antitubercular agents, antitumor agents, anti-urinary incontinence agents, antiviral agents, anxiolytics, appetite suppressants, attention deficit disorder (ADD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) drugs, calcium channel blockers, cardiac inotropic agents, beta-blockers, central nervous system stimulants, cognition enhancers, corticosteroids, COX-2 inhibitors, decongestants, diuretics, gastrointestinal agents, genetic materials, histamine receptor antagonists, hormonal agents, hypnotics, hypoglycemic agents, immunosuppressants, keratolytics, leukotriene inhibitors, lipid-regulating agents, macrolides, miotic inhibitors, muscle relaxants, narcotic antagonists, neuroleptic agents, nicotine, nutritional oils, parasympatholytic agents, sedatives, sex hormones, sympathomimetic agents, tranquilizers, vasodilators, vitamins, and combinations thereof. Active agents that may be administered according to the invention also include nutrients, cosmeceuticals, diagnostic agents, and nutritional agents. Some agents, as will be appreciated by those of ordinary skill in the art, and as may be deduced from the discussion below, are encompassed by two or more of the aforementioned groups or other uses that may be found appropriate.

[0128] Among the various active agent categories, preferred classes of active agents for administration using the present method and formulations are lipid regulating agents, sex hormones, anti-hypertensive agents, anti-diabetic agents, anti-viral agents (including protease inhibitors), gastrointestinal agents, agents for treating neurodegenerative diseases (including anti-parkinson's and anti-Alzheimer's), anxiolytics, sedatives, hypnotics, agents for treating headaches (including anti-migraine agents), neuroleptic drugs (including anti-depressants, anti-manics, anti-psychotics) and combinations of any of the foregoing.

[0129] Lipid-regulating agents that are generally classified as hydrophobic include HMG CoA reductase inhibitors such as atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, cerivastatin, rosuvastatin, and pitavastatin, as well as other lipid-lowering ("antihyperlipidemic") agents such as bezafibrate, bezafibrate, binifibrate, ciprofibrate, ciprofibrate, ciprofibrate, ciprofibrate acid, ezetimibe, etofibrate, fenofibrate, fenofibric acid, gemfibrozil, lifibrol, nicotinate, pirifibrate,

[0137] Agents for treating headaches, including anti-migraine agents, such as almotriptan, butorphanol, dihydroergotamine, dihydroergotamine mesylate, eletriptan, ergotamine, frovatriptan, methysergide, naratriptan, pizotyline, rizatriptan, sumatriptan, tonabersat, and zolmitriptan;

[0138] Agents to treat neurodegenerative diseases, including active agents for treating Alzheimer's disease such as akatinol, donepezil, donepezil hydrochloride, donepezilol, galantamine, ipidracine, neotrofin, rasagiline, physostigmine, physostigmine salicylate, propentofylline, quetiapine, rivastigmine, tacrine, tacrine hydrochloride, thalidomide, and xaliproden; active agents for treating Huntington's Disease, such as fluoxetine and carbamazepine; anti-parkinsonism drugs useful herein include amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, levodopa (particularly a levodopa/carbidopa combination), lysuride, pergolide, pramipexole, rasagiline, riluzole, ropinirole, selegiline, sumanirole, tolcapone, trihexyphenidyl, and trihexyphenidyl hydrochloride; and active agents for treating ALS such as the anti-spastic agents baclofen, diazepam, riluzole, and tizanidine; and active agents for multiple sclerosis such as glatiramer.

[0139] Anxiolytics, sedatives, and hypnotics, such as alprazolam, amyllobarbitone, barbitone, benzazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbitone, carbromal, chlorthalidoxepoxide, chlormethiazole, chlorpromazine, chlorprothixene, clonazepam, clobazam, clonazepam, clozapine, dexmethyphenidate (d-threo-methylphenidate) diazepam, droperidol, ethinamate, flumazenil, flunitrazepam, tripropylamine, flupenthixol decanoate, fluphenazine, flurazepam, gabapentin, gaboxadol, γ -hydroxybutyrate, haloperidol, lamotrigine, lorazepam, lorazepam, lorazepam, medazepam, meprobamate, mesoridazine, methaqualone, methylphenidate, midazolam, modafinil, molindone, nitrazepam, olanzapine, oxazepam, pentobarbitone, perphenazine pimozide, pregabalin, prochlorperazine, pseudoephedrine, quetiapine, risperidone, rohypnol, serindole, siramesine, sulpiride, sunepiron, temazepam, thioridazine, triazolam, zaleplon, zolpidem, and zopiclone;

[0140] Other therapeutic agents that can be delivered using the present methods and formulations include the following representative compounds:

[0141] Anti-inflammatory agents and non-opioid analgesics, such as aloxiprin, amiprilose, auranofin, azapropazone, azathioprine, benorylate, boswellic acid, butorphanol, capsaicin, celecoxib, diclofenac, diflunisal, esonareimol, etodolac, fenbufen, fenoprofen calcium, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, leflunomide, meclofenamic acid, mefenamic acid, nabumetone, naproxen, novantrone, oxaprozin, oxyphenbutazone, paracetamol, phenylbutazone, piclamilast, piroxicam, rofecoxib, ropiacaine, sulindac, tetrahydrocannabinol, tramadol, tromethamine, valdecoxib, and ziconotide, as well as the urinary analgesics phenazopyridine and tolterodine;

[0142] Anti-angina agents, such as mibefradil, nifedipine, nifedipine, carvedilol, cromafiban, lamifiban, fasudil, ranolazine, tedisamil, nisoldipine, and tizanidine;

[0143] Anthelmintics, such as albendazole, bephenium hydroxynaphthoate, cambendazole, dichlorophen, ivermectin, mebendazole, oxfamiquine, oxfendazole, oxfenol embonate, praziquantel, pyrantel embonate and thiabendazole;

[0144] Anti-arrhythmic agents, such as amiodarone, disopyramide, flecainide acetate and quinidine sulfate;

[0145] Anti-asthma agents, such as fudosteine, zilcuton, zafirlukast, terbutaline sulfate, montelukast, pranlukast, levalbuterol, ramatroban, suplatast, and albuterol;

[0146] Anti-bacterial agents, such as alatrofloxacin, azithromycin, baclofen, benethamine penicillin, cinoxacin, ciprofloxacin, cefosolis, cefibuten, clarithromycin, clofazimine, cloxacillin, dalbapristine, demeclocycline, dirithromycin, doxycycline, econofloxacin, erythromycin, ethionamide, furazolidone, grepafloxacin, imipenem, levofloxacin, linezolid, lorefloxacin, moxifloxacin, palidixic acid, nitrofurantoin, norfloxacin, ofloxacin, quinupristin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, ritipenem, sparfloxacin, spiramycin, sulphabenzamide, sulphadoxine, sulphamerazine, sulphacetamide, sulphadiazine, sulphafurazole, sulphamethoxazole, sulphapyridine, tazobactam, tetracycline, tosufloxacin, trimethoprim, trovafloxacin, and vancomycin;

[0147] Anti-cancer agents and immunosuppressants, such as alitretinoin, aminoglutethimide, amsacrine, anastrozole, azathioprine, bexarotene, bicalutamide, bircicard, bisantrene, busulfan, camptothecin, candoxaril, capecitabine, cisplatin, cytarabine, chlorambucil, cyclosporin, dacarbazine, decitabine, ellipticine, estramustine, etoposide, exanorelin, exanestane, fludarabine, gemcitabine, imatinib, irinotecan, lasofoxifene, letrozole, lomustine, melphalan, mercaptopurine, methotrexate, mitomycin, mitotane, miloxantrone, mofetil, mycophenolate, nebulolol, nilutamide, oxaliplatin, paclitaxel, palonosetron, procabazine, ramipril, rubitecan, sirolimus, tacrolimus, tamoxifen, teniposide, testosterone, thalidomide, tirapazamine, toptecan, toremifene citrate, vitamin A, vitamin A derivatives, venorelbine, and zacopride;

[0148] Anti-coagulants and other agents for preventing and treating stroke, such as agatroban, cilostazol, citicolin, clopidogrel, cromafiban, dexamethasone, dicumarol, dipyridamole, nicoumalone, oprelvekin, ozagrel, perindopril erbumine, phenindione, ramipril, repinotan, ticlopidine, tirofiban, and heparin, including heparin salts formed with organic or inorganic bases, and low molecular weight heparin, i.e., heparin fragments generally having a weight average molecular weight in the range of about 1000 to about 10,000 D and exemplified by enoxaparin, dalteparin, danaparoid, gammaguardin, nadroparin, ardeparin, tinzaparin, certoparin, and reviparin;

[0149] Anti-diabetics, such as acetohexamide, chlorpropamide, farglitazone, glibenclamide, gliclazide, glipizide, glimepiride, miglitol, nateglinide, pimagidine, pioglitazone, repaglinide, rosiglitazone, tolazamide, tolbutamide, troglitazone, and voglibase;

itraconazole, ivermectin, ketoconazole, ketorolac, lamotrigine, lansoprazole, leflunomide, lisinopril, loperamide, lorazepam, lovastatin, L-thyroxine, lutein, lycopen, medroxyprogesterone, mifepristone, mefloquine, megestrol acetate, methadone, methoxsalen, metronidazole, miconazole, midazolam, miglitol, minoxidil, mitoxantrone, montelukast, nabumetone, naltuphine, naratriptan, nelfinavir, nifedipine, nisoldipine, nitlanide, nitrofurantoin, nizatidine, omeprazole, oprevelkin, oxapropin, paclitaxel, pantoprazole, paracalcitol, paroxetine, pentazocine, pioglitazone, pizofetin, pravastatin, prednisolone, probucol, progesterone, pseudoephedrine, pyridostigmine, rabeprazole, raloxifene, repaglinide, rifabutin, risperidone, rimexolone, ritonavir, rizatriptan, rofecoxib, rosiglitazone, saquinavir, sertraline, sibutramine, sildenafil citrate, simvastatin, sirolimus, spiroonolactone, sumatriptan, tacrine, tacrolimus, tamoxifen, tamsulosin, targretin, tazarotene, telmisartan, teniposide, terbinafine, terazosin, tetrahydrocannabinol, tiagabine, ticlopidine, tirofiban, tizanidine, topiramate, toptecan, toremifene, tramadol, tretinoin, troglitazone, trovafloxacin, ubidecarenone, valsartan, venlafaxine, verteporfin, vigabatrin, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, zafirlukast, zileuton, ziprasidone, zolmitriptan, zolpidem, and zopiclone. Of course, salts, isomers and derivatives of the above-listed hydrophobic active ingredients may also be used, as well as mixtures thereof.

[0177] Specific, non-limiting examples of suitable hydrophilic active ingredients include: acarbose; acyclovir; acetyl cysteine; acetylcholine chloride; alatrofloxacin; alendronate; alginate; amantadine hydrochloride; ambenonium; amifostine; amiloride hydrochloride; aminocaproic acid; amphotericin B; antihemophilic factor (human); antihemophilic factor (porcine); antihemophilic factor (recombinant); aprotinin; asparaginase; atenolol; atracurium besylate; atropine; azithromycin; aztreonam; BCG vaccine; bacitracin; bicaltermin; belladonna; bepridil hydrochloride; bleomycin sulfate; calcitonin human; calcitonin salmon; carboplatin; capcitabine; capromycin sulfate; cefamandole nafate; cefazolin sodium; cefepime hydrochloride; cefixime; cefonicid sodium; cefoperazone; cefotetan disodium; cefotaxime; cefoxitin sodium; cefprozime; ceftriaxone; cefuroxime axetil; cephalixin; cephradine sodium; cholera vaccine; chorionic gonadotropin; cidofovir; cisplatin; cladribine; clidinium bromide; clindamycin and clindamycin derivatives; ciprofloxacin; clodronate; colistimethate sodium; colistin sulfate; corticotropin; cosyntropin; cotrimoxazole sodium; cytarabine; dalteparin sodium; danaparoid; desferrioxamine; denileukin difitox; desmopressin; diazotate meglumine and diazotate sodium; dicyclomine; didanosine; diltiazem; dopamine hydrochloride; dor-nase alpha; doxacurium chloride; doxorubicin; eridronate disodium; enalaprilat; enkephalin; enoxaparin; enoxaparin sodium; ephedrine; epinephrine; epoetin alpha; erythromycin; esmolol hydrochloride; factor IX; famciclovir; fludacabine; fluoxetine; foscarnet sodium; ganciclovir; granulocyte colony stimulating factor; granulocyte-macrophage stimulating factor; recombinant human growth hormones; bovine growth hormone; gentamycin; glucagon; glycopyrrate; gonadotropin releasing hormone and synthetic analogs thereof; GnRH; gonadorelin; grepafloxacin; haemophilus B conjugate vaccine; Hepatitis A virus vaccine inactivated; Hepatitis B virus vaccine inactivated; heparin sodium; indinavir sulfate; influenza virus vaccine; interleukin-2; interleukin-3; insulin-human; insulin lispro; insulin protine;

insulin NPH; insulin aspart; insulin glargine; insulin detemir; interferon alpha; interferon beta; ipratropium bromide; ifosfamide; Japanese encephalitis virus vaccine; lami-vudine; leucovorin calcium; leuprolide acetate; levofloxacin; lincomycin and lincomycin derivatives; lobucavir; lomefloxacin; lorazepam; mannitol; measles virus vaccine; meningococcal vaccine; menotropins; mepenzolate bromide; mesalamine; methasamine; methotrexate; methsco-polamine; metformin hydrochloride; metoprolol; mezocillin sodium; mivacurium chloride; mumps viral vaccine; nedocromil sodium; neostigmine bromide; neostigmine methyl sulfate; neurontin; norfloxacin; octreotide acetate; ofloxacin; olpadronate; oxytocin; pamidronate disodium; pancuronium bromide; paroxetine; perfloracin; pentamidine isethionate; pentostatin; pentoxifylline; periclovir; pentagustin; phenolamine mesylate; phenylalanine; physostigmine salicylate; plague vaccine; piperacillin sodium; platelet derived growth factor; pneumococcal vaccine polyvalent; poliovirus vaccine (inactivated); poliovirus vaccine live (OPV); polymyxin B sulfate; pralidoxime chloride; prami-linole; pregabalin; propafenone; pruprantheline bromide; pyridostigmine bromide; rabies vaccine; residronate; riba-varin; rimantadine hydrochloride; rotavirus vaccine; salme-terol xinafoate; sincalide; small pox vaccine; solatol; soma-tostatin; sparfloxacin; spectinomycin; stavudine; streptokinase; streptozocin; ~~suxamethonium chloride~~; tacrine hydrochloride; terbutaline sulfate; thiopeta; ticarcil-lin; tiludronate; timolol; tissue type plasminogen activator; TNFR-Fc; TNK-tPA; trandolapril; trimetrexate gluconate; trimethoprim; trovafloxacin; lubocurarine chloride; tumor necrosis factor; typhoid vaccine live; urea; urokinase; vancomycin; valacyclovir; valsartan; varicella virus vaccine live; vasopressin and vasopressin derivatives; vecuronium bromide; vinblastine; vincristine; vinorelbine; vitamin B12; warfarin sodium; yellow fever vaccine; zalcitabine; zan-amivir; zofenidronate; zidovudine; *pharmaceutically accept-able salts, isomers and derivatives thereof, and mixtures thereof.*

[0178] The active ingredient can also be administered in combination with one or more additional active ingredients. Any of the aforementioned active agents may also be administered in combination using the present formulations. Active agents administered in combination may be from the same therapeutic class (e.g., lipid-regulating agents or anti-coagulants) or from different therapeutic classes (e.g., a lipid-regulating agent and an anticoagulant). Examples of particularly important drug combination products include, but are not limited to:

[0179] female contraceptive compositions containing both a progestogen and an estrogen;

[0180] female HRT compositions containing a progestogen, an estrogen, and an androgen;

[0181] combinations of lipid-regulating agents, e.g., (a) a fibrate and a statin, such as fenofibrate and atorvastatin, fenofibrate and simvastatin, fenofibrate and lovastatin, or fenofibrate and pravastatin; (b) a fibrate and nicotinic acid, such as fenofibrate and niacin; and (c) a statin and a nicotinic acid, such as lovastatin and niacin.

[0182] combinations of a lipid-regulating agent and an antiviral agent, e.g., a fibrate and a protease inhibitor, such as fenofibrate and ritonavir;

240
~~282~~

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

✓ ASUNTO Radicación 05129157
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 411
 Oficio 110373
 Folios 013

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/DK2004/000459

Fecha de Presentación Internal. 25 de junio de 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: 38 a 62 como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: Folios: 63 a 67 como se radicó inicialmente.
 Folios: 150 a 151 2007/11/30.
 Folio: 256 2009/11/24.

1.3. Prioridad: 25 de Junio de 2003/DK/PA200300956
 7 de Enero de 2004/ DK/PA2003400016

1.4. Respuesta del solicitante Folios: 261 a 272.

2. Objeto de la invención

Título de la invención: GABOXADOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION Y OTROS TRASTORNOS AFECTIVOS.

Problema Técnico Planteado: La necesidad de una composición, para el tratamiento de la depresión y otros trastornos afectivos, que tenga un comienzo

del efecto terapéutico de los SRI, mas rápido y aumentar este efecto.

Solución: En la reivindicación 36, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: Gaboxadol y un inhibidor de serotonina (SRI).

IPC: A61K31/437, A61P25/18, A61K31/404.

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: Junio 25 de 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	US2003/0104048	Pharmaceutical dosage forms for highly hydrophilic materials	Junio 5 de 2003

D3 (folios 273-281)

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1, se refiere a: Una composición farmacéutica que comprende:

1-gaboxadol (desde cerca 0.1 hasta cerca de 2.5mg ó de 2.5mg hasta cerca de 20mg)

2- *escitalopram* (un inhibidor de la reabsorción de serotonina, SRI)

3- **opcionalmente** diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

D3, describe: formas farmacéuticas que contienen: diluentes o portadores (material de relleno), y al menos un agente activo en forma de sal (folios 273-274, pgs 1 y 2, párrafo 12; folio 277, pg17, párrafo 123); como: un agente ansiolítico, el gaboxadol y un agente neuroléptico, el escitalopram (folio 278, pg 18 , párrafo 127 y folios 279-280, pg 19-20, párrafos 136,139), los cuales pueden estar en forma combinada en la forma farmacéutica divulgada (folio 281, pg 23, párrafo 178).

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en D3 es decir: un agente ansiolítico, el gaboxadol y un agente neuroléptico, el escitalopram y diluentes o portadores.

Por lo cual la presente reivindicación no es nueva, como tampoco sus dependientes 2-3.

5. Conclusión:

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

Exp 052129157

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US2003/0104048	1-3	Novedad

6 Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante afirma que su solicitud tiene nivel inventivo porque:

"El documento D1 revela el uso de un inhibidor de reabsorción de serotonina en combinación con un agonista GABA-A alfa 2/3. Sin embargo en este documento no se enseña o sugiere el uso particular de escitalopram en combinación con un agonista GABA-A alfa 2/3. En efecto, a diferencia de la presente solicitud en D1 no se presentan datos respecto a que esta combinación sea efectiva y mucho menos a que Gaboxadol produce efectos por sí solo"... no existe ningún indicio en el documento D1 respecto a que el GABOXADOL en combinación con ESCITALOPRAM podría resolver los problemas anteriormente descritos".

Se aclara que se realizó una nueva búsqueda por lo que no se tomará en cuenta el D1, dado que se encontró el documento D3, el cual se utilizó para el presente análisis de patentabilidad (numeral 4.1); no obstante, también se aclara que aunque el documento D1 no menciona específicamente el escitalopram (inhibidor de serotonina (SRI), sí menciona la combinación de gaboxadol y un inhibidor de serotonina (SRI), lo cual sugiere el uso de el escitalopram, para combinarlo con Gaboxadol, agonista GABA-A alfa 2/3, y así lograr mejorar la eficacia en el tratamiento de la depresión. (folio 100, pg 2, párrafo 6).

-Afirma además que: D2 se refiere a composiciones de Irindalone (antagonista de 5-HT₂) y un SRI para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, contrario a lo que afirma el Señor examinador, el gaboxadol no es un modulador de ó antagonista de 5HT₂ y adicionalmente su estructura no es similar a la del Irindalone y por lo tanto, una persona versada en la materia no se vería motivada a sustituir el Irindalone de D2 por el gaboxadol de D1.

Se acepta, que el solicitante tiene la razón en cuanto que el gaboxadol no es un modulador de ó antagonista de 5HT₂ y adicionalmente su estructura no es similar a la del Irindalone; por lo tanto se realizó una nueva búsqueda por lo que no se tomará en cuenta este documento, dado que se encontró el documento D3, el cual se utilizó para el presente análisis de patentabilidad (numeral 4.1).

-El solicitante afirma que la combinación reclamada tiene un efecto mejorado.

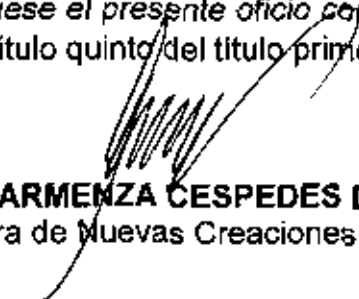
Al respecto se aclara que, la composición farmacéutica que comprende: gaboxadol y escitalopram ya se había divulgado, por lo tanto no existe alguna altura inventiva para evaluar. Sin embargo es importante aclarar que en los anteriores artículos 45, se comunicó que los resultados mostrados en los folios 62 y tabla I (folio 161), no están completos ya que no se observan resultados del ensayo, con respecto al gaboxadol, así como los de la tabla I (folio 270, de la respuesta 2010-04-08); además el ensayo realizado no soporta lo que el solicitante pretende mostrar como solución al problema (lograr que los SRI, inicien mas rápidamente su efecto terapéutico mejorando la actividad de los (SRI, con un efecto sinérgico). La única forma de poder evaluar si existen o no ventajas

en la combinación de compuestos, si fuera el caso, es tener datos cuantitativos del efecto de cada compuesto por separado y de la combinación de éstos, bajo las mismas condiciones de ensayo, para evaluar si el resultado de la combinación se debe a:

- a) sólo la suma esperada de efectos de los dos agentes, o
- b) si incluso se presenta una disminución en la actividad aditiva esperada, o
- c) si en realidad existe un efecto mayor al aditivo (sinérgico), que sería inesperado, no predecible y que si tendría nivel inventivo.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

_____ 09 Ago. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.1969	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---

α