

Clarke, Mod
COLOMB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-064910-00015-0000

Fecha: 2010-05-27 16:05:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 38

P-794

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **06.064.910**
Solicitud de patente a nombre de **ZAMBON GROUP S.p.A.**

Yo, DILLA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ZAMBON GROUP S.p.A.**, domiciliada en Vicenza, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 1405 notificado por fijación en lista el 6 de febrero de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 465, me permito manifestar:

1. Claridad de la solicitud

El examinador objeta la claridad de la reivindicación 1, argumentando que el solicitante debe definir el tipo de PEG utilizado ya sea por su nombre o su fórmula química. Al respecto, el solicitante quisiera anotar que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia es perfectamente claro que el punto de fusión del PEG varía a medida que su peso molecular varía. Por otro lado, la literatura técnica relacionada con los tipos de PEG que existen es perfectamente clara respecto al punto de fusión de los mismos. A la luz de lo anterior, el solicitante considera que limitar el alcance de la reivindicación 1 exclusivamente al PEG 4000 y/o al PEG 6000 es injustificado ya que lo más importante para el proceso en estudio es que el PEG empleado tenga el punto de fusión reclamado.

2. Novedad

El examinador objeta la novedad de la solicitud, argumentando que la anterioridad WO 03/035140 (en adelante D1) ya enseñaba compuestos granulados que comprenden gabapentina y polietilenglicol. Al respecto, el solicitante quisiera comentar que el proceso de granulación de la anterioridad D1 no es igual al de la presente solicitud. De hecho, D1 emplea un proceso convencional de granulación de gabapentina, el cual al momento del desarrollo de la anterioridad D1 consistía en granular la gabapentina en un medio acuoso, no en PEG fundido.

Las única similitud entre la anterioridad y la presente solicitud es la presencia de PEG y Gabapentina en los gránulos, pero es claro que los procesos son diferentes. Siendo así, la anterioridad D1 en ningún momento menciona que el

proceso de granulación se lleve a cabo en PEG fundido, proceso que no era conocido para la granulación de gabapentina al momento de la publicación de la anterioridad D1.

3. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a luz de lo divulgado por las anterioridades D1 y D2. Sostiene el examinador que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia habría sido obvio combinar la anterioridad D1 con la anterioridad D2 para desarrollar el proceso objeto de la presente solicitud.

Respecto a los comentarios del examinador, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

El examinador argumenta que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia sería obvio que la formulación de gabapentina de acuerdo con la anterioridad D1 se podría granular empleando el método de la anterioridad D2, con la plena expectativa de que esto estabilizaría la gabapentina porque no se empleó agua o solventes durante el proceso. Para el solicitante, no es claro exactamente en que se basa el examinador para afirmar que la granulación en PEG fundido solucionaría los problemas de estabilidad de la gabapentina. En el estado del arte existen muchos sistemas para estabilizar compuestos susceptibles a la hidrólisis, aún así el examinador afirma, sin ningún tipo de sustento, que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia sería obvio escoger la granulación en fundido por sobre cualquiera de los otros procesos de granulación que si existían en el estado de la técnica.

Ni la anterioridad D1 ni la anterioridad D2 mencionan la estabilidad de la gabapentina como objeto de las mismas. La anterioridad D1 se enfoca en una formulación que permite la liberación controlada de la gabapentina en una región específica del tracto intestinal, en ningún momento discute o menciona algo que tenga que ver con problemas de estabilidad de la gabapentina. Por otro lado, la anterioridad D2 solo menciona las bondades de los procesos de granulación en PEG 6000, pero en ninguna parte menciona beneficios específicos para compuestos específicos. De hecho, ningún técnico con habilidad ordinaria en la materia encontraría en cualquiera de D1 o D2 información suficiente para combinar dichos documentos y llegar a la conclusión que dicha combinación estabiliza la gabapentina de una manera más eficiente que cualquier otra de las posibilidades conocidas al momento de desarrollar la presente invención.

Las observaciones del examinador solo surgen del análisis retrospectivo de la solicitud, ya que nada en el arte previo citado permite derivar de manera obvia

que la granulación específica en PEG fundido mejore la estabilidad de almacenamiento de la gabapentina. De hecho, ninguna de las anterioridades citadas menciona cuales son los factores que afectan la estabilidad de la gabapentina y promueven su hidrólisis. Por otro lado, el técnico con habilidad en el campo de los recubrimientos entéricos sabe que, por ejemplo, los recubrimientos de ácidos metacrílicos afectan la estabilidad de ciertos compuestos debido a la presencia de terminales alcoxi libres que hidrolizan los compuestos activos que están recubriendo. En vista de lo anterior, es claro que la presencia de agua o solventes en el proceso de granulación no es lo único que puede causar la hidrólisis de la gabapentina y su consecuente degradación. En conclusión, el examinador basa sus argumentos en suposiciones sin fundamento alguno y en el estudio retrospectivo del arte previo a la luz de la presente solicitud.

El solicitante ha realizado ensayos de laboratorio en los que puede demostrar que la gabapentina mantiene su forma cristalina original, forma cristalina II, después del proceso de granulación en fundido objeto de la presente invención (análisis DSC, FT-IR y FT-Raman); adicionalmente, durante el desarrollo de las composiciones de la presente invención se llevaron a cabo pruebas preliminares de granulación en húmedo en donde, como se reporta en la descripción, se observa la formación de una forma hidratada de gabapentina así como también un incremento en las impurezas de lactama. De hecho, algunos lotes de gabapentina granulada obtenida por granulación en húmedo fueron investigados mediante un análisis de FT-Raman y se encontró que todos los lotes preparados contenían una forma polimórfica de gabapentina diferente, en otras palabras la forma hidratada indeseada. La anterioridad D1 ni siquiera hace referencia alguna al tipo de gabapentina presente en sus composiciones, ni mucho menos se preocupa por establecer la estabilidad de la misma para garantizar la presencia de la forma polimórfica más eficiente.

Por último, se ha observado que las composiciones de la invención pueden mantener la impureza titulada de lactama por debajo del 0,2% en peso de gabapentina cuando se somete a las pruebas estándares de estabilidad, en otras palabras condiciones de almacenamiento a 25°C con 60% de humedad relativa y/o a 30°C y 65% de humedad relativa. El solicitante anexa una declaración hecha ante la oficina de patentes, donde se proporcionan aún más detalles que sustentan los argumentos arriba dados.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y altura inventiva respecto a la formulación expuesta en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos

312
312

4

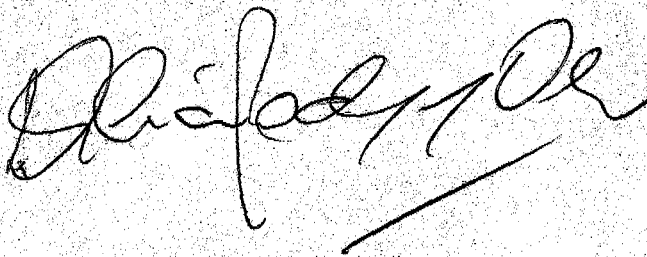
Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824
Cód. 008

DOCKET NO: 291385US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT & TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF :
LUCA RAMPOLDI, ET AL : EXAMINER: SULLIVAN, D.D.
SERIAL NO: 10/581,367 :
FILED: JUNE 2, 2006 : GROUP ART UNIT: 1616
FOR: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING GABAPENTIN:

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

Now comes Luca Rampoldi who deposes and states that:

1. I am a graduate of University of Milan and received my degree in the field of Chemistry and Pharmaceutical Technology , in the year 1997.
2. I have been employed by Zambon Group S.p.A. for 6 years in the field of Pharmaceutical Technology.
3. I am a named inventor of the above-identified application.
4. I understand the English language or, at least, that the contents of the Declaration were made clear to me prior to executing the same.

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

5. The following experiments were carried out by me or under my direct supervision and control.

6. Formulation study

Introduction

The aim of the development was to obtain a formulation for a finished product with physical and pharmaceutical characteristics similar to the marketed product.

Study rationale

For the preparation of high dosage strength gabapentin tablets the following factors must be taken into account:

- the physical properties of gabapentin powder which, in high dosage, have a decisive influence on the physical characteristics of the final powder mixture and the tablets derived thereof.
- Conservation of the form II crystalline structure of gabapentin
- The lactam derivative (gabapentin degradation product) must be maintained within the limit 0.4% which is considered tolerable for human use.
- Dimensions and weight of the tablets are to be kept within acceptable limits in order that the drug product is not difficult to swallow.
- Explosive nature of gabapentin in dry compacting processes

The initial development took into consideration the following technological approaches:

- Direct compression

Preliminary tests with a wide variety of excipients demonstrated the difficulties of obtaining gabapentin tablets with acceptable characteristics.

316
318

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

- Wet granulation

The trials gave a product with the hydrated form of gabapentin as well as an increase of the degradation product (lactam derivative; see paragraph 7 below).

- Melt granulation

As alternative to the wet granulation process a melt granulation was developed in order to obtain a granulate suitable for the production of both 600 and 800 mg tablets.

This type of process presented the following advantages:

- elimination of the use of water so avoiding the degradation of the active substance and its potential transformation to the hydrated form. Consequently the gabapentin is maintained in the polymorph II form
- a smoothly flowing, compressible granulate is obtained
- limited amounts of excipients are required
- use of well known and widely employed excipients

Formulation studies

A granulate was formulated to satisfy the above mentioned requirements with the aid of:

- a melt granulating agent: macrogol 4000
- a disintegrant: starch, pregelatinized

Investigations were carried out, as detailed below, by various techniques (DSC, FT-IR, FT-Raman spectrometry) to demonstrate the absence of any interactions between the active and the excipients and also that gabapentin maintains the polymorph II form after the granulation process.

34
512

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

• DSC analysis.

In particular the following samples were subjected to DSC analysis.

- Gabapentin starting material
- Macrogol 4000
- Gabapentin and macrogol, co-melted
- Granulate of gabapentin, macrogol 4000 and pregelatinized starch (batch 038/03)
- Mixture of gabapentin and pregelatinized starch (1: 1)
- Neurontin 800 tablet (powdered).

The respective spectra are shown in the figures identified as Figures 4-9 in this paragraph.

The thermograms of the granulate and of gabapentin co-melted with macrogol show that the active component remains in the polymorph II form and that there is no apparent evidence of interaction with the other ingredients.

• FT-IR analysis

The same samples tested by DSC were analyzed by FT-IR spectroscopy to check for any formation of covalent bonds. The spectra reported in the figures identified as Figures 10-17 in this paragraph show no evidence of the presence of new bonds in the granulate or in the co-melted gabapentin-macrogol 4000.

• FT-RAMAN analysis

The potential influence of macrogol 4000 on the crystalline form of gabapentin was investigated by FT-RAMAN spectroscopy. The spectra obtained, reported in the figures

318
3/18

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

identified as Figures 14, 15, 16 of this paragraph, do not show evidence of changes in the crystalline structure of gabapentin which remains in the polymorph II form both in the granulate and in the co-melted gabapentin-macrogol 4000.

Figure 4 : Gabapentin starting material – DSC thermogram

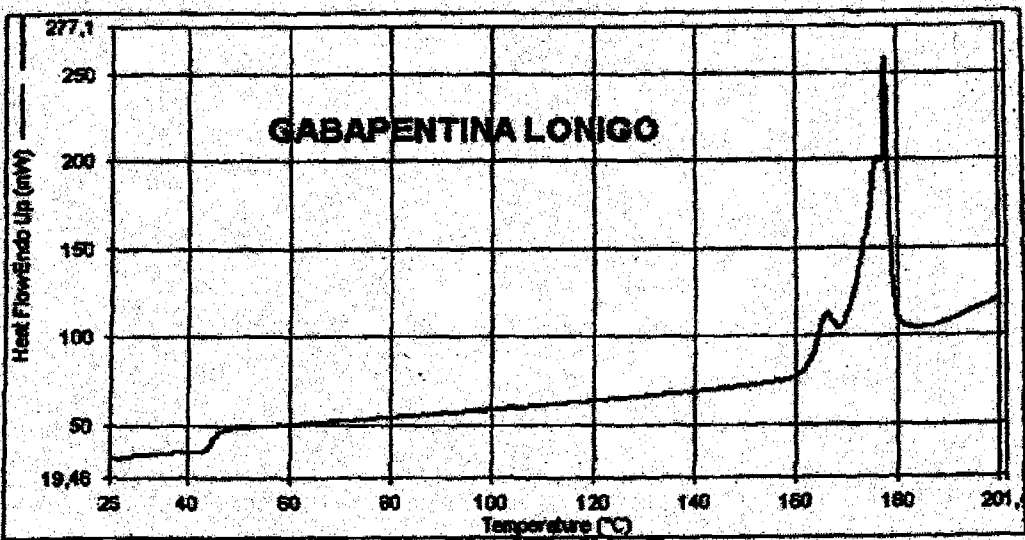


Figure 5 _ Macrogol 4000 – DSC thermogram

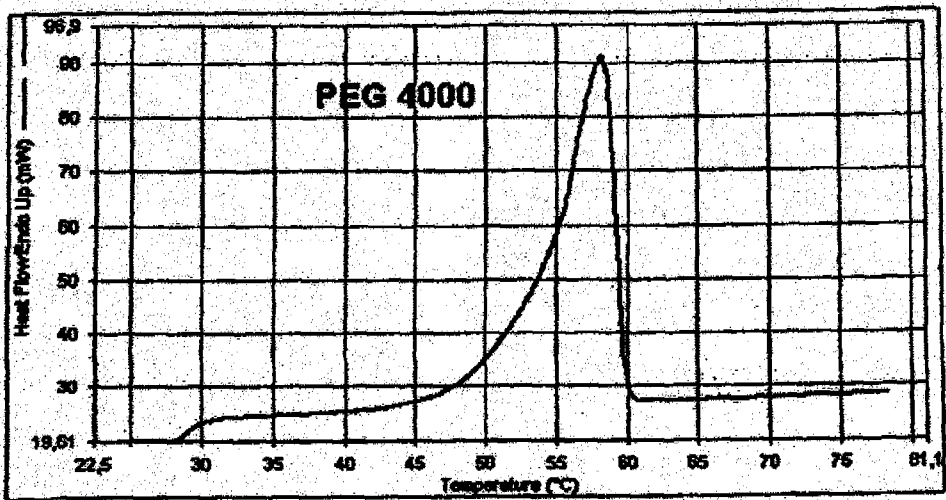


Figure 6 : Gabapentin Macrogl 4000 co-melted – DSC thermogram

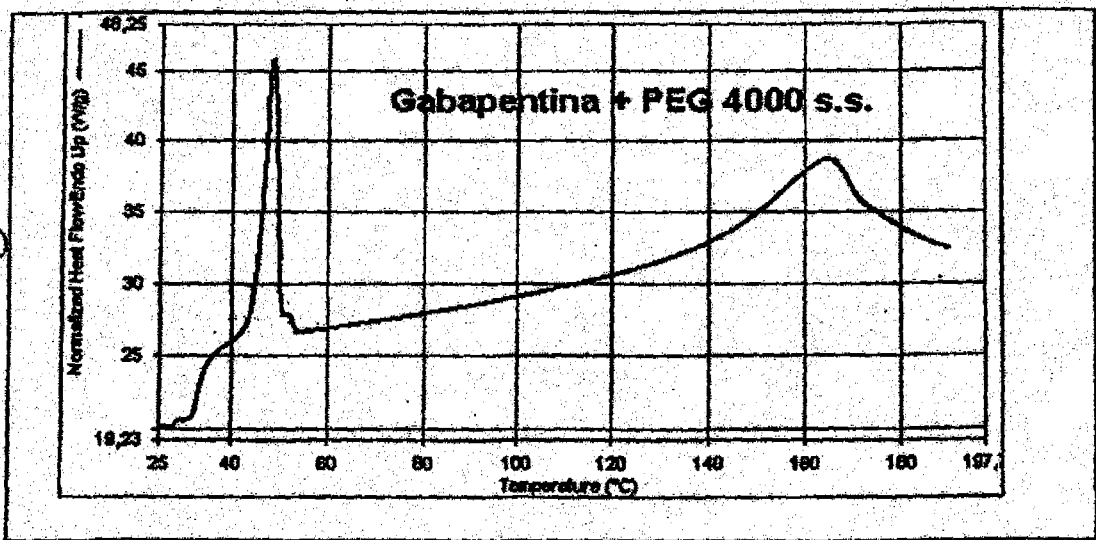
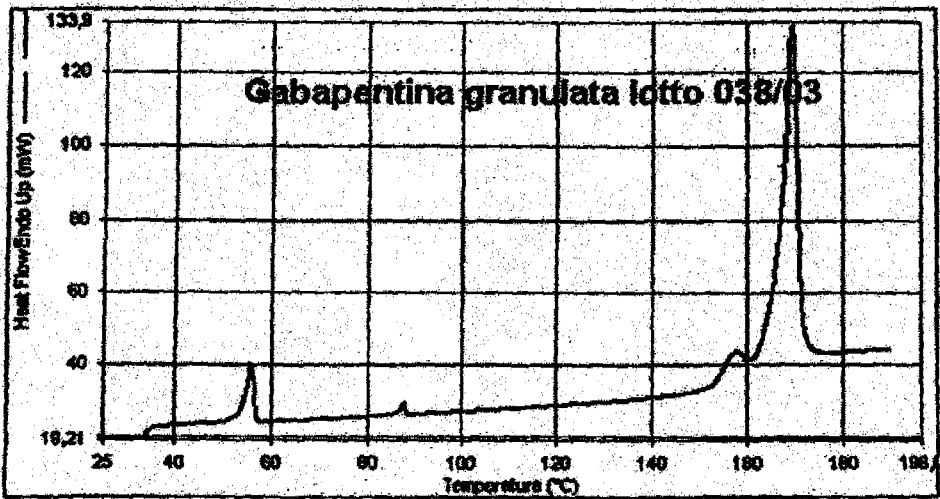


Figure 7 : Granulate of gabapentin, macrogl 4000 and pregelatinized starch – DSC thermogram



370
320

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Figure 8 : Gabapentin and pregelatinized starch – DSC thermogram

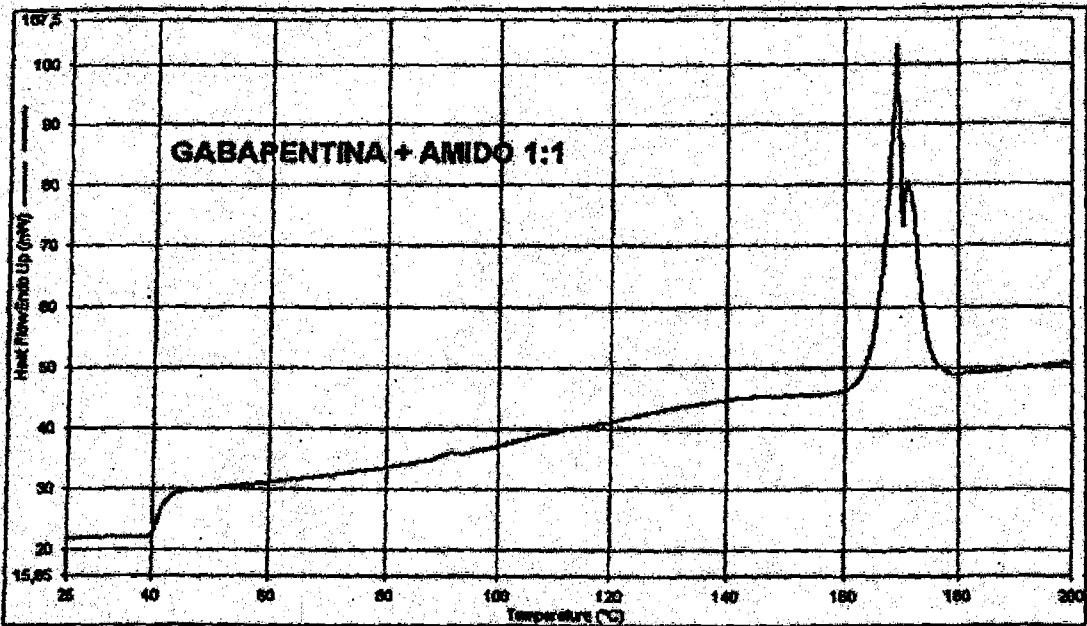
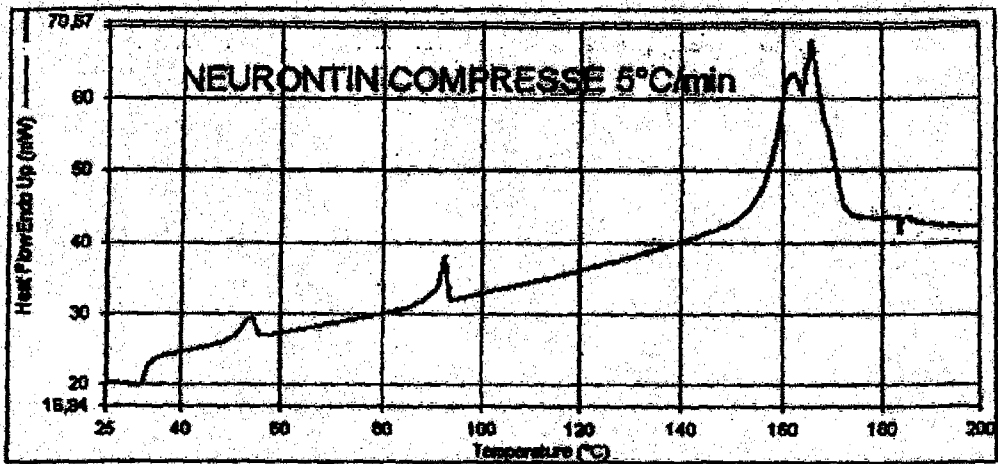


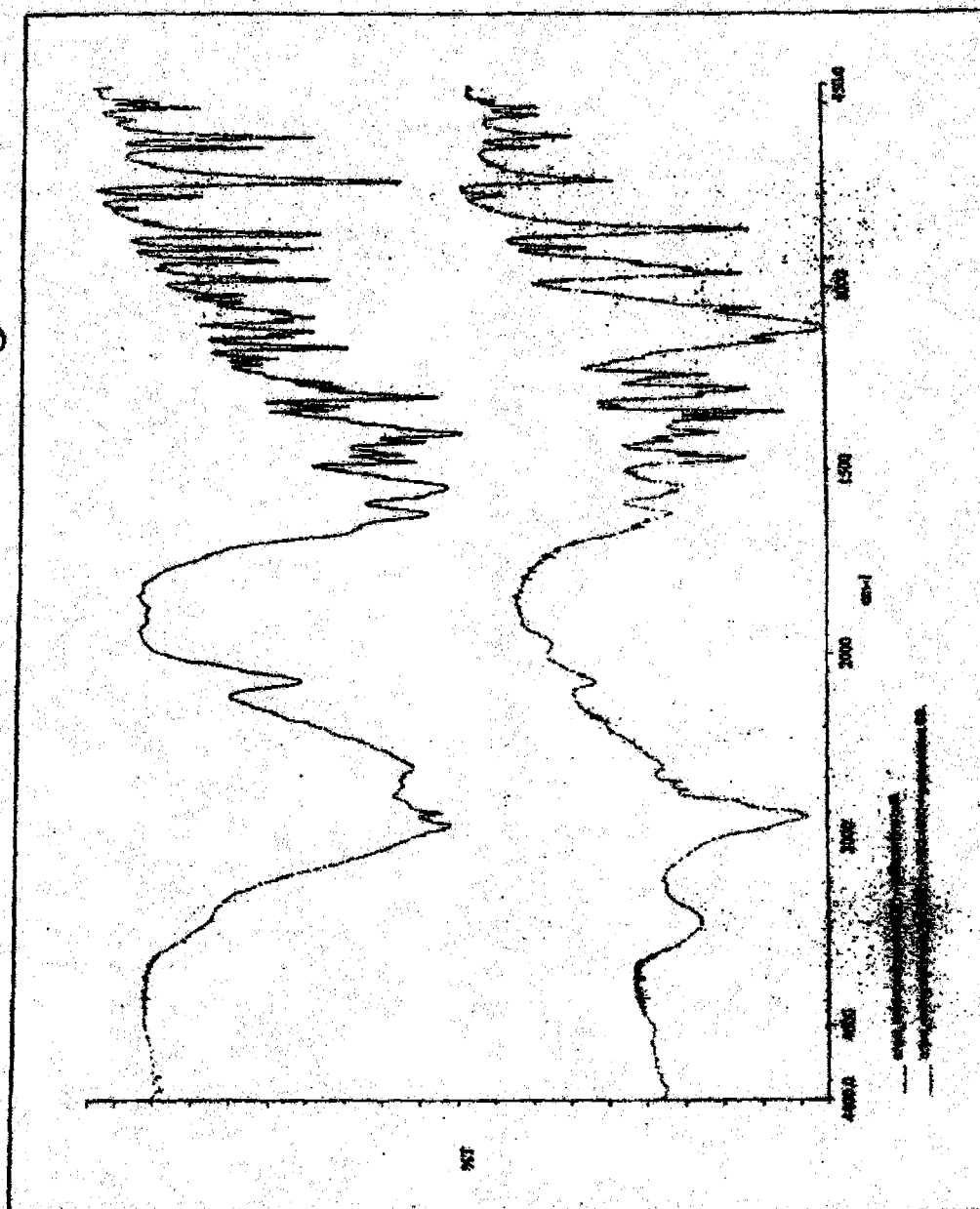
Figure 9 : Neurontin tablets (powdered)



361
327

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

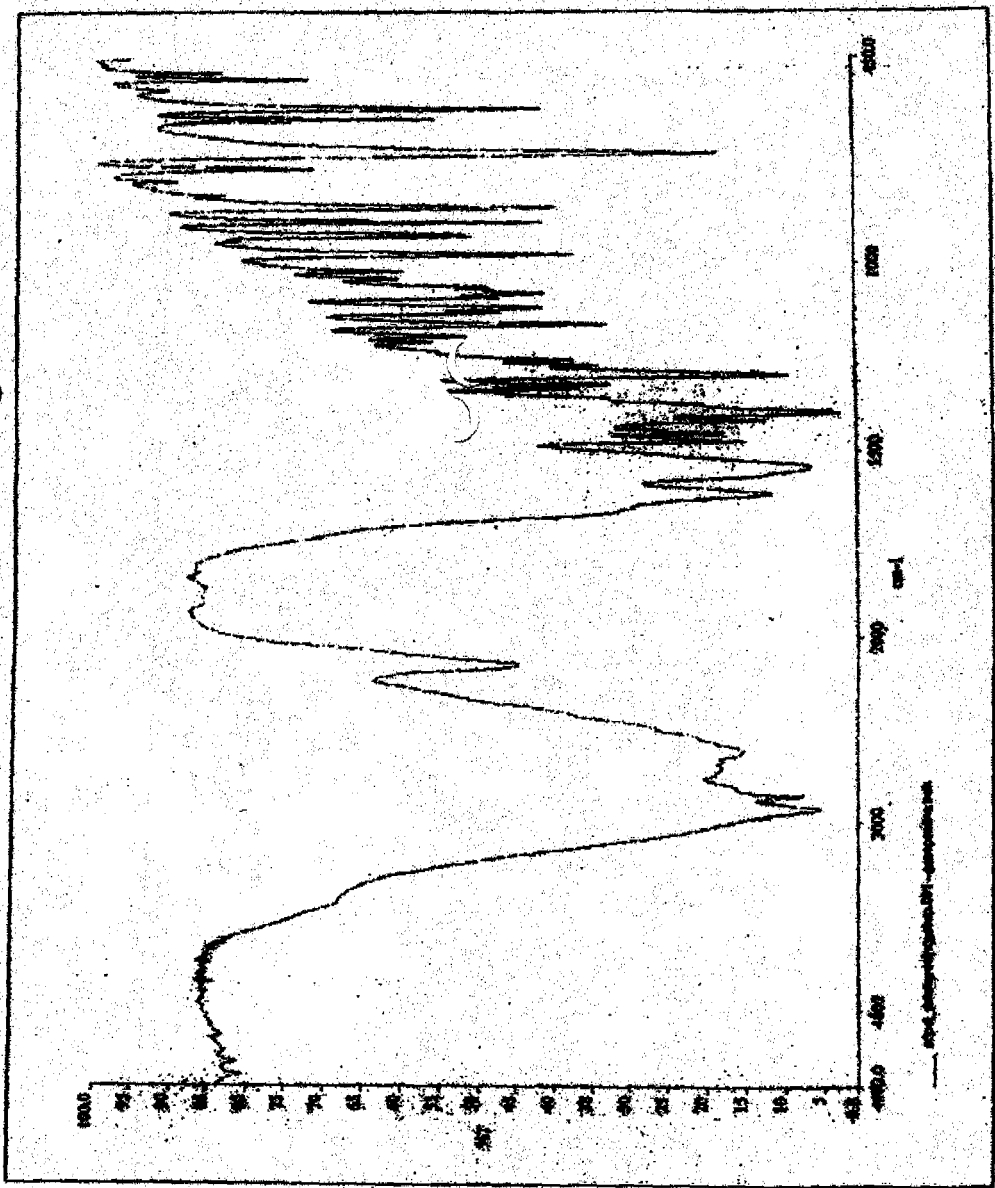
Figure 10 : FT-IR spectra : Gabapentin (bulk) (upper)
Gabapentin-macrogol 4000 co-melted (lower)



317
300

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

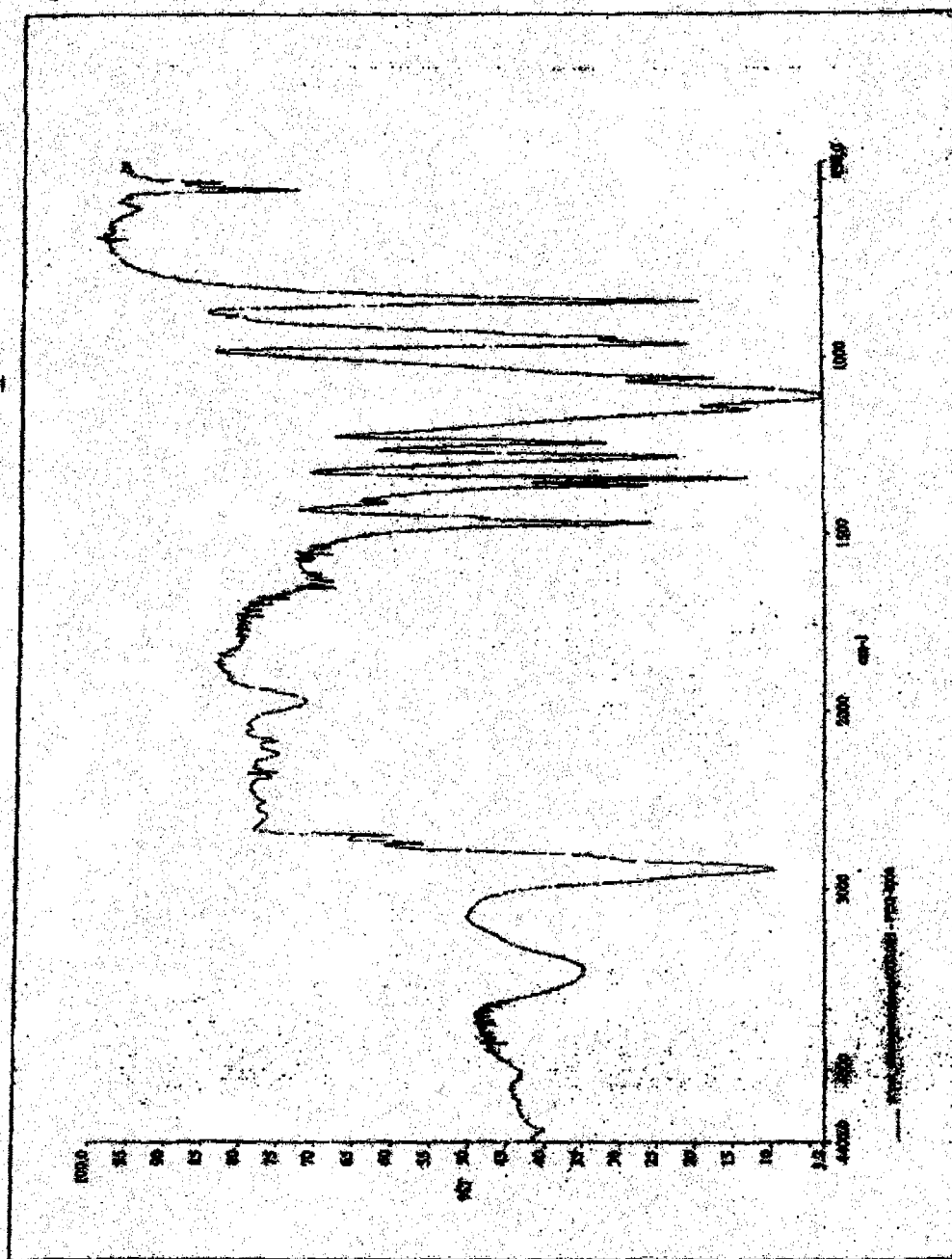
Figure 11 : FT-IR spectrum : Gabapentin (bulk)



323
323

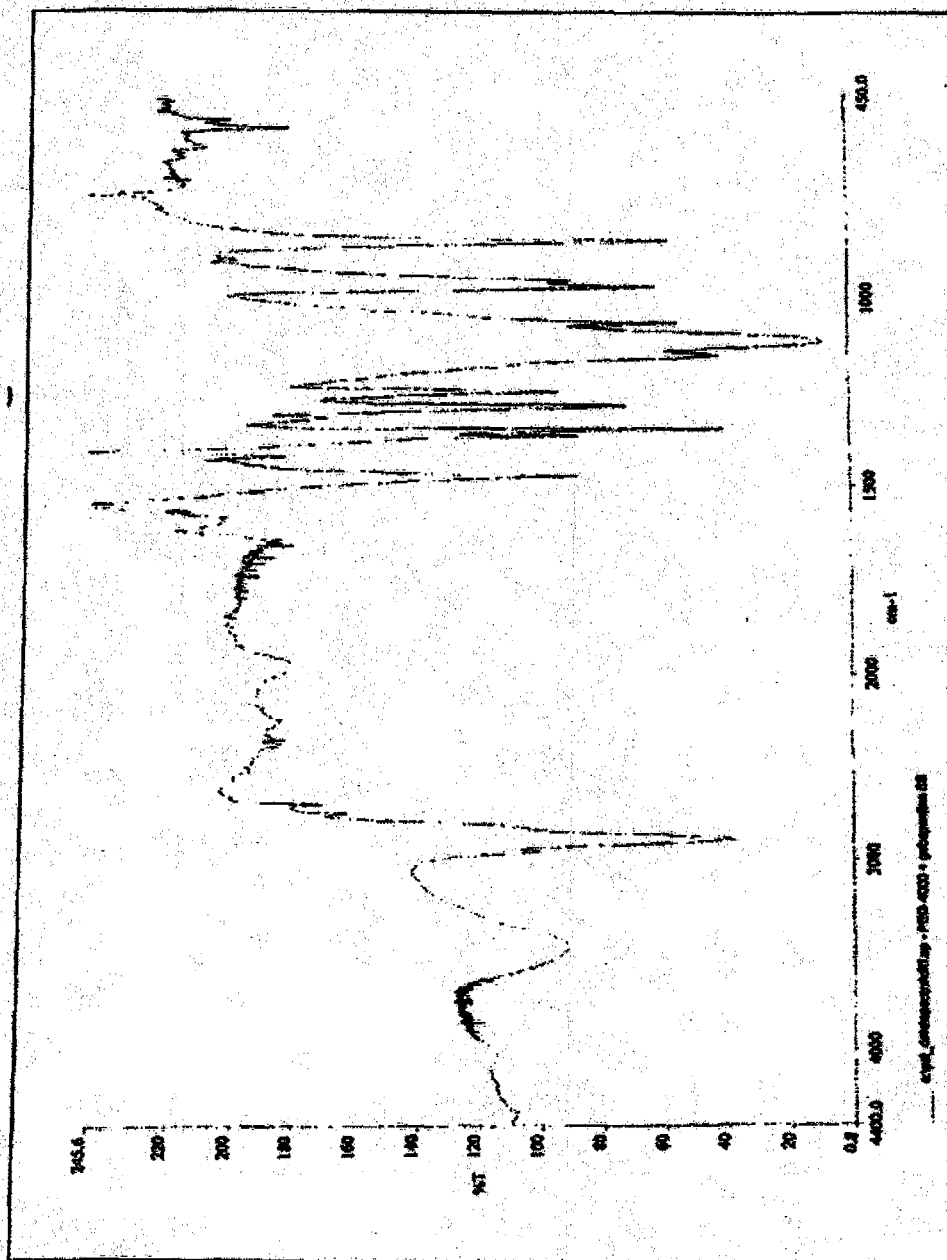
Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Figure 12 : FT-IR spectrum : Macrogol 4000



Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

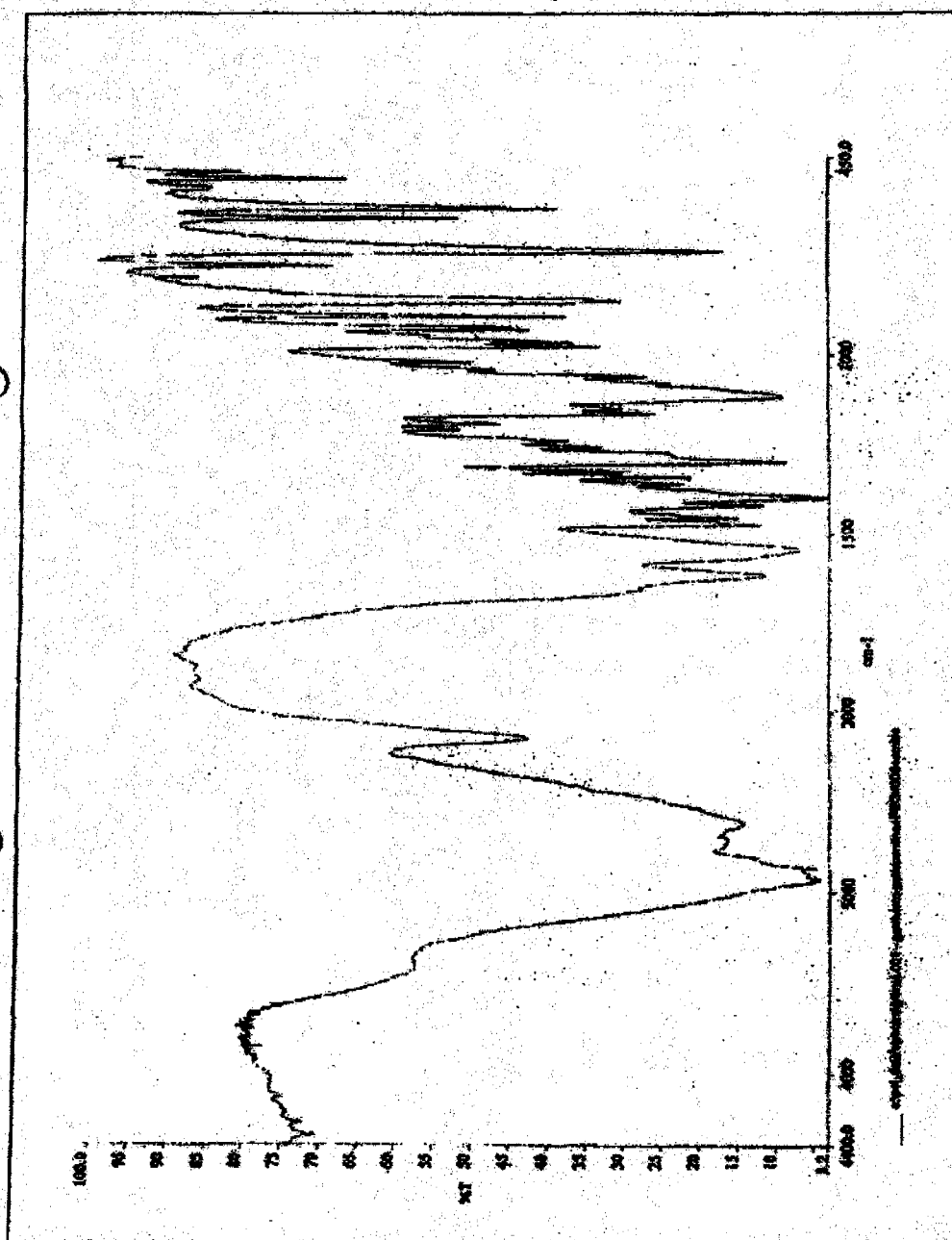
Figure 13 : FT-IR : Gabapentin - Macrogol 4000 co-melted



36
365

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

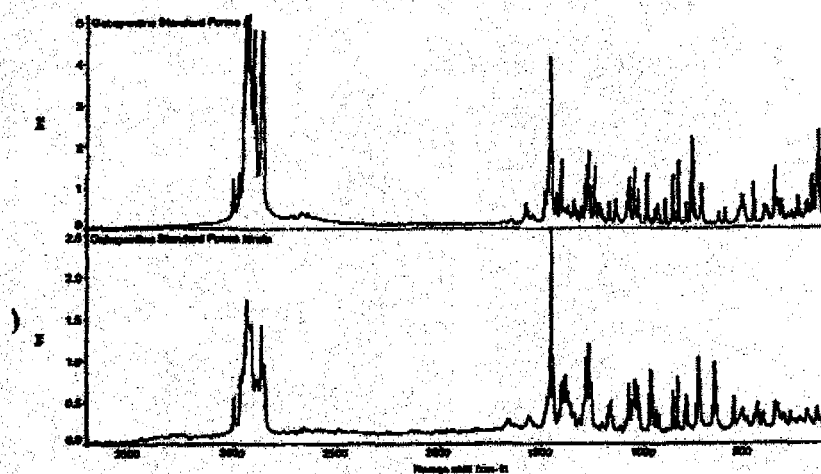
Figure 14 : FT-IR : Gabapentin-macrogol 4000- pregelatinized starch Granulate



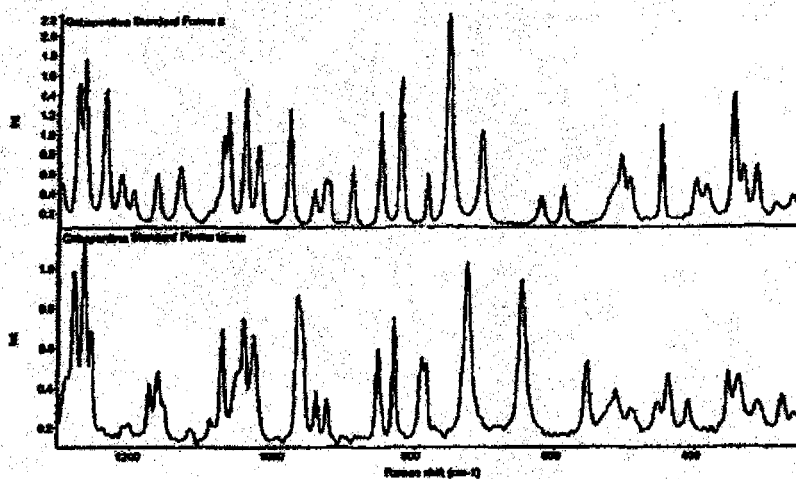
216
326

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Figure 15 : FT-RAMAN spectra (in descending order)
Gabapentin polymorph II standard
Gabapentin hydrate standard



The differences in the Raman spectra are considerable especially in the range between 1300 and 250 cm^{-1} .

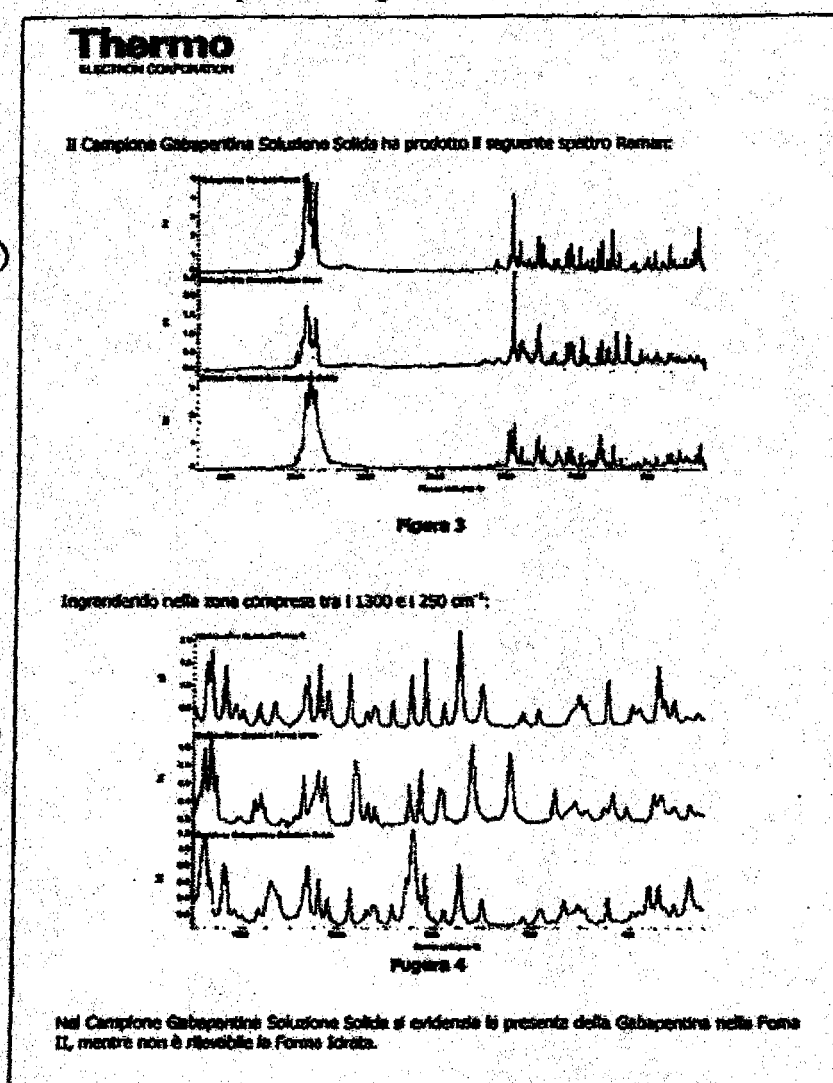


The considerable differences of the spectra of the two polymorphic forms of gabapentin permit the easy detection of the presence of one of the two forms in a sample.

17

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Figura 16: FT-RAMAN spectra (in descending order)
Gabapentin polymorph II standard
Gabapentin hydrate standard
Gabapentin-macrogol 4000 co-melted

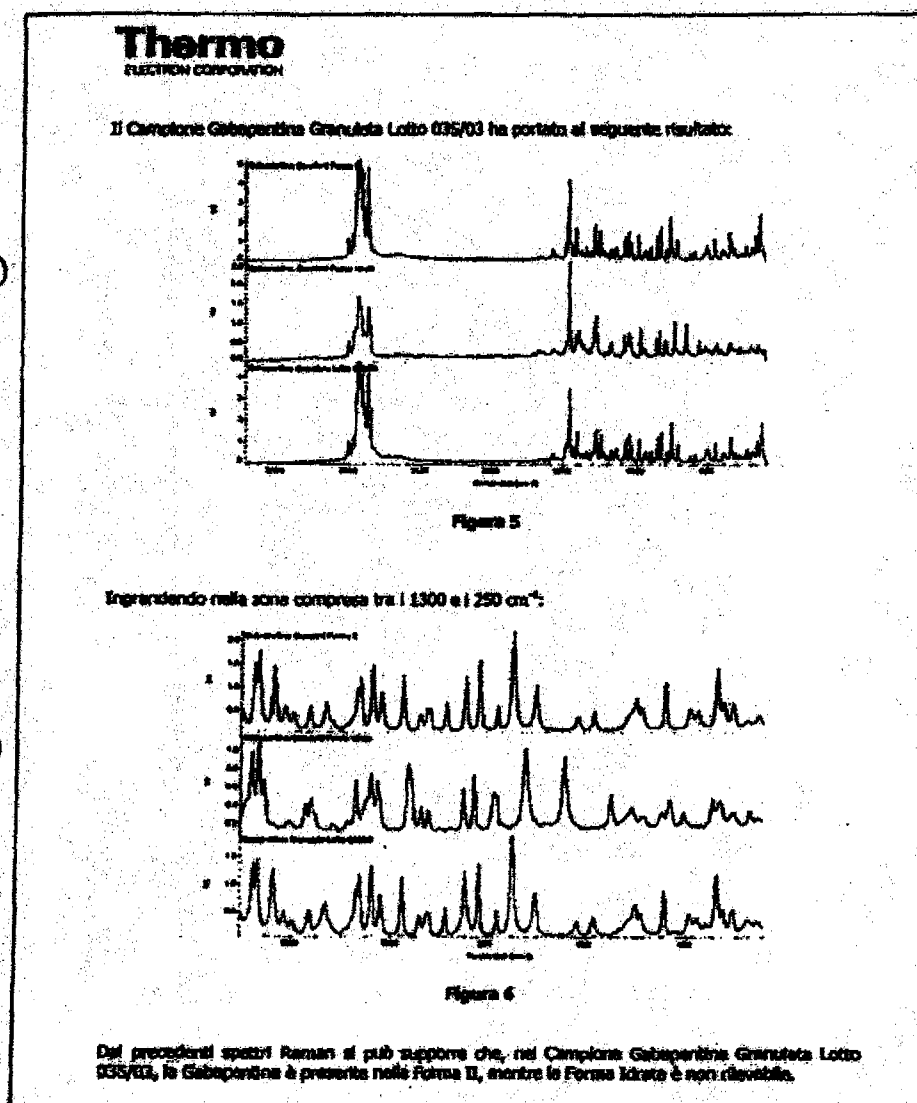


Note : In gabapentin-macrogol 4000 co-melted, gabapentin is present in polymorph II form.
The hydrate form is not detectable.

319
528

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Figure 17 : FT-RAMAN spectra (in descending order)
Gabapentin polymorph II standard
Gabapentin hydrate standard
Gabapentin granulate batch 035/03



On the basis of the preceding Raman spectra it may be concluded that in the granulate gabapentin is present as polymorph II and that the hydrate form is not detectable.

19

329
329

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

7. Wet granulation preliminary trials

Aim of the research

Evaluating the applicability of a wet granulation process to gabapentin in order to obtain a semifinished product with the following properties:

- keeping Form II after a granulation process with water
- absence of active ingredient degradation products
- sliding and compressing granulate

Methods

Several granulations were carried out by fast rotogranulator (Zanchetta RotoJ) using 1 Kg of gabapentin in accordance with a matrix pattern as reported in Table 1.

Trials were carried out by varying the amount of granulation water and temperature of the rotogranulator boiler during the drying phase.

Table 1. Amount of water and boiler temperature used in granulates preparation.

Water/T	100g	200g	300g
60°C		015/03 batch	016/03 batch
70°C	017/03 batch	018/03 batch	019/03 batch
80°C	020/03 batch	021/03 batch	

Besides trials reported in Table 1, two batches (014/03 and 022/03) were prepared without adding water but by being processed in fast rotogranulator with boiler temperature of 60 and 80°C, respectively.

These latest two trials are aimed to evaluate the effect of temperature alone on gabapentin.

Process parameters common to all trials are reported in Table 2

Table 2. Process parameters used during granulation.

Parameters	Mixing	Granulation	Drying	Cooling
Time (min)	1	10	45	15
Blade Speed (rpm)	50	300	50	50
Shatter Speed (rpm)	0	1400	0	0
Spray (psi)	0	75	0	0

The following investigations were carried out on granulates:

- purity of the active ingredient after granulation by HPLC analysis [omissis];
- residual humidity by direct titration with Karl Fisher method;
- polymorphism assessment by FT-Raman spectroscopy: the absence of excipients allows obtaining a spectra lacking signals unrelated to gabapentin. This technique was selected in that it is not sensible to particle size of the substance which is to be analyzed. As comparing data, an analysis was performed on a Neurotin 800 mg milled tablet in order to verify crystalline solid state of gabapentin currently on the market.

Results

FT-Raman analysis of granulates showed that all trials, wherein gabapentin is in touch with water, resulted in the formation of a hydrated crystalline form.

Temperature alone was not able to promote changes in crystalline structure, in the tested granulation conditions.

The same analysis, carried out on Neurotin milled tablet, reveals that gabapentin keeps Form II even after the entire manufacturing process.

Results of FT-Raman analysis are shown in the figures identified as Figures 1-24 in this paragraph.

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Results of chemical analysis are summarized in Table 3

Table 3. Results of the chemical analysis of gabapentin granulates. Data are reported in w/w percentage.

Batch	Purity	Lactam	Other Impurities	Total Impurities	Humidity
Reference specification	98.5-101.5	0.10	0.10	0.50	0.50
014/03	99.5	0.01	0.04	0.15	0.05
015/03	100.3	0.01	0.04	0.16	8.67
016/03	99.2	0.01	0.06	0.20	5.88
017/03	99.0	0.01	0.06	0.16	9.58
018/03	98.0	0.01	0.07	0.18	3.81
019/03	99.6	0.01	0.07	0.23	6.42
020/03	99.4	0.01	0.04	0.16	2.70
021/03	100.8	0.01	0.06	0.17	4.14
022/03	99.8	0.02	0.07	0.19	0.10

All impurity data are comprised in the reference specification while humidity data is higher than limit in all cases where water was added.

Batches 014/03 and 022/03, where no water was added and temperature influence was assessed, are comprised in the reference specification.

Experimental conditions

In order to test samples a Nicolet Nexus FT-Raman spectrofotomer was used. Main testing conditions are summarized in the following Table:

732
332

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Spectrometer:	Nexus
Spectrometer ID:	013-143
Software:	Omnic 6.2a
Number of sample scans:	256
Raman laser frequency:	9393.6416
Detector:	InGaAs
Beamsplitter:	CaF ₂
Mirror velocity:	0.3165
Aperture:	59.00
Number of scan points:	16672
Number of FFT points:	16384
Laser frequency:	15798.3 cm ⁻¹
Interferogram peak position:	8192
Apodization:	Happ-Genzel
Phase correction:	Power spectrum
Number of points:	1868
X-axis:	Raman shift (cm ⁻¹)
Y-axis:	Raman intensity
Data spacing:	1.928499
Source:	Off

Table 1

Conclusions

Raman Spectroscopy is a technique extremely useful for the analysis of polymorphism or crystallinity of pharmaceutical samples in that measurement can be carried out without any preparation of the sample and, thus, without running the risk to modify physical state thereof. [omissis]

The observation of Raman spectra of two gabapentin polymorphic forms (Form II and Hydrated Form) allows to state that the identification of the presence, in an unknown sample, of the two polymorphs will be easy since there are remarkable spectral differences, particularly, between 1300 and 250 cm⁻¹. Obtained results are summarized in the following Table:

333

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Batch	Form II	Hydrated Form
014/03	Yes	No
015/03	No	Yes
016/03	Yes	Yes
017/03	No	Yes
018/03	Yes	Yes
019/03	Yes	Yes
020/03	Yes	Yes
021/03	Yes	Yes
022/03	Yes	No
Spray Dried	No	No
Reference tablet	Yes	No

The Raman spectra in the following pages are those of all the prepared and tested batches (014/03 to 022/03) as well as of a gabapentin spray dried sample and of reference Neurotin tablet previously milled. Spectra are reported in the figures indentified as Figures 1 to 24 in this paragraph in accordance with indications given below:

Fig.1 and 2: gabapentin reference spectra (Form II and Hydrated Form).

Fig. 3 and 4: batch 014/03 spectra.

Fig. 5 and 6: batch 015/03 spectra.

Fig. 7 and 8: batch 016/03 spectra.

Fig. 9 and 10: batch 017/03 spectra.

Fig. 11 and 12: batch 018/03 spectra.

Fig. 13 and 14: batch 019/03 spectra.

Fig. 15 and 16: batch 020/03 spectra.

Fig. 17 and 18: batch 021/03 spectra.

Handwritten initials/signature in the top right corner.

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

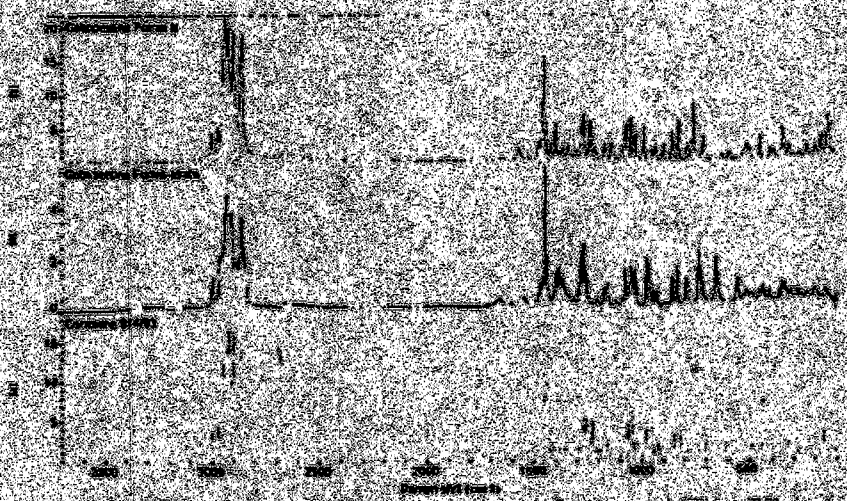


Figure 3

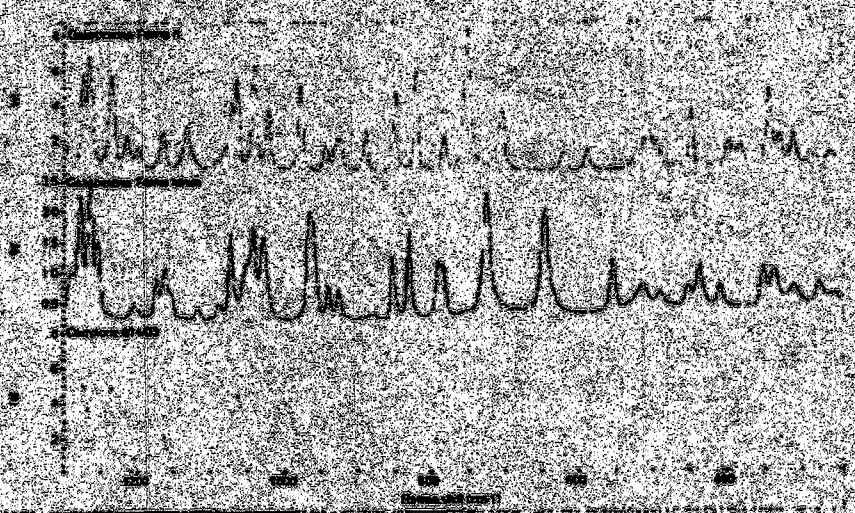


Figure 4

Handwritten number '24' in the bottom right corner.

326
58

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

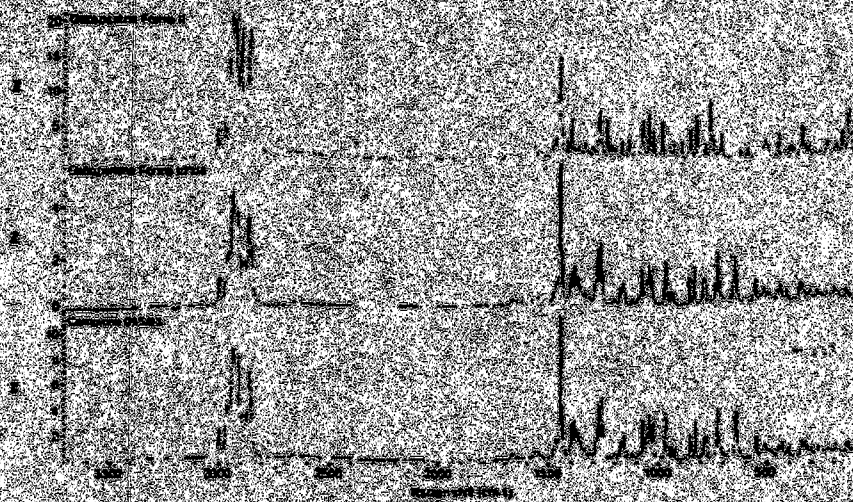


Figure 5

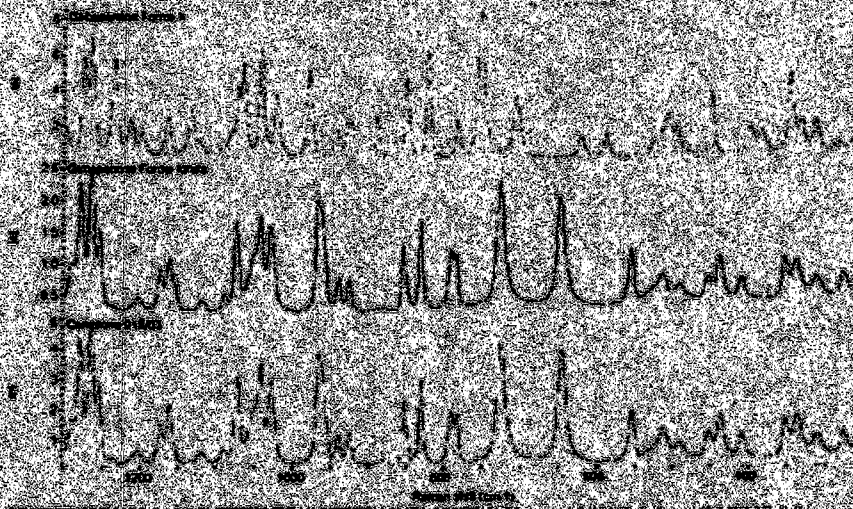


Figure 6

27

772
331

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

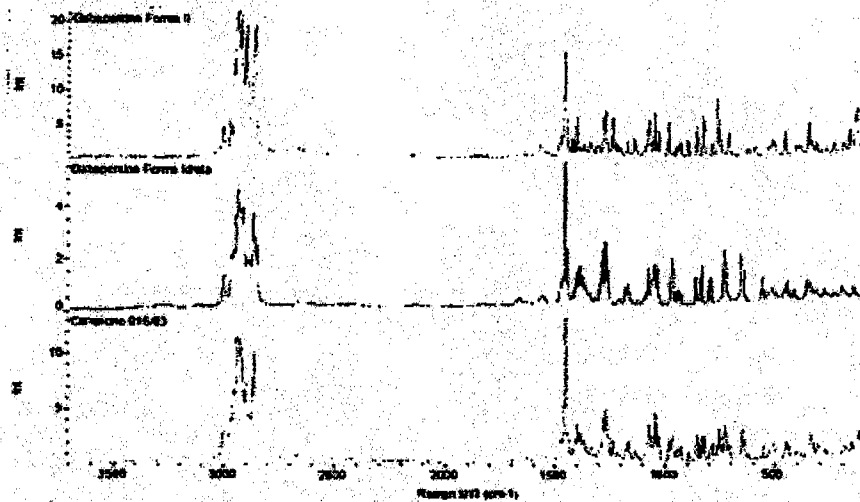


Figura 7

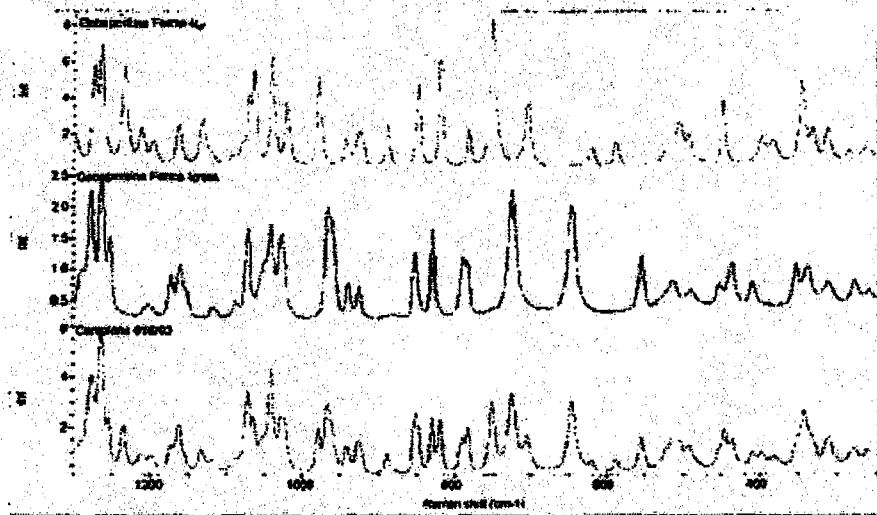


Figura 8

28

38

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

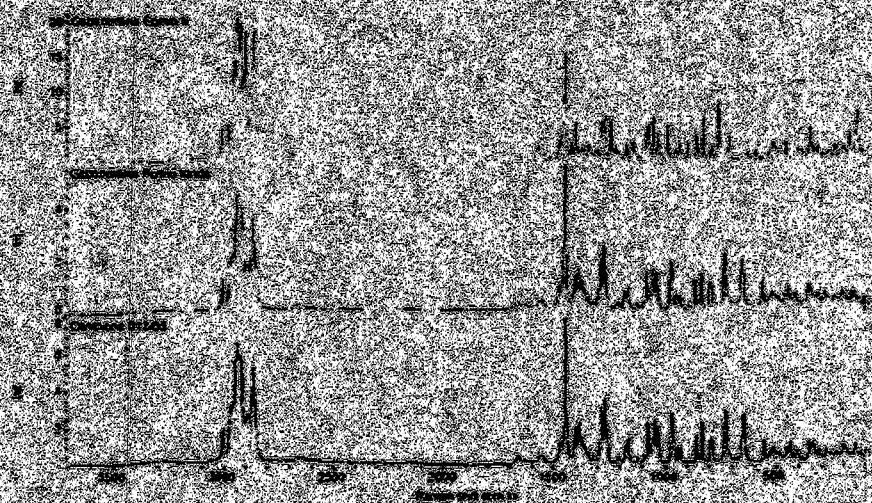


Figure 9

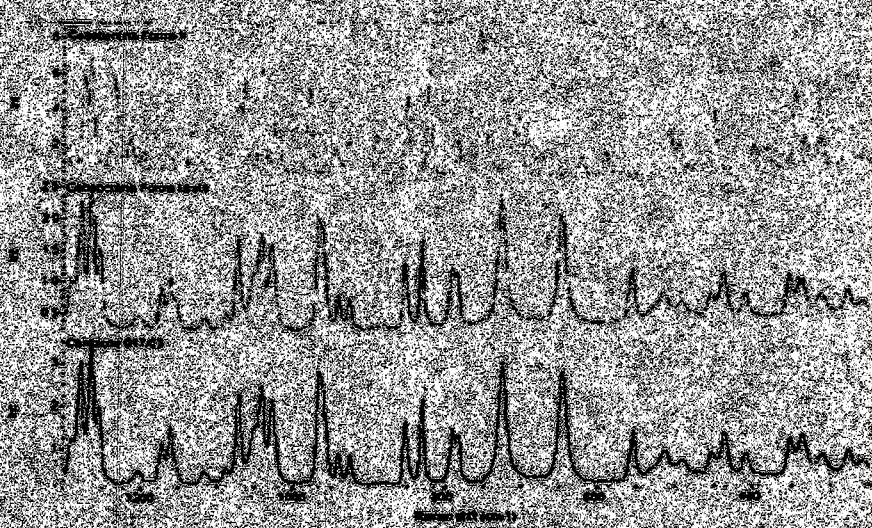


Figure 10

29

339
839

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

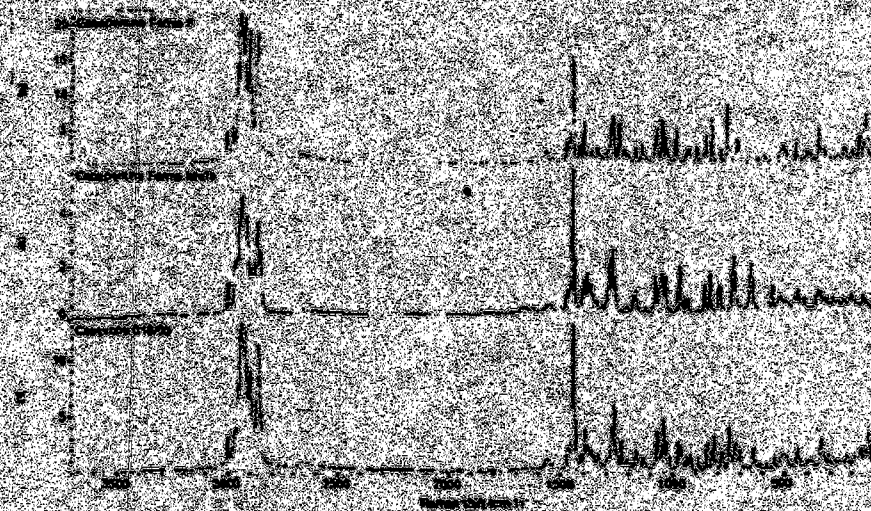


Figure 11

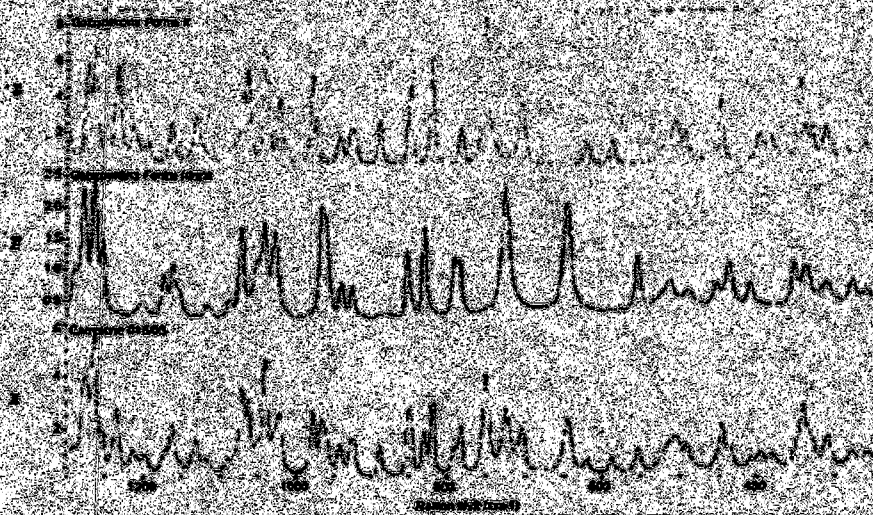


Figure 12

30

340
340

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

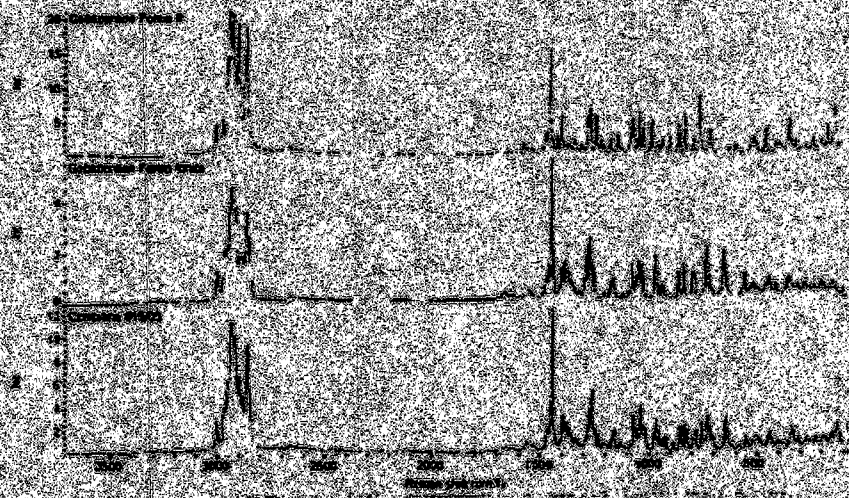


Figure 13

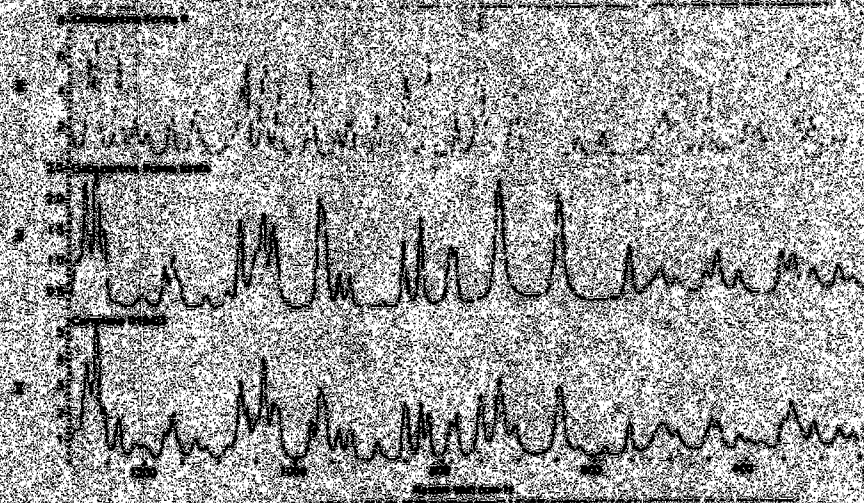


Figure 14

31

744
341

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

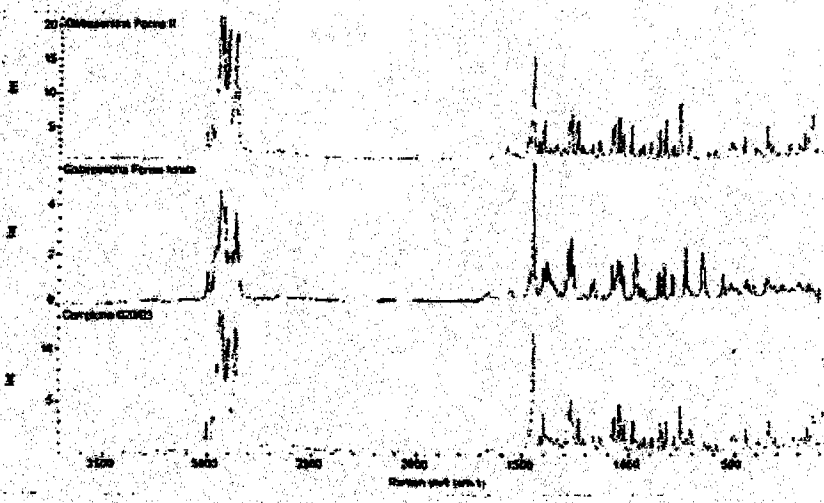


Figura 15

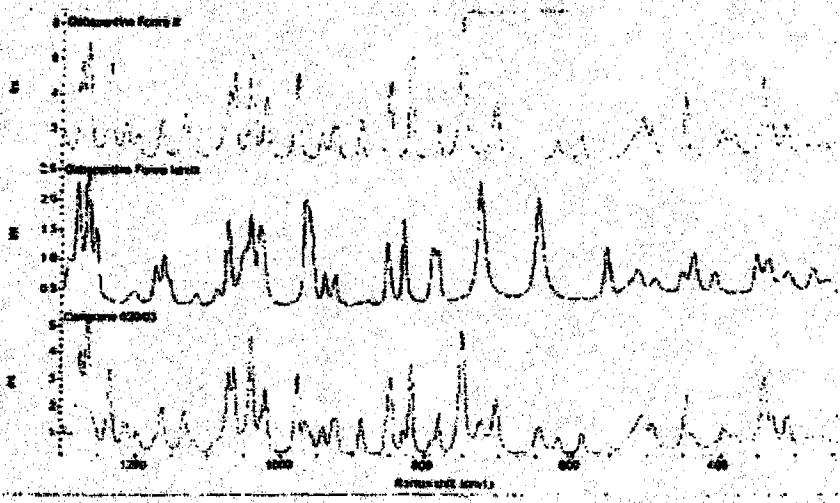


Figura 16

32

342

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

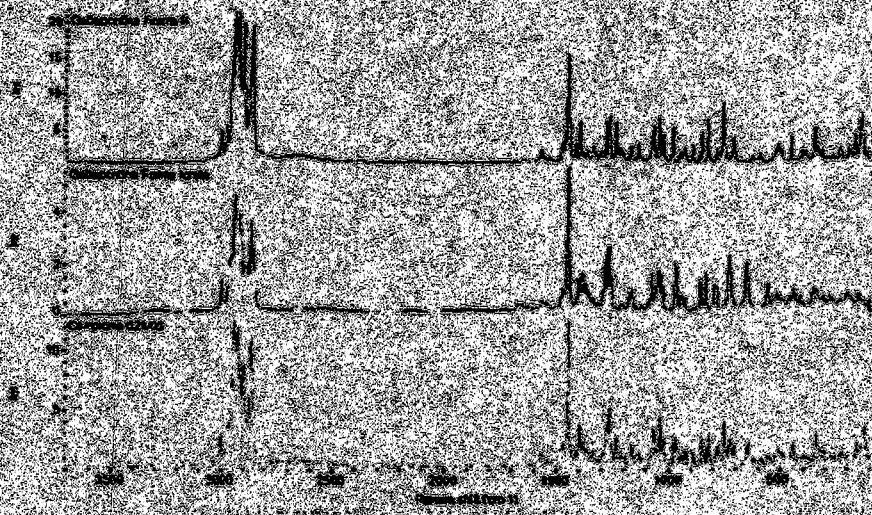


Figure 17

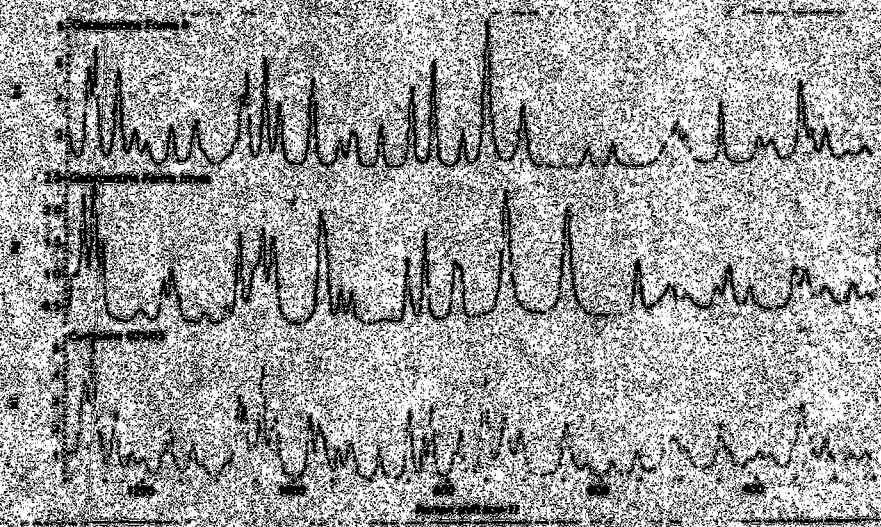


Figure 18

343
343

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

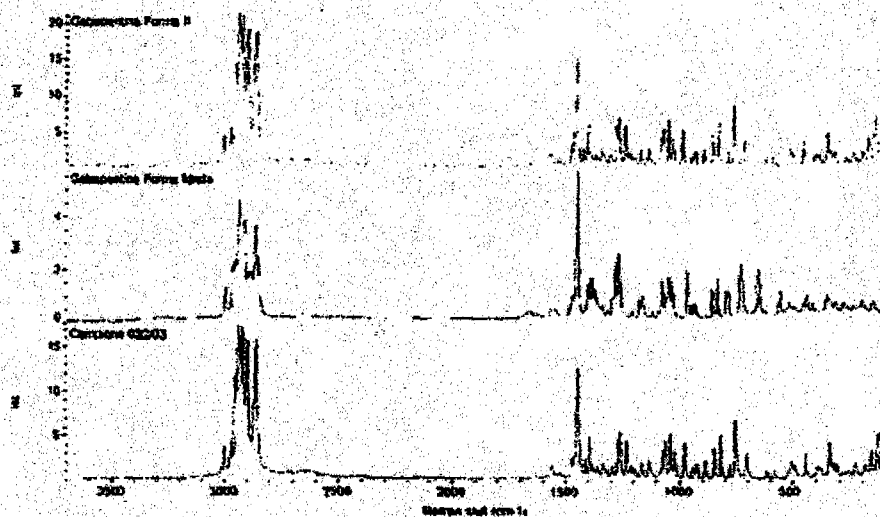


Figura 19

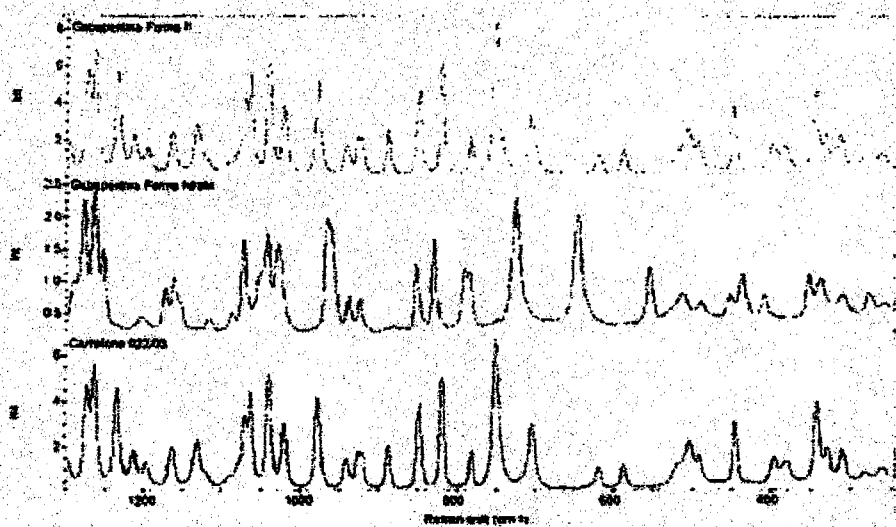


Figura 20

34

34

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132



Figure 21

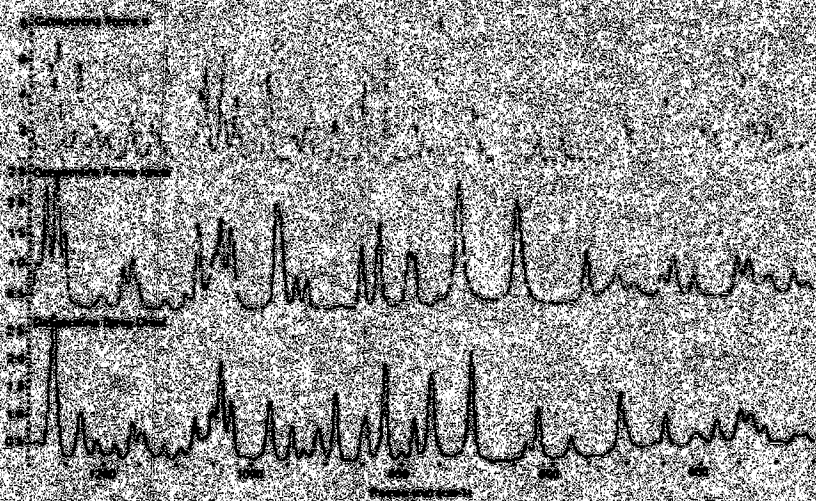


Figure 22

345

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

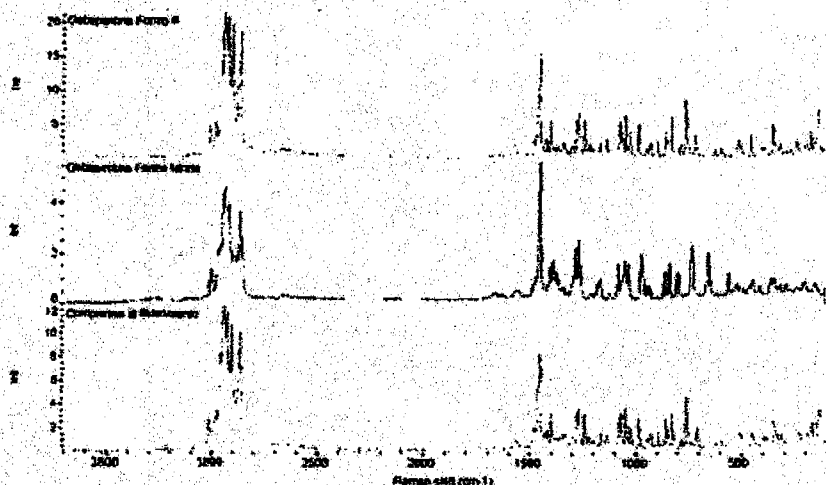


Figura 23

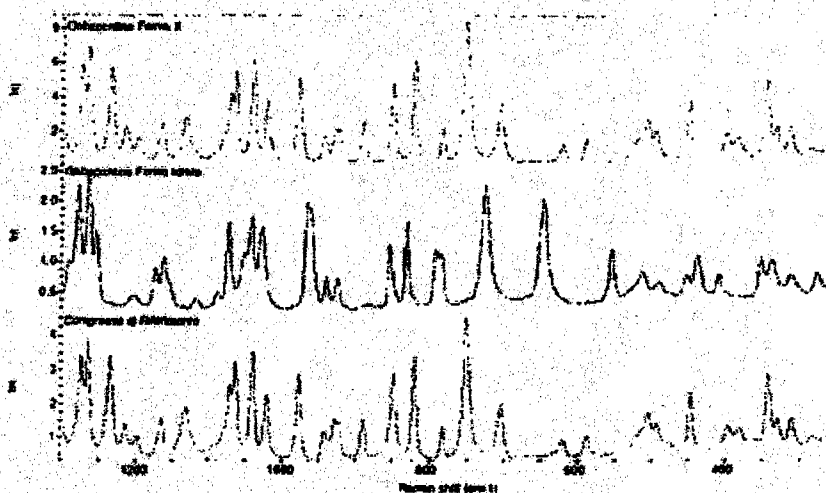


Figura 24

8. Finally, it has been further observed that compositions of the invention are able to maintain the titre of the lactam impurity below 0.2% by weight of gabapentin when subjected to standard stability test (storage conditions of 25°C with 60% of relative humidity and/or of 30°C with 65% of relative humidity). Two batches of a composition having the following ingredients in the recited amounts were prepared:

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

Gabapentin 88.99%
PEG 4000 4.56%
Starch, pregelatinized 4.45%
Silica, colloidal 0.50%
Magnesium stearate 0.50%

One batch was a 100 mg capsule formulations and the second batch was a 400 mg capsules formulation. The compositions were tested under the above stability conditions. Results in terms of lactam percentage by weight of gabapentin are reported in the following tables:

Batch 154/4 (400mg)	Specification	Time 0	25°C/60%U.R		30°C/65%U.R		
			1 month	3 month	1 month	2 month	3 month
Titre (%)	95.5-105.0	99.4	100.5	101.1	99.4	101.7	100.5
Lactam (% a.l.)	≤ 0.2	0.014	0.021	0.024	0.027	0.034	0.034

Batch 165/4 (100mg)	Specification	Time 0	25°C/60%U.R		30°C/65%U.R		
			1 month	3 month	1 month	2 month	3 month
Titre (%)	95.5-105.0	99.6	101.6	100.8	101.5	101.3	100.7
Lactam (% a.l.)	≤ 0.2	0.017	0.020	0.022	0.027	0.029	0.032

These data clearly show that the lactam content of the capsules under standard stability conditions does not exceed reference value i.e. 0.2% by weight of gabapentin. In turn, the above data demonstrates that melt granulating according to the invention allows the preparation of gabapentin pharmaceutical formulations wherein the active ingredient is particularly stable.

9. I declare further that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of this application or any patent issuing thereon.

Application No. 10/581,367
DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

10. Further Declarant saith not

Luca Rampoldi
Name:

23. 07. 2008
Date

348

348

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 06 64910

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K 31/00

Concepto Técnico No. 3332

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/EP2004/053233

Fecha de Presentación Interna:

02/12/2004

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios 14 - 21

1.2. Reivindicaciones: Folios 22 - 24

1.3. Oposiciones: Presentada por Tecnoquímicas: Folios 95 - 177 y
230-292

Presentada por Gynopharm: Folios 182 - 227

1.4. Rta a la oposición: Folios 293 - 299

1.5. Rta. Solicitante: Folios 309 - 347

1.6. Prioridad: Presentada en Italia, el 09.12.03, bajo el número
MI2003A002399

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Preparación farmacéutica que contiene gabapentin".

Según las reivindicaciones 1-18 se refiere a un granulado de gabapentin obtenido mediante la granulación con polietileno glicol y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones farmacéuticas estables de gabapentina.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones de la presente solicitud que solucionan la inestabilidad del activo al ser granuladas con propileno glicol.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/00

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Después de la lectura de los argumentos presentados por Tecnoquímicas y Gynopharm, así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

La oposición presentada por Tecnoquímicas se fundamenta en que el granulado por fusión es ampliamente conocido en la técnica, adjuntando los documentos US 3263006, US 3405208, US 3601847 y US 3700364, así como artículos relacionados con el tema escritos por Young, Alan, Schaefer, Passerini, Flanders y Motonori; adicionalmente, afirma que los polietilenglicoles son de amplio uso en la fabricación de formas farmacéuticas, tal como lo dice el Handbook de excipientes, finalmente hace mención a los documentos WO 03035040, WO 2003068186 y WO 2003002151 que mencionan igualmente la técnica de granulado por fusión, es decir la solicitud en trámite carece de nivel inventivo teniendo en cuenta las enseñanzas de los documentos citados.

De otra parte, la oposición presentada por Gynopharm se basa en que el documento WO 03035040 que enseña granulados de gabapentina y PEG, afectando la novedad de la presente solicitud

El solicitante argumenta en su respuesta a la oposición de Tecnoquímicas que solamente dos de todos los documentos citados en la oposición se refieren a procesos de granulado con PEG y que ninguno de estos documentos menciona o sugiere la granulación de gabapentina, de igual manera dice que el Handbook de excipientes no afecta el nivel inventivo, pues no se está reivindicando composiciones que contienen PEG. Respecto a WO 03035140, dice que éste revela técnicas convencionales de granulación y que no es lo mismo extrusión que granulación, finalmente, respecto a WO 03002141 dice que no menciona proceso alguno de granulación por fusión.

En cuanto a la oposición presentada por Gynopharm, el solicitante responde que el proceso enseñado en WO 03035140 es una granulación estándar y que, por lo tanto, no se revelan cada una de las características enseñadas en la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior, en las oposiciones se demuestra que el documento WO 03035140 que ya se enseñan granulados que contienen gabapentina y PEG (el óxido de polietileno es un sinónimo para el PEG) y composiciones como tabletas en donde se adiciona al granulado otros agentes.

En cuanto a la respuesta del solicitante, este demuestra que, efectivamente, la mayoría de los documentos citados por el Tecnoquímicas fallan en mostrar un proceso de granulación por fusión que impliquen PEG y gabapentina, pero omite que el artículo de Motonori enseña que la granulación por fusión es útil en activos que son susceptibles a hidrólisis.

En conclusión, las oposiciones presentadas son fundadas en cuanto al artículo de Motonori (Chem. Pharm Bull. 51(5) 487-493) y al documento WO 03035140, y éstos se tendrán en cuenta para el análisis de la patentabilidad de la presente solicitud.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La reivindicación 1 no es clara, pues define al polietileno glicol por un punto de fusión, cuando es claro que ese punto de fusión se obtiene por una forma química definida de dicho polietileno glicol, es decir, se recomienda la(s) fórmula(s) específica(s) del polietileno glicol que cumplen con ese rango de temperaturas de fusión.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 09.12.03, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 03035140	"Métodos de tratamiento que usan dosis de gabapentina de retención gástrica"	01.05.03
D2	Chem. Pharm Bull. 51(5) 487-493 (2003)	"Efecto del comportamiento de la cristalización del PEG 6000 en las propiedades de los gránulos preparados por granulación por fusión fluidizada"	31.05.03

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

- El documento WO 03035040 (citado en la oposición), en su ejemplo 3, enseña granulados y composiciones que comprenden:
 - Gabapentina 61.11%
 - Oxido de polietileno, que es lo mismo que polietilenglicol, 27.09%, que tiene un punto de fusión de 62-67°C (ver folio 300)
- La presente solicitud se relaciona con granulados que contienen:
 - Gabapentina
 - Polietilenglicol de punto de fusión entre 50-80°C.

Comparando elemento por elemento, se aprecia que los elementos característicos de la materia reivindicada se encuentran contenidos en D1, es decir, un granulado de gabapentina con un polietilenglicol de punto de fusión entre 50-80°C, afectando la novedad de la reivindicación 1, de igual manera pasa con las reivindicaciones 5, 7, 8, 9, 12, 15, 17 y 18, ya que D1 también enseñan granulados y composiciones en tabletas que comprenden gabapentina, polietilenoglicol y otros aditivos

351

6.2. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- El documento WO 03035040 (citado en la oposición), en su ejemplo 3, enseña granulados y composiciones que comprenden:
 - Gabapentina 61.11%
 - Oxido de polietileno, que es lo mismo que polietilenglicol, 27.09%, que tiene un punto de fusión de 62-67°C (ver folio 300).
 - Otros agentes
- El artículo "Efecto del comportamiento de la cristalización del PEG 6000 en las propiedades de los gránulos preparados por granulación por fusión fluidizada" (citado en la oposición) enseña que el procedimiento de granulación por fusión es de gran interés en el campo farmacéutico, ya que los gránulos pueden ser preparados simplemente sin el uso de solventes o agua para estabilizar activos que son susceptibles a hidrólisis.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar gránulos y composiciones de gabapentina mediante granulación por fusión, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar las formulaciones de D1, y combinarlas con las enseñanzas de D2, para producir las formulaciones que se reivindican con la expectativa de que también estables, ya que la granulación por fusión estabilizaría a la gabapentina, debido a que no se usaron agua o solventes durante el proceso de granulación.

Por todo lo anterior, se podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

7. **Conclusión:**

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 03035040	1, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 17 y 18	Novedad
		1-18	Nivel Inventivo
D2	Chem. Pharm Bull. 51(5) 487-493 (2003)	1-18	Nivel Inventivo

8. **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

- El señor solicitante en su respuesta dice, respecto a la caridad, que limitar el tipo de PEG a PEG 4000 y/o PEG 6000 es injustificado, puesto que lo importante es que el compuesto tenga el punto de fusión reclamado

Se le aclara al solicitante que lo que se pidió es que se definiera el PEG por una forma química definida que cumpliera con ese rango de punto de fusión, para que la materia reclamada quedara totalmente clara, pero nunca se le pidió que limitara a PEG 4000 y PEG 6000.

- Respecto a la novedad, el solicitante dice que WO 03035140 (D1) usaba un proceso de granulación en medio acuoso y que lo común entre D1 y la solicitud son los gránulos, pero en la solicitud se usa PEG fundido para prepararlos.

Respecto a este punto, leyendo las reivindicaciones presentadas, se aprecia que lo solicitado es un granulado de gabapentina con polietileno glicol que tiene un punto de fusión entre 50°C – 80°C, si comparamos con lo revelado en D1 (ejemplo v3), que revela granulados de 61.11% de gabapentina y 27.09% de polietilenglicol con punto de fusión de 62°C-67°C, así como composiciones que lo contienen, se demuestra que el elemento característico de la presente solicitud ya había sido revelado en D1. De otra parte, de la lectura de las reivindicaciones, se desprende el hecho de que nunca se ha reivindicado el proceso de granulación con PEG fundido y, por lo tanto el elemento característico es el granulado como tal, que como se ha ido demostrando, no es nuevo a la luz de lo revelado en D1.

- Respecto al nivel inventivo, el solicitante afirma que ni D1, ni D2 mencionan la estabilidad de la gabapentina, ya que D1 se enfoca en la liberación controlada del compuesto y D2 menciona las bondades de los procesos de granulación con PEG 6000, pero sin mencionar compuestos específicos. De igual manera, adjunta estudios hechos por el solicitante donde demuestra la estabilidad comprobada del compuesto cuando se aplica la granulación de la presente solicitud.

Lo importante de explicar en este punto, radica en que es la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, la que afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que D1 ya enseñaba gránulos de gabapentina-PEG y D2 enseña que el procedimiento de granulación por fusión es de gran interés en el campo farmacéutico, ya que los gránulos pueden ser preparados simplemente sin el uso de solventes o agua para estabilizar activos que son susceptibles a hidrólisis, y de igual manera expone las bondades del PEG 6000 dentro de dicho procedimiento, por lo tanto un técnico medio en formulación farmacéutica en búsqueda de formulaciones estables de gabapentina, estaría en capacidad de tomar los gránulos de D1 y, usando el procedimiento revelado en D2, proceder a fabricar un granulado por fusión de gabapentina-PEG 6000, con la expectativa de obtener un granulado más estable, puesto que no se usa agua u otro ingrediente que interfiera con el activo, que es lo que se demuestra en los estudios presentados por el solicitante. En conclusión, son las enseñanzas de D1 con D2 las que afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-18 (folios 22-24) de la presente solicitud.

CONCEPTO TECNICO No. 3332	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--