

256
/

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-124741- -00006-0000

Fecha: 2007-05-07 14:54:15 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 4

Ref: Expediente No. 05-124.741

**Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES ESTABLES DE
ATORVASTATINA PREPARADAS POR GRANULACIÓN EN HÚMEDO".**

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACIÓN EN LISTA No. 44
DE FECHA 09 DE FEBRERO DE 2007, OFICIO No. 2030

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante la oposición interpuesta por el doctor Reinaldo Pinilla Moreno, actuando como apoderado de la sociedad PROCAPS S.A.:

1. a- La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas estables que comprenden atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, y procesos para la preparación de la misma vía granulación húmeda, donde la composición por granulación húmeda contiene menos del 5% en peso de un aditivo de sal metálica alcalinotérrea y un desintegrante, donde la atorvastatina no corresponde a más del 3% de lactona de atorvastatina, con respecto al total del agente activo. La composición puede contener alternativamente al menos otro ingrediente activo.

b- Para efectos de que se tome en cuenta al analizar la presente solicitud, señalo que en respuesta a la oposición notificada por fijación en lista no. 44 de fecha 09 de febrero de 2007, oficio no. 2031 (de Tecnoquímicas S.A.), adjunté un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** en el que se eliminó la reivindicación original 13.

25X
2

2. a- El Opositor argumenta que la Reivindicación 13 corresponde a materia no patentable, de acuerdo con el artículo 20(d) de la decisión 486.

b- Si bien los métodos de tratamiento no son patentables, me permito anotar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado en respuesta a la oposición notificada por fijación en lista no. 44 de fecha 09 de febrero de 2007, oficio no. 2031, la Reivindicación 13 fue eliminada.

3. a- El Opositor argumenta que la patente WO 02/0720073 (D1) reveló formulaciones de atorvastatina cálcica preparadas vía granulación húmeda, usando atorvastatina amorfa, HPMC, y 0.5% de Tween 80. Así las cosas, el Opositor concluye que la presente invención carecería de novedad, dado que las composiciones del arte previo son las mismas que las reclamadas por la presente solicitud, incluyendo una sal metálica alcalinotérrea.

b- Con relación a la materia contenida en D1, me permito precisar que D1 se refiere a formulaciones que contienen atorvastatina cálcica que contienen una sustancia alcalinizante o un buffer que mejora la biodisponibilidad de la atorvastatina por incremento de su solubilidad y su tasa de disolución en soluciones acuosas. Según esta referencia, las formulaciones de atorvastatina cálcica reveladas deben tener un pH igual o mayor al pK_a+1 de la atorvastatina cálcica para mejorar su solubilidad y su tasa de disolución en soluciones acuosas. Los agentes preferidos para ajustar el pH de las formulaciones propuestas en D1 se seleccionan del grupo consistente en óxidos o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular MgO; buffers de fosfatos alcalinos, en particular Na_3PO_4 y Na_2HPO_4 ; y aminas orgánicas, en particular tris (hidroximetil) metilamina, en cantidades de 0.2 a 2.0 mmol, y más preferiblemente entre 0.4 a 1.2 mmol. Adicionalmente, D1 describe que el método de fabricación aplicado para la preparación de las formulaciones utiliza técnicas de granulación en seco o utiliza solventes aceptables. El granulado obtenido es secado usando secadores aceptables y luego re-homogenizado y comprimido en tabletas o relleno en cápsulas.

Según lo anterior, D1 no afecta la novedad ni el nivel inventivo de la invención reivindicada en la presente solicitud, ya que ésta se refiere explícitamente en la Reivindicación 1 a composiciones que contienen menos del 5% de un agente alcalinizante y no más de 3% de lactona de atorvastatina. En particular, D1 sugiere claramente la necesidad de usar mayores cantidades de un agente alcalinizante, tal como se evidencia en las Tablas 4, 5 y 8, que mencionan agentes alcalinizantes o buffer, para producir formulaciones de atorvastatina adecuadas. Nada en esta

BO
K

referencia apunta hacia la formulación exitosa de composiciones con cantidades menores de estos agentes.

4. a- El Opositor también argumenta que la patente WO 01/76566 (D2) reveló composiciones que contienen atorvastatina, crospovidona, lactosa monohidrato y povidona, que se procesa usando una solución alcohólica de polisorbato 80. Así las cosas, el Opositor concluye que la presente solicitud carece de novedad y nivel inventivo, con respecto a D2.

b- La referencia D2 no menciona la forma física de atorvastatina requerida (p.ej. amorfa o cristalina). Adicionalmente, las composiciones allí reveladas requieren un componente polimérico amídico, tal como polivinil pirrolidona y crospovidona, a una concentración de 10-99%, sin incluir otros agentes estabilizantes. Adicionalmente, los ejemplos específicos de D2 sugieren que altas concentraciones de dichos agentes poliméricos son preferibles. Crospovidona al 92.33% en el Ejemplo 1 produjo los mejores resultados, mostrando en otros ejemplos con menor contenido polimérico mayores proporciones de formación del derivado lactona. Nada en D2 enseña o sugiere formulaciones como las de la presente invención.

5. a- Finalmente, el Opositor argumenta que la reivindicación de kits que comprenden atorvastatina, faltaría al principio de unidad de invención, ya que un contenedor no comparte el mismo concepto inventivo que el de las composiciones reclamadas. Adicionalmente, los kits no son novedosos, puesto que incluyen fármacos que han sido descritos anteriormente en el arte previo.

b- Respetuosamente difiero de la apreciación del Opositor, pues en primer lugar, los kits reclamados corresponden a materia novedosa, en la medida que el arte previo en ningún momento reveló composiciones farmacéuticas que contengan Atorvastatina junto sales metálicas alcalinotérreas en cantidades menores al 5%. Claramente, dicha formulación novedosa no estaba comprendida en el estado de la técnica, por lo que así, los kits que puedan contenerla tampoco fueron anticipados por el arte previo.

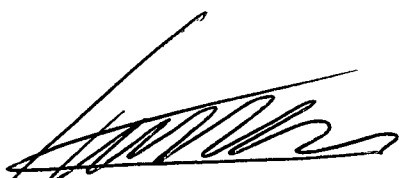
De otra parte, considero que los kits de la presente invención sí guardan unidad de invención con la materia de la presente solicitud, pues las características técnicas de las composiciones de atorvastatina reivindicadas, junto con sus ventajas, igualmente se encuentran presentes en los kits reclamados; de hecho, la presente invención proporciona formulaciones de atorvastatina de que contienen no más de aproximadamente el 3% de impurezas relacionadas con atorvastatina o sus

259
A

productos de degradación, características que resultan a todas luces beneficiosas y mejoradas respecto del arte previo, aún cuando éstas se encuentran en un envase que conserve las unidades de dosificación individuales.

6. Con base en todo lo anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso contra la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

D 260

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072073 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/16**,
9/20, 31/40, A61P 3/06

(21) International Application Number: PCT/IB02/00736

(22) International Filing Date: 13 March 2002 (13.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P-200100069 14 March 2001 (14.03.2001) SI

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **LEK PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL COMPANY D.D.** [SI/SI]; Legal Affairs and Industrial Property, Verovskova 57, 1526 Ljubljana (SI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **KERC, Janez** [SI/SI]; Trebinjska 7, 1000 Ljubljana (SI). **MATEJA, Salobir** [SI/SI]; ul. 28. Maja 9, 1000 Ljubljana (SI). **BAVEC, Sasa** [SI/SI]; Mekinceva 15, 1000 Ljubljana (SI).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



A2

WO 02/072073

(54) Title: ATORVASTATIN CALCIUM IN A PHARMACEUTICAL FORM, COMPOSITION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING ATORVASTATIN CALCIUM

(57) Abstract: Atorvastatin calcium, the substance known by the chemical name (R-(R*,R*))-(2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-((phenylamino)carbonyl)-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt is known as HMG-CoA reductase inhibitor and is used as an antihypercholesterolemic agent. Atorvastatin in the pharmaceutical compositions available in the market, is usually prepared as its calcium salt since it enables atorvastatin to be conveniently formulated in the pharmaceutical formulations, for example, in tablets, capsules, powders and the like for oral administration. Atorvastatin calcium can exist in an amorphous form or in one of the at least four known crystalline forms (Form I, Form II, Form III and Form IV). Atorvastatin calcium is the substance which is sparingly soluble in water, with pKa 4,5, and it has been found that the crystalline forms are less soluble than the amorphous form, which may cause problems in bioavailability of atorvastatin in the body. The present invention solves the problem of providing therapeutic equivalence of atorvastatin pharmaceutical formulation regardless the form (crystalline, amorphous, mixture of both) of atorvastatin calcium used for its preparation.

EXAMPLES**Examples 1-2**

Tablets with added MgO or Na₂HPO₄

5 The ingredients, listed in the table below, were homogenized in a mixer and granulated with water and ethanol, respectively. The resulting granulation was dried in a vacuum dryer at a temperature not exceeding 60°C.

Composition	A3	A4
Atorvastatin amorphous, micronized*	20.00	20.00
Microcrystalline cellulose (Avicel PH112 or PH102)*	72.60	37.10
Lactose monohydrate (70-100 mesh)	34.80	20.00
Cross-linked carboxymethylcellulose (Ac-di-sol)	9.60	9.60
Polysorbate 80	1.30	1.30
Hydroxypropyl cellulose (Klucel EF)	2.00	2.00
MgO	26.00	-
Na ₂ HPO ₄	-	140.00
Demi water for granulation	70.00	-
Ethanol refined for granulation (96%)	-	50.00

10 *- Atorvastatin in the form of Ca salt in an equivalent amount, the difference is adjusted with an amount of microcrystalline cellulose

All quantities are given in milligrams (for one tablet). The quantity of the prepared granulation was sufficient for the preparation of 1000 units of 250 mg tablets.

To the dried granulation the following was added:

Microcrystalline cellulose (Avicel PH112)	71.90	48.20
Cross-linked carboxymethylcellulose (Ac-di-sol)	9.60	19.60
Aerosil 200	1.20	1.20
Mg stearate	1.00	1.00

15 The resulting mixture was re-homogenized and compressed into tablets. The pH values provided by one tablet in 900 ml of aqueous 0.001M HCl solution were the following:

Claims:

1. Atorvastatin calcium in a pharmaceutical form of an aqueous solution having a pH equal to or greater than the pK_a+1 of atorvastatin calcium.
- 5 2. A composition comprising atorvastatin calcium providing a pH equal to or greater than the pK_a+1 of atorvastatin calcium to an aqueous solution thereof.
3. The composition according to claim 2 comprising further a pH adjusting substance.
- 10 4. The composition according to claim 3 wherein the pH adjusting substance increases the pH of an aqueous solution equal to or greater than the pK_a+1 of atorvastatin calcium.
5. The composition according to any of the claims 2 to 4 wherein the pH is adjusted to 6 or more.
- 15 6. The composition according to any of the claims 2 to 5, wherein the pH adjusting substance is at least one substance selected from alkalinising and buffering substances.
7. A pharmaceutical formulation comprising atorvastatin calcium as active ingredient,
- 20 **characterized in that**
the pharmaceutical formulation when dissolved in a liquid aqueous medium increases the pH of said medium to a pH equal to or greater than pK_a+1 of atorvastatin calcium.
8. The pharmaceutical formulation according to claim 7,
- 25 wherein the atorvastatin calcium is present in the formulation in different physical forms.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Carlos R. Olarte

ASUNTO	Radicación	05-124741
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	3947
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/IB2004/001862</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>Junio 1 de 2004</u>		

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

1. Documentos estudiados

- | | | |
|-------------------------------|--|-------------------------------|
| 1.1. <u>Descripción:</u> | Folios: 46 a 81 | (como se radicó inicialmente) |
| 1.2. <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 251 a 254 | (del 7 de Mayo de 2007) |
| 1.3. <u>Prioridad:</u> | <u>US 60/478.119 de Junio 12 de 2003.</u> | |
| 1.4. <u>Oposiciones:</u> | Procaps S.A. (del 27 de Septiembre de 2006). | |
| | Tecnoquímicas S.A. (del 28 de Septiembre de 2006). | |

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "COMPOSICIONES ESTABLES DE ATORVASTATINA PREPARADAS CON GRANULACIÓN EN HÚMEDO", folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-8: Composiciones farmacéuticas de atorvastatina.
Reivindicaciones 9-12: Métodos de preparación de la composición.
Reivindicaciones 13-14: Kits para tratamiento.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar atorvastatina en una composición granulada en húmedo empleando agua y un tensioactivo (folio 48, línea 22).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas de atorvastatina, métodos para obtenerlos, métodos de tratamiento y kits para tratamiento.

- La invención se catalogó en la categoría A61K31/40, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- Las reivindicaciones 14 y 15 presentan kits para tratamiento caracterizados por comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición según la reivindicación 1 junto con su envase. Es evidente que la forma de dosificación, la composición y el envase comprenden conceptos inventivos completamente divergentes, por lo que no existe una relación entre ellos.
- Por lo anterior las reivindicaciones 14 y 15 no cumplen con el requisito de unidad de invención.

4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

- El solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio eliminando la antigua reivindicación 13, referente a un método de tratamiento para hipocolesterolemia y/o hiperlipidemia; sin embargo los documentos aportados en las oposiciones, en su mayoría citados en el informe de búsqueda internacional, aún son relevantes y se tomarán en cuenta en el análisis de patentabilidad en el numeral 6.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria Junio 12 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
D1	WO02072073	Atorvastatin calcium in a pharmaceutical form, composition thereof, and pharmaceutical formulation comprising atorvastatin calcium	2002-09-19

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

- En la primera reivindicación se presenta una composición farmacéutica de atorvastatina granulada como se observa en la tabla a continuación.
- El estado de la técnica representado por D1, presenta composiciones según la tabla a continuación.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES	
SOLICITUD	D1(WO02072073) Ejemplo 1-2, página 14
Una composición farmacéutica de atorvastatina granulada en húmedo con menos de aproximadamente 5 por ciento en peso de un aditivo constituido por una sal de metal alcalino-térreo, que comprende: (a) atorvastatina, en donde dicha atorvastatina es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas desordenada y cristalina de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y	Tabletas con adición de MgO o Na2HPO4 preparadas por mezcla, homogenización y granulación con agua y etanol de los siguientes ingredientes y cantidades: Sal cálcica de Atorvastatina amorfa micronizada 20 mg (aproximadamente 8%)
(b) un desintegrante o una combinación de desintegrantes, en donde dicha con posición farmacéutica de granulada en húmedo, contiene no más de aproximadamente 3% de lactona de atorvastatina basado en la relación del área del pico de lactona comparada con las áreas integradas de todos los picos relacionados con el fármaco empleando HPLC.	celulosa micro-cristalina 72.6mg, lactosa monohidrato 34.8 mg, carboximetilcelulosa entre-cruzada 9.6 mg, polisorbato 80 1.3 mg, hidroxipropilcelulosa 2 mg, MgO 26 mg, Na2HPO4 (140 mg). (Total 236.3 mg) Secado al vacío a 60°C y posterior adición al granulado seco de celulosa micro-cristalina 71.9 mg, carboximetilcelulosa entre-cruzada 9.6 mg, aerosil 200 1.2 mg, Estearato de Mg 1 mg. (

- El elemento característico de las composiciones reivindicadas, es decir granulado de atorvastatina y desintegrantes, ya era conocido en D1 por lo que las composiciones reivindicadas no pueden considerarse nuevas.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	W002072073	1 y dependientes (2 a 12)	Novedad

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

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 03 ABR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.411	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
-----------------------------------	---

0293