

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. PATENTE DE INVENCION

Expediente: 07-007.599

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 07-007599-00014-0000

Fecha: 2009-10-21 15:32:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 20

Titular NYCOMED DANMARK APS

Asunto: CONTESTACIÓN A OPOSICIONES.

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, portador de la tarjeta profesional número 73.583 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderado de **NYCOMED DANMARK APS**, por medio del presente memorial acudo a la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio en virtud de los preceptos del artículo 43 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con el fin de **dar respuesta** al escrito de Oposiciones presentado por la Sociedad PROCAPS S.A., notificado mediante fijación en lista del 10 de julio de 2009 de 2009,

1. Antes de entrar a discutir los argumentos presentados por la Sociedad opositora, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del Solicitante presentar un nuevo pliego reivindicatorio, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

(i) En la reivindicación 11, el conector “y” ha sido sustituido por el conector “o”, por cuestiones lingüísticas.

(ii) De otra parte, se han modificado las reivindicaciones 22 y 23 para incluir la limitación adicional que establece la condición de que en el proceso reivindicado “se lleva a cabo un mezclado intensivo en la forma de molienda conjunta sin adición de agua” y que “la relación molar entre la droga y la/s sustancia/s alcalina/s (aminoácido/s) se encuentra entre 1:100 y 1:1”.

Dme-163038

El sustento para estas limitaciones se puede encontrar en la página 35 líneas 1-10 y la página 28, líneas 14-16, respectivamente.

Como bien lo puede notar ese Despacho, resulta notable que debido al hecho de que se podrían adicionar otros excipientes (alcalinos) a las tabletas previamente a la compresión, la relación molar reivindicada en las reivindicaciones 22 y 23 y sus dependientes no será percibido en el producto final, sino que solamente en el paso 1 (c) durante el proceso.

Con respecto a las modificaciones propuestas, me permito manifestar a ese Despacho que las mismas no amplían de ninguna manera el alcance de la presente invención, toda vez que están dirigidas a definir más claramente la invención reivindicada.

2. La compañía PROCAPS S.A. presentó observaciones contra la solicitud de patente de mi solicitante, con fundamento en el hecho de que la invención reivindicada en el expediente 07-007.599 no cumple con los preceptos de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486.

Las normas en comento establecen lo siguiente:

“Artículo 14

Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”

“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.”

En virtud de lo establecido en las normas citadas anteriormente, se colige que el análisis del nivel inventivo de una invención determinada se debe mirar con base en dos aspectos principales: (i) el estado de la técnica más cercano, y (ii) si la invención bajo estudio

3
384
393

tomada como un "todo" podría derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica encontrado. De la lectura de las Oposiciones presentadas por PROCAPS, es claro que la supuesta carencia de Nivel Inventivo de la presente invención solamente es el resultado de suposiciones meramente subjetivas que no tienen un sustento técnico contundente para sustentar sus argumentaciones, como me permito demostrarlo a continuación.

3. Ahora bien, las Observaciones presentadas se pueden resumir como sigue:

(i) De acuerdo con el Observante, el documento WO 99/09988 (de aquí en adelante D1) revela *"composiciones farmacéuticas que contienen carboxamidas enólicas del tipo de agente antiinflamatorio de meloxicam que exhiben una mejorada biodisponibilidad, solubilidad acuosa, mejorado comportamiento de disolución sobre una amplia gama de pH, que está preparado por la modificación de la estructura de cristal del activo por la homogenización en seco o humedad mecánica que incluye dos componentes, donde uno de ellos es seleccionado de un grupo oligo y un mejorador de disolución o agente alcalizante. Particularmente, en el ejemplo IV/11 y IV/12 así como en las cláusulas 1, 6, 9, 17 y 21 se define un proceso que comprende los pasos de co-mezclar ciclodextrina beta, meloxicam, (NSAID) y carbonato de sodio bajo condiciones en seco. Como tal la disolución es caracterizada en la tabla 13"*.

Sobre este particular, me permito manifestar a ese Despacho que no puedo estar de acuerdo con ésta argumentación del Observante, toda vez que la información revelada en el documento citado no es suficiente para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, como así lo demanda la norma citada. En efecto, el Examinador bien puede notar que la información contenida en este documento D1 no enseña o sugiere a la persona versada en la materia la forma de llegar de manera obvia al objeto de la presente invención como para desvirtuar su nivel inventivo.

Este documento WO 99/09988 (D1) revela composiciones farmacéuticas de meloxicam preparadas por modificación de la estructura cristalina del fármaco, dichas composiciones muestran un comportamiento de disolución mejorado sobre un amplio rango de pH (Ver resumen).

395
394

El ejemplo IV/12 de dicho documento D1 revela una molienda seca de 53,14 g de fármaco (aprox. 0,1 mol (moxicam: 351 g/mol)), 0,5 g de alcali (aprox. 0,005 mol (carbonato de sodio: 106 g/mol)), así como excipientes (beta ciclodextrina) para obtener una composición amorfa granular de flujo libre. La relación entre el fármaco y la sustancia alcalina es, así, aproximadamente 20:1. Parece que la composición resultante se utiliza para la manufactura de base para una crema oftálmica (ejemplo V/4). Además, parece que la adición de ciclodextrina resulta en una mejora de la solubilidad y biodisponibilidad (página 4, quinto párrafo).

Sin embargo, la reivindicación 1 de la presente invención como ha sido modificada es novedosa con respecto a este documento D1, ya que el ejemplo IV/12 no revela una relación molar entre droga y sustancia activa entre 1:100 y 1:1. Adicionalmente, las reivindicaciones 22 y 23 de la presente invención resultan novedosas con respecto a D1, ya que dicho documento no revelan composiciones farmacéuticas de administración oral en el ejemplo IV/12 (la composición en el ejemplo IV/12 es parte de una base de crema oftálmica). De hecho, la composición farmacéutica producida en el ejemplo V/4 que usa la crema base comprende ambas altas cantidades de parafina y cera de abeja (cera flava); ninguno de estos ingredientes son adecuados para administración oral. Más aún, no se revelan composiciones estables con el perfil de disolución específico. De hecho, la composición en el ejemplo IV/12 de D1 está en forma de un polvo amorfo, lo cual es evidentemente menos estable que una composición con una estructura cristalina predominante.

Ahora bien, de los documentos citados por el opositor, es claro que solamente este documento WO 99/09988 constituiría el estado de la técnica más cercano. Este documento se relaciona con un método que comprende la molienda seca de droga y alcali. Más aún, se relaciona a composiciones de AINES (NSAID) con solubilidad y biodisponibilidad mejorada.

Sin embargo, la diferencia técnica principal que existe entre la reivindicación 1 modificada en la presente invención y lo divulgado en D1 es que este documento no revela un proceso para manufacturar una forma de dosificación oral con una rápida disolución en fluido gástrico, en donde la relación molar entre la droga y el alcali se encuentra en el rango entre 1:100 y 1:1. Más precisamente, los ejemplos IV/12 y V/4 en D1 revelan una composición oftálmica amorfa en donde la relación molar entre la droga y el alcali es aproximadamente 20:1.

396
395

El efecto técnico conferido por esta diferencia es que la co-molienda seca de cantidades relativamente grandes de sustancia alcalina con droga, en donde la relación molar de sustancia alcalina es al menos 1:1, resulta en la creación eficiente de un "micro-ambiente" alcalino para las drogas con baja solubilidad en ácido por proporcionar un contacto físico cercano entre la droga y el agente alcalino. El inventor de la presente invención ha observado que este incremento local en pH resulta en una disolución mejorada de la droga bajo condiciones acídicas en el estómago (véase memoria descriptiva y ejemplos de la presente solicitud). Más aún, el contacto físico cercano entre la droga y la sustancia alcalina parece resultar en una mejora en la estabilidad del producto, es decir, las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen una vida útil comparada con las composiciones del arte previo (véase ejemplo 10).

Entonces, a partir del estado de la técnica más cercano (esto es, el documento D1), el problema técnico objetivo de la presente invención recae en proveer una composición para administración oral con una droga de baja solubilidad bajo condiciones acídicas (ej. AINES); en donde dicha composición posee propiedades de disolución mejoradas bajo condiciones acídicas, así como una vida útil de almacenamiento mejorada. Este problema objetivo se soluciona mediante la provisión de un método de manufactura en donde la droga es co-molida bajo condiciones secas con una o más sustancias alcalinas a una relación molar entre 1:100 y 1:1, que resulta en una composición estable con propiedades de disolución mejorada en fluido gástrico.

Por el contrario, D1 revela una relación muy baja de AINES: sustancia alcalina (20:1). WO 99/09988 no provee sugerencia que la disolución y vida útil de una composición oral puede ser obtenida incrementando esta relación en 20 veces con relación al procedimiento de co-molienda seca. De hecho, las enseñanzas derivadas de D1 son que la adición de polisacáridos o oligosacáridos (en particular, ciclodextrina) es necesaria para lograr una composición con características de disolución buenas, ya que cada ejemplo de D1 cita un oligo o polisacárido como un ingrediente de la formulación. Más aún, una persona versada en la materia conoce que la beta-ciclodextrina es un oligosacárido ampliamente utilizado para mejorar la disolución y biodisponibilidad de drogas (véase texto adjunto, página 165, párrafo 2, líneas 18-21). Así, las enseñanzas de D1 se dirigen a que las propiedades de disolución mejoradas reivindicadas de la composición en el ejemplo IV/12 son causada por la presencia de la ciclodextrina y no por la presencia de una sustancia alcalina. Más aún, basándose en los

387
396

ejemplos de D1, parece que la adición de menores cantidades de sustancia alcalina es enteramente opcional y no es un componente que se toma en consideración con respecto a la obtención de composiciones estables con propiedades de disolución mejoradas.

Asimismo, no hay indicación en D1 que la sustancia alcalina debería estar presente en el paso de co-molienda cuando se manufactura la formulación: de hecho, en muchos ejemplos (incluido el ejemplo V/2, el cual se relaciona con tabletas de liberación inmediata, es decir, una formulación oral), el meloxicam es co-molido con el oligosacárido o polisacárido, y si una sustancia alcalina es adicionada, es adicionada luego del paso de co-molienda.

Por consiguiente, D1 enseña que el oligosacárido y/o polisacárido es el ingrediente clave en las formulaciones reivindicadas, responsable de las mejoras principales de disolución. De esta manera, D1 no contiene la menor insinuación para una persona versada en la materia que la relación molar entre el AINES y la sustancia alcalina es importante para lograr una disolución mejorada de formulaciones estables orales de AINES. Tampoco podría este entender la importancia de asegurar que la sustancia alcalina esté presente en el paso de co-molienda para lograr tal efecto – de hecho, el ejemplo V/2 direcciona en contrario a esta idea.

Así, una persona versada en la materia, que intenta resolver los problemas de disolución con AINES, creería a partir de D1 que el uso de oligosacáridos y/o polisacáridos podría resolver el problema y no tendría motivación para intentar investigar si alguna relación molar AINES particular : sustancia alcalina podría mejorar la disolución de AINES. De hecho, es claro para la persona versada que los contenidos de D1 enseñan todo lo contrario respecto a lo reivindicado en la presente invención, ya que el ejemplo IV/12 resulta en la formación de una composición con una estructura amorfa menos estable.

Sin estas enseñanzas en el documento citado por el Observante, el Examinador puede colegir que la persona versada en la materia no tendría motivación alguna para realizar las modificaciones necesarias sobre las composiciones allí enseñadas para llegar de manera obvia a la composición específica reivindicada en la presente invención. De hecho, es claro que este documento no está enfocado a lograr la solución alcanzada mediante la presente invención.

En consecuencia, este argumento del Observante con base en la citación del documento WO 99/09988 no es suficiente para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención.

398
397

(ii). En opinión del Observante, el documento WO 01/41536 (De aquí en adelante denominado como D2) ***“revela una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de celecoxib y uno o varios excipientes. Particularmente, en el ejemplo 6 revela un proceso que comprende los pasos de co-mezclar un compuesto polimérico de celecoxib y carbonato de sodio en condiciones en seco”***.

Nuevamente el Observante incurre en el error de analizar el nivel inventivo de la presente invención con base en las enseñanzas de un documento que no sugiere la forma en que la persona versada en la materia pueda llegar de manera obvia al objeto reivindicado. De hecho, sobre la citación de éste documento D2, respetuosamente me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que tal documento no constituye el estado de la técnica más cercano como para que permita conducir a la persona versada en la materia al objeto de la presente invención.

En efecto, este documento WO 01/41536 (D2) revela la molienda seca de un compuesto amorfo celecoxib-polímero (droga + polímero) junto con agentes efervescentes (ácido cítrico y bicarbonato de sodio (alcali)). La droga ha sido secada por pulverización con povidona (inhibidor de la cristalización polimérica) previo al procedimiento de molienda. La formulación muestra un comienzo más rápido del efecto terapéutico de la droga.

Es de reiterar que la reivindicación 1, como ha sido modificada, es novedosa por sobre D2, ya que no se revela una relación molar entre droga y sustancia alcalina entre 1:100 y 1:1. De la misma manera, las reivindicaciones 22 y 23 son novedosas con respecto a lo enseñado en D2, ya que no se revelan composiciones estables con perfiles de disolución específicos.

Por consiguiente, en vista de los argumentos expresados, se considera respetuosamente que las reivindicaciones 1, 22 y 23 modificadas son novedosas sobre el arte previo citado D1-D2. Consecuentemente, las reivindicaciones dependientes 2-21 y 24-34 son novedosas sobre D1-D2.

Ahora bien, con respecto al nivel inventivo, el Examinador notará que los mismos argumentos esgrimidos para el documento D1 aplican para el documento D2, ya que no hay divulgación en este documento D2 sobre cómo obtener composiciones para administración oral con una disolución rápida y una vida útil mejorada. Ambos documentos citados revelan métodos que emplean granulación mojada. Los métodos de granulación mojada no forman

399
398

parte de la presente invención, ya que parecen resultar composiciones menos estables a partir de estos métodos de granulación mojada (página 5, línea 39 – página 6, línea 10, así como páginas 3 y 4). Más aún, los métodos de granulación mojada emplean pasos adicionales costosos comparados con el método seco de la presente invención. De hecho, el documento D2 enseña en contrario de la presente invención, ya que se argumenta que la droga cristalina celecoxib tiene un número de propiedades indeseadas (página 2, líneas 15-22 y páginas 3, líneas 12-19) y que los problemas con relación a la forma cristalina se pueden resolver mediante la forma amorfa presumiblemente relativamente inestable en combinación con un inhibidor de la cristalización polimérica (página 3, línea 29 – página 4, línea 15, así como reivindicación 5).

De esta manera, se ha demostrado que éste documento D2 tampoco es contundente para desvirtuar el nivel inventivo de la presente Invención, dado que dicho documento no considera aspectos técnicos esenciales para la composición reivindicada en la presente invención. Por consiguiente, el problema y la solución considerados en el documento WO 01/41536 no pueden conducir en forma obvia a la presente invención.

En consecuencia, tampoco es de recibo esta argumentación del Observante, toda vez que el documento D2 no enseña ni sugiere la forma de llegar a la presente invención.

(iii). El Observante concluye que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo contemplado por el artículo 18 de la Decisión 486, argumentando que se deriva de manera evidente de la combinación de los documentos citados D1 y D2.

Sobre este particular, resulta sorprendente que el Observante no demuestre con pruebas contundentes, la manera como la persona versada en la materia habría podido llegar de manera evidente al objeto de la presente invención. Es claro que su análisis se limitó simplemente a la comparación de los apartes preferidos de los textos citados, sin considerar en más detalle los aspectos que diferencian la presente invención de las enseñanzas de los documentos citados. Este hecho simplemente corrobora la intención del Observante para desvirtuar la patentabilidad de una invención novedosa como la de la presente invención, sin presentar argumentos contundentes que demuestren tal carencia de patentabilidad. Una comparación superficial como la realizada por el Observante NO constituye un argumento contundente que deba ser tenido en cuenta por el Examinador para rechazar la patentabilidad de la presente invención.

4007
399

En efecto, el Observante se limita únicamente a citar determinados apartes de los textos en cuestión y fragmentar la presente invención hasta elementos comunes con el fin de desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, lo cual es a todas luces un análisis incorrecto. En efecto, la invención reivindicada debe considerarse como un "todo", esto es, el conjunto de elementos que lleva a la obtención de un resultado deseado. En el presente caso, es la composición específica de la presente invención y su procedimiento de preparación los que exhiben ventajas que no habían sido posibles hasta el momento en el estado de la técnica.

Por el contrario, el solicitante si ha suministrado información valiosa dentro de la descripción de su invención, la cual demuestra el aspecto inventivo y las ventajas de la composición y el proceso reivindicados sobre los productos y procedimientos convencionales de este tipo. De manera general, el solicitante ha sustentado experimentalmente la forma como la composición reivindicada y su proceso de preparación permite mejorar los perfiles de disolución y la estabilidad de las composiciones. Sobre este particular, el Examinador puede notar que el Observante no hace ninguna referencia o comentarios sobre este aspecto novedoso de la presente invención. De hecho, el Observante no indica de manera clara y precisa, la forma en la cual la persona versada en la materia podría modificar las enseñanzas de los documentos citados para que dicha persona pudiera derivar la presente invención. No obstante, tal motivación no sería posible, dado que los documentos citados no le enseñan ni le sugieren a la persona versada en la materia de qué manera podrían conducirla de manera obvia las enseñanzas de la presente invención.

Teniendo en cuenta los argumentos expresados precedentemente, los documentos del arte previo, solos o en combinación, no sugieren o puntualizan las composiciones farmacéuticas estables de AINES que comprenden una sustancia alcalina o aminoácidos, las cuales tienen perfiles de disolución específicos trayendo aparejado propiedades de disolución rápida. Las composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 22 y 23 tienen propiedades deseables en comparación con las del arte previo, por lo cual, involucran mérito inventivo. Así, de manera contraria a lo que afirma el Observante en su escrito, D1 solo o en combinación con D2 no provee ningún incentivo o sugerencia acerca de la reivindicación 1 modificada. Por estas razones, se considera que el problema objetivo subyacente a las reivindicaciones de la presente invención no es obvio para una persona versada en la materia, y por ende, involucra mérito inventivo.

78
401
400

4. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho que declare fundadas las Observaciones impugnadas por carecer de contundencia y pruebas para demostrar que, efectivamente, la presente invención carece de los requisitos de patentabilidad de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones. Y dado que el Observante no ha hecho tales demostraciones, atentamente solicito a esa Oficina se sirva conceder el privilegio solicitado, dado que la presente invención si posee los requisitos de novedad y nivel inventivo exigidos por la legislación Andina.

5. Anexo me permito presentar:

(i) Copia del Recibo oficial No. 09-65339, que acredita el pago de las tasas en virtud de las modificaciones realizadas.

(ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza el actualmente presentado, en la cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

(iii) Formulario de modificación.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa a ese Despacho se sirva tener en cuenta las reivindicaciones aportadas junto con el presente escrito y los argumentos expuestos, y de conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

De Ustedes,


MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá
T.P. 73583 del C.S. de la J.

N/Ref: 60898

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

CLIENTE: MOELLER & CO

REF: 60888

\$111.000 MODIFICACION

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 65,334
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 07-007599- -00014-0000

Fecha: 2009-10-21 15:32:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 20

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PRIETO & CARRIZOSA S.A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	60765655	03/09/2009	22,081,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
	TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE Nº.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-007599- -00014-0000

Fecha: 2009-10-21 15:32:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 20

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

☐ Corrección error material

☒ Modificación de una solicitud

SOLICITANTE

Nombre: NYCOMED DANMARK APS

Dirección:

Domicilio: DINAMARCA.

Lugar de Constitución: ALEMANIA.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cual

Número:

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: MAURICIO PATIÑO BONNET

Dirección: Cr. 9 # 74-08 Oficina 403

Teléfono: 3268600 Fax: 3268610

E-mail: patmarks@prietocarrizosa.com.co

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Número: 11.342.699 TP: 73.583

Número de Expediente: 07 007599

Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo pliego reivindicatorio en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

(i). En la reivindicación 11, el conector "y" ha sido sustituido por el conector "o", por cuestiones lingüísticas.

(ii) De otra parte, se han modificado las reivindicaciones 22 y 23 para incluir la limitación adicional que establece la condición de que en el proceso reivindicado **"se lleva a cabo un mezclado intensivo en la forma de molienda conjunta sin adición de agua"** y que **"la relación molar entre la droga y la/s sustancia/s alcalina/s (aminoácido/s) se encuentra entre 1:100 y 1:1"**.

Comprobante de pago No: 09 - 65,334

Fecha: 3 de septiembre de 2009

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☒ Poder, si fuere el caso. (Ya obra en el expediente)

☒ Documentos que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica. (Ya obra en el expediente)

NOMBRE: MAURICIO PATIÑO BONNET

FIRMA:

C.C. Número 11.342.699 TP 73.583

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que tiene rápida disolución de la droga activa en el fluido gástrico, caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) proveer una droga activa,
 - b) proporcionar una o más sustancias alcalinas; y
 - c) mezclar dicha droga activa y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) y opcionalmente uno o más excipientes por molienda conjunta sin agregar líquido, y opcionalmente
 - d) mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente
 - e) comprimir dicha mezcla c) o d) en forma de una tableta;
- donde la droga activa tiene una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o con un valor de pK_a menor que 5,5; y donde la relación molar entre la droga activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s) comprende entre 1:100 y 1:1.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el paso c) de molienda conjunta se aplica únicamente a la droga activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s).

3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho proceso se lleva a cabo bajo condiciones secas excluyendo el uso

de líquidos.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la relación molar entre la droga activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s) comprende entre 1:100 y 1:10.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la relación molar entre la droga activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s) comprende entre 1:10 y 1:40 y en donde dicha droga activa es Lornoxicam.

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la(s) sustancia(s) alcalina(s) es/son soluble(s) en agua, en donde 1 parte de dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) puede/n ser disuelta(s) en un máximo de 100 partes de agua.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) es/son una sal de un ácido orgánico, un ácido inorgánico, una amina orgánica o un aminoácido o un derivado del mismo.

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) es/son un aminoácido o un derivado del mismo.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8,

caracterizado porque dicho aminoácido o derivado del mismo es lisina, arginina o histidina.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el ácido orgánico y el ácido inorgánico poseen un valor de pKa en el rango de 4-14.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) es/son una sal de un ácido inorgánico seleccionado entre ácido carbónico o ácido fosfórico.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha droga activa es una AINES o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque dicha AINES es una tiazincarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque dicha AINES es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, ácido tolfenámico o tenoxicam o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha mollienda conjunta se lleva a cabo usando una compactadora de rodillo.

16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las rei-

vindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha molienda conjunta se lleva a cabo usando un molino de bolas.

17. Una composición farmacéutica, caracterizada porque puede obtenerse mediante un proceso como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque comprende:

- una AINES; y
- un aminoácido o un derivado del mismo.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque

- la droga activa es empiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofeno, ácido tolfenámico o dexibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de los mismos;
- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada porque

- la droga activa es lornoxicam o una sal farmacéuticamente aceptable; y
- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque

- la droga activa es lornoxicam;
- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

22. Una composición farmacéutica estable de administración oral, caracterizada porque comprende:

- una AINES o una sal a farmacéuticamente aceptable de las mismas;
- una o más sustancia(s) alcalina(s) seleccionada(s) entre una sal que contiene un anión seleccionado entre CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , y un catión seleccionado entre Na^+ y K^+ ;

- y un aglutinante en la forma de un polímero hidrofílico; donde la composición posee un perfil de disolución *in vitro*, al someterse a un método de prueba de disolución empleando HCl 0,1 N equilibrado a 37 °C como medio de disolución y un aparato de disolución de paletas USP con una velocidad de agitación de 50 rpm, caracterizado porque al menos 50% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución; y

donde dicha composición ha sido elaborada por un proceso que utiliza el mezclado intensivo en la forma de molienda conjunta sin agregar líquido,

donde dicha composición ha sido elaborada por un proceso que comprende mezclar dicho AINES, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o prodroga del mismo y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) y opcionalmente uno o más excipientes por molienda conjunta sin agregar líquido, donde la relación molar entre dicho AINES o sal farmacéuticamente aceptable del

mismo o prodroga del mismo y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) comprende entre 1:100 y 1:1.

23. Una composición farmacéutica para la administración oral, caracterizada porque comprende:

- un AINES o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- uno o más aminoácidos o derivados de los mismos;

donde la composición posee un perfil de disolución *in vitro*, al someterse a un método de prueba de disolución empleando HCl 0,1 N equilibrado a 37 °C como medio de disolución y un aparato de disolución de paletas USP con una velocidad de agitación de 50 rpm, caracterizado porque al menos 50% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución; y

donde dicha composición ha sido elaborada por un proceso que utiliza el mezclado intensivo en la forma de molienda conjunta sin agregar líquido,

donde dicha composición ha sido elaborada por un proceso que comprende mezclar dicho AINES o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o prodroga del mismo y dichos uno o más aminoácidos o derivados del mismo y opcionalmente uno o más excipientes por molienda conjunta sin agregar líquido, donde la relación molar entre dicho AINES o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o prodroga del mismo y dichos uno o más aminoácidos o derivados del mismo comprende entre 1:100 y

1:1.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada porque dicho aminoácido o derivado del mismo es histidina, lisina o arginina.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, caracterizada porque dicha AINES es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, caracterizada porque dicha AINES es lornoxicam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada porque dicha AINES es lornoxicam y donde dicho aminoácido o derivado del mismo es lisina.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada porque dicha AINES es lornoxicam y donde dicho aminoácido o derivado del mismo es arginina.

29. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-28, caracterizada porque la composición comprende un opioide o triptan en combinación con Lornoxicam.

30. La composición de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 17-29 o el método de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque la droga activa es Lornoxicam.

31. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-30 o el método de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, caracterizada porque cada composición comprende 4-12 mg de Lornoxicam.

32. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-31 o el método de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, caracterizada porque dicha composición está en la forma de una tableta comprimida.

33. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-32 o el método de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque la relación molar de Lornoxicam y la(s) sustancia(s) alcalina(s) está comprendida entre 1:100 y 1:10.

34. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-32, caracterizado porque la relación molar de la sustancia activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s) está comprendida entre 1:100 y 1:1.



US006713089B1

412
D1X11

(12) **United States Patent**
Bertelsen et al.

(10) Patent No.: **US 6,713,089 B1**
(45) Date of Patent: **Mar. 30, 2004**

(54) **QUICK RELEASE PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS OF DRUG SUBSTANCES**

(75) Inventors: Poul Bertelsen, Vanløse (DK); Niels
Gjørlov Hansen, Fredericksberg (DK);
Hermann Ruckendorfer, Reichenthal
(AT); Shigeru Imai, Ageo (JP)

(73) Assignee: Nycomed Danmark A/S, Roskilde
(DK)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: 09/786,864

(22) PCT Filed: Sep. 10, 1999

(86) PCT No.: PCT/DK99/00480

§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: Jul. 10, 2001

(87) PCT Pub. No.: WO00/15195

PCT Pub. Date: Mar. 23, 2000

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 10, 1998 (DK) 1998 01143

(51) Int. Cl.⁷ A61K 9/14; A61K 9/16;
A61K 9/20; A61K 9/28

(52) U.S. Cl. 424/489; 424/490; 424/464;
424/474

(58) Field of Search 424/489, 490,
424/464, 474

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,401,513 A * 3/1995 Wehling et al. 424/464

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO 95/32737 12/1995 A61K/47/40
WO WO/96/14839 5/1996 A61K/31/19

OTHER PUBLICATIONS

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, pp
1641-1647.*

* cited by examiner

Primary Examiner—Thurman K. Page

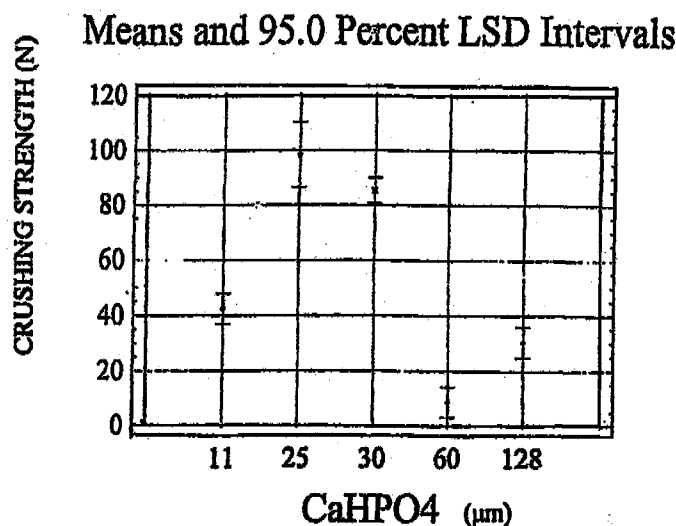
Assistant Examiner—Amy E Pulliam

(74) Attorney, Agent, or Firm—Peter F. Corless; Christine
C. O'Day; Edwards & Angell, LLP

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to an oral modified release
pharmaceutical composition for the administration of a
therapeutically and/or prophylactically effective amount of
an active substance (a drug substance), to obtain a relatively
fast or quick onset of the therapeutic and/or prophylactic
effect. The drug substances contained in a modified release
pharmaceutical composition according to the invention are
suitably a drug substance which has a pKa value below
about 5, such as in a range of from about 4 to about 5. The
composition is based on a powder comprising a therapeuti-
cally and/or prophylactically active substance and has such
a particle size that: when the powder is subjected to a sieve
analysis, then at least about 90% w/w of the particles pass
through a 180 micron sieve, and when the powder is
contacted with an aqueous medium to form a particulate
composition, which as such a particle size that when the
particulate composition is subjected to a sieve analysis, then
at least about 50% w/w of the particles passes through a 180
micron sieve. Further more, the composition, when tested in
accordance with the dissolution method (I) defines herein,
employing 0.07 HCl as dissolution medium, release at least
about 50% w/w of the active substance within the first 20
minutes of the test.

66 Claims, 3 Drawing Sheets



least about 94% w/w, at least about 95% w/w, at least about 96% w/w, at least about 97% w/w, at least about 97% w/w, at least about 98% w/w or at least about 99% w/w of the particles passes through sieve 180 μ m, the powder being contacted with an aqueous medium to form a particulate composition, which has such a particle size that—when the particulate composition is subjected to a sieve analysis—then at least about 50% w/w such as, e.g., at least about 55% w/w, at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w, at least about 75% w/w, at least about 80% w/w, at least about 85% w/w, at least about 90% w/w or at least about 95% w/w of the particles passes through sieve 180 μ m, and

the composition—when tested in accordance with the dissolution method I defined herein employing 0.07 N hydrochloric acid as dissolution medium—releases at least about 50% w/w of the active substance within the first 20 min of the test.

In another aspect the invention relates to a quick release pharmaceutical composition for oral administration comprising a therapeutically and/or prophylactically active substance which has a solubility of at the most 0.1% w/v in 0.1 N hydrochloric acid at room temperature,

the composition being in the form of a particulate composition or being based on a particulate composition which is obtained by contacting a powder comprising the therapeutically and/or prophylactically active substance with an aqueous medium in such a manner that the mean particle size of the particles of the particulate composition is at the most about 100% larger than the mean particle size of the powder before contact with the aqueous medium, and

the composition—when tested in accordance with the dissolution method I defined herein employing 0.07 N hydrochloric acid as dissolution medium—releases at least about 50% w/w of the active substance within the first 20 min of the test.

In preferred embodiments, the composition releases at least 55% w/w such as, e.g., at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w, at least about 75% w/w, at least about 80% w/w, at least about 85% w/w, at least about 90% w/w, at least about 95% w/w, at least about 96% w/w, at least about 97% w/w, at least about 98% w/w or at least about 99% w/w of the total active drug substance present in the composition within the first 20 min of the test.

In another aspect the invention relates to a method for the preparation of a composition according to the invention, the method comprising the steps of

- i) mixing the therapeutically and/or prophylactically active substance with a) an alkaline substance, b) a filler having binding properties, and, optionally, c) other pharmaceutically acceptable excipients to obtain a powder mixture,
- ii) contacting the thus obtained powder mixture with an aqueous medium to obtain a wet powder,
- iii) drying the thus obtained wet powder at a temperature above room temperature until the water content in the powder is at the most about 5% w/w determined as described herein, to obtain a first particulate mixture,
- iv) sieving the thus obtained first particulate mixture,
- v) optionally, adding any further pharmaceutically acceptable excipients to obtain a second particulate mixture,
- vi) optionally, compressing the thus obtained second particulate mixture into tablets, and
- vii) optionally, coating the thus obtained tablets.

In still further aspects the invention relates to a method for treatment and/or prophylaxis of acute pain and/or mild or moderate pain comprising administering to a patient an effective amount of a therapeutically and/or prophylactically active drug substance in the form of a quick release composition according to the invention.

As mentioned above, the solubility of the therapeutically and/or prophylactically active substance in 0.1 N hydrochloric acid at room temperature is at the most about 0.1% w/v such as, e.g., at the most about 0.05% w/v, at the most about 0.01% w/v, at the most about 0.009% w/v, at the most about 0.008% w/v, at the most about 0.007% w/v, at the most about 0.006% w/v, at the most about 0.005% w/v, at the most about 0.004% w/v, at the most about 0.003% w/v, at the most about 0.002% w/v or at the most about 0.001% w/v.

Since the solubility of the therapeutically and/or prophylactically active substance such as, e.g., lornoxicam is <1 mg/100 ml in 0.1 N HCl (aqueous solution of 0.1 N hydrochloric acid) the present inventors have found that incorporation of e.g. an NSAID substance in free form or in the form of a traditional formulation does not give the desired quick release under acidic conditions to enable a fast onset of the therapeutic effect in vivo.

Furthermore, irrespective of the solubility under acidic conditions, a composition containing an active drug substance which has a very low dissolution rate in 0.1 N or 0.07 N HCl may also present problems with respect to obtaining a quick release and dissolution of the active drug substance. Accordingly, compositions according to the invention may as well contain a therapeutically and/or prophylactically active substance which—when tested by solubility method I described herein—has such a dissolution rate that it allows an amount of at the most 50% w/w of the active substance to be dissolved within the first 20 min of the test.

A quick release of an active drug substance (such as, e.g., an NSAID substance) will, however, take place under acidic conditions provided that the drug substance is presented in a formulation wherein specific means has been used in order to manipulate the release rate so that the release becomes much faster compared to a traditional composition. Thus, the present inventors have found it necessary to adjust the release rate from a traditional composition when the active drug substance either has i) a very low solubility in 0.1 N hydrochloric acid, ii) a very low solubility rate, or iii) has a pK_a below about 5.5 such as, e.g., at the most about 5.3, at the most about 5.2, at the most about 5.0 such as, e.g., in a range of from about 3.4 to about 5.0, in a range of from about 4.0 to about 5.0. Thus, a fast release composition must be manipulated with respect to release in order to achieve a suitable fast release rate.

The present inventors have surprisingly found that in order to obtain a quick release composition containing active drug substances like the ones described above it is necessary to subject the active drug substance to contact with an alkaline substance under certain conditions. Furthermore, the success of the manufacture, i.e. a tablet that fulfils the general requirements of tablets, depends not only on a sole addition of e.g. sodium hydrogencarbonate (as described in Japanese patent No. 33491/90, Taisho) but also on the following parameters:

1. Contact conditions for the active drug substance and an alkaline substance (contact time, energy input and contact medium)
2. Inclusion of a substance denoted "a filler having binding properties"
3. The mean particle size of the filler having binding properties

about 25 N, less than about 20 N, less than about 15 N or less than about 10 N.

In order i) to avoid any substantial degradation of the active drug substance employed in a composition according to the invention and ii) to enable a substantially constant release rate of the active drug substance from a composition according to the invention in the life span of the composition, water content in the composition is at the most about 5% w/w such as, e.g., at the most about 4% w/w, at the most about 3%, at the most about 2% w/w, at the most about 1.5% w/w, at the most about 1.3% w/w, at the most about 1.1% w/w, at the most about 1.0% w/w or at the most about 0.9% w/w determined by a LOD (loss on drying) method (IR dryer, 30 min at 70° C.).

Definitions of Selected Terms Used Herein

The term "modified release composition" used in the present context is defined as a composition from which the release of the drug differs from that of a traditional composition. The release rate is in other words controlled and it is possible to manipulate the release rate by e.g. changing the formulation parameters. The term "modified" is often used in the sense of prolonged, but the term is not restricted to an extended or prolonged effect; the term "modified" may as well cover the situation where the release rate is manipulated in such a manner that a quicker release than normally expected is obtained. Thus, in the present context the terms "quick", "fast" and "enhanced" release as well as "controlled", "delayed", "sustained", prolonged, "extended" and other synonyms well known to a person skilled in the art are covered by the term "modified", but with respect to the present invention, the term "modified release" is to be understood as a "quick release", "fast release" or "enhanced release".

The term modified release in the present context refers to a composition which can be coated or uncoated and prepared by using pharmaceutically acceptable excipients and/or specific procedures which separately or together are designed to modify the rate or the place at which the active ingredient or ingredients are released (Ph. Eur. 97).

The terms "quick release", "fast release" or "enhanced release" in the present context refer to a modified release composition of which the release of the active ingredient and its subsequent absorption are fast. More specifically, the terms "quick release", "fast release" or "enhanced release" mean that for a composition—when subjected to a dissolution method I described herein—at least about 50% w/w of the active substance is dissolved within the first 20 min of the test.

The term "dosage unit" in the present context refers to one single unit, e.g. a capsule, tablet, a sachet or any other relevant dosage form known within the art. A dosage unit may represent a plurality of individual units which in accordance with the general state of the art may be in the form of a capsule, a tablet, a sachet, etc.

The term "bioavailability" designates the rate and extent to which the drug is absorbed from the modified release composition.

The terms "NSAIDs" or "NSAID substances" are used herein to designate a group of drugs that belongs to non-steroid anti-inflammatory drug substances and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and/or complexes thereof as well as mixtures thereof.

The therapeutic classes mentioned herein are in accordance with the ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification system.

Active Drug Substances

In the following are given examples of active drug substances which may be incorporated in a composition

according to the invention. A majority of the active drug substances mentioned are weak acids, i.e. substances which have a pK_a value below about 5.5 such as, e.g., in a range of from about 3.0 to about 5.5 or in a range of from about 4.0 to about 5.0. In this connection it can be mentioned that the pK_a value for lornoxicam is about 4.7, for naproxen about 4.2, for indometacin about 4.5 and for acetylsalicylic acid about 3.5. Moreover, active drug substances like those mentioned above (i.e. weak acids having a pK_a value of at the most about 5.5 or about 5.0) generally have a poor solubility in media having a pH below the pK_a value; as an example the solubility of lornoxicam at a pH corresponding to 0.1 N HCl is less than about 1 mg/100 ml at room temperature and active drug substances like acetylsalicylic acid, indometacin and naproxen are regarded as substances which are practically insoluble in water and 0.1 N HCl at room temperature. From the discussion relating to solubility and availability of the active drug substance in order to get access to the circulatory system it should be appreciated that the release (dissolution) of the active drug substance from the composition should be quick under acidic conditions, e.g., in 0.1 N HCl even if the active drug substance has a very low solubility in this medium.

Relevant examples of active drug substances suitable for use in compositions according to the invention are in general weakly acidic substances such as, e.g., paracetamol and/or NSAID substances like

aminoarylcarboxylic acid derivatives like e.g. enfenamic acid, flufenamic acid, isonixin, meclofenamic acid, mefenamic acid, morniflumate, niflumic acid, and tolfenamic acid,

arylacetic acid derivatives like e.g. aceclofenac, acemetacin, amfenac, bromfenac, cimmetacin, diclofenac, etodolac, fentiazac, glucametacin, indomethacin, lonazolac, metiavinic acid, oxametacine, pirazolac, proglumetacin, sulindac, tiaramide, tolmetin, and zomepirac,

arylcarboxylic acids like e.g. ketorolac and tinoridine,

arylpropionic acid derivatives like e.g. alminoprofen, bermoprofen, carprofen, dexibuprofen, fenbufen, fenoprofen, flunoxaprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ibuproxam, ketoprofen, loxoprofen, naproxen, oxaprozin, pranoprofen, protizinic acid, and tiaprofenic acid,

pyrazoles like e.g. eprizole,

pyrazolones like e.g. benzpiperylon, mofebutazone, oxyphenbutazone, phenylbutazone, and ramifenazone,

salicylic acid derivatives like e.g. acetaminosalol, acetylsalicylic acid, benorylate, eterisalat, fendosal, imidazole salicylate, lysine acetylsalicylate, morpholine salicylate, parsalimide, salamidacetic acid and salsalate, thiazinecarboxamides like a.o. ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, and tenoxicam, others like bucillamine, bucolome, bumadizon, diferrenpiramide, ditazol, emorfazone, nabumetone, nimesulide, proquazone and piroxicam (e.g. in the form of a betacyclodextrin complex).

From a market point especially the following NSAIDs are interesting: lornoxicam, diclofenac, nimesulide, ibuprofen, piroxicam, piroxicam (betacyclodextrin), naproxen, ketoprofen, tenoxicam, aceclofenac, indometacin, nabumetone, acemetacin, morniflumate, meloxicam, flurbiprofen, tiaprofenic acid, proglumetacin, mefenamic acid, fenbufen, etodolac, tolfenamic acid, sulindac, phenylbutazone, fenoprofen, tolmetin, acetylsalicylic acid, dexibuprofen and pharmaceutically acceptable salts, complexes and/or prodrugs and mixtures thereof.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



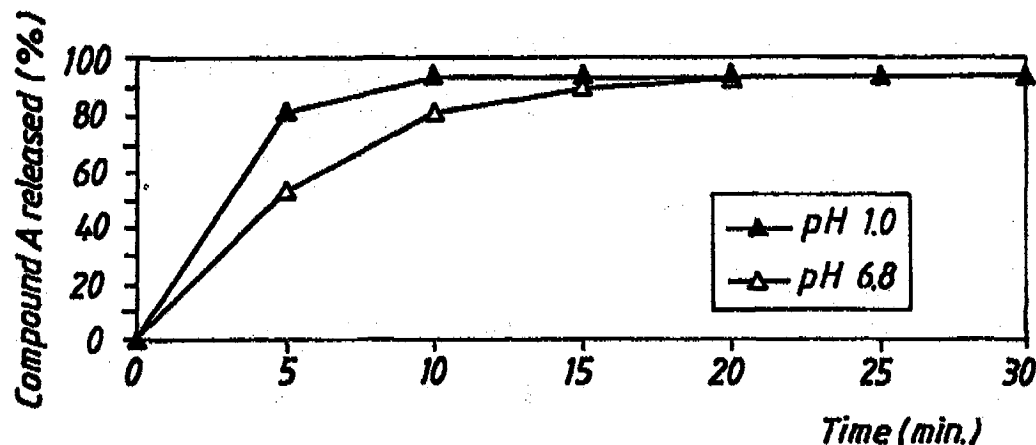
215
414

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 9/20, 47/38, 38/55, A61P 7/02		A1	(11) International Publication Number: WO 00/13671
			(43) International Publication Date: 16 March 2000 (16.03.00)
(21) International Application Number: PCT/SE99/01471		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 27 August 1999 (27.08.99)			
(30) Priority Data: 9802973-9 3 September 1998 (03.09.98) SE			
(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).			
(72) Inventors; and			
(75) Inventors/Applicants (for US only): FORSMAN, Sigbrit [SE/SE]; Astra Hässle AB, S-431 83 Mölndal (SE). KARLSSON, Christer [SE/SE]; Astra Hässle AB, S-431 83 Mölndal (SE). KARLSSON, Magnus [SE/SE]; Astra Hässle AB, S-431 83 Mölndal (SE).		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Intellectual Property, Patents, S-151 85 Södertälje (SE).			

(54) Title: IMMEDIATE RELEASE TABLET

Example 1



(57) Abstract

A new oral IR formulation in solid form for a low molecular weight thrombin inhibitor having pH dependent dissolution, characterized in that the formulation comprises a filler or a combination of fillers having disintegrant properties in an amount higher than 35 % w/w of the formulation.

416
415

(e.g. sodium starch glycollate 3 - 20 %, preferably 8.5 %), moistened with with a suitable binder (e.g. polyvinylpyrrolidone K 90 (3- 15 %, preferably 8 %) and final mixed with suitable lubricant (e.g. sodium stearyl fumarate (0.5 - 1.5 %, preferably 1 %) provided a tablet having good technical properties and a very small pH dependent dissolution.

5

The formulations according to the invention can preferably be prepared either by direct compression or by wet granulation technique.

Direct compression

10

A low molecular weight thrombin inhibitor is mixed with the filler of fillers and if necessary the disintegrant. This mixture is then mixed with the lubricant and compressed to the tablets.

15

Wet granulation

20

A low molecular weight thrombin inhibitor is mixed with the filler of fillers, and if necessary the disintegrant. The mixture is then moistured with a suitable solvent in which the binder may be dissolved. After drying the granulate is milled and then mixed with the lubricant and compressed to tablets

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
MAURICIO PATIÑO BONNET
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 07007599
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 08982
Folios 027

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

WQ2006/000228

Fecha de Presentación Internacional

5-01-2006

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: 59 a 146) como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: 1 a 27 (Folios: 147 a 151) como se radicó inicialmente. Modificadas 1 a 38 (Folios: 249 a 256). Modificadas 1 a 34 (folios: 370 a 376). Modificadas: 1 a 34 (folios: 404 a 411).

1.3. Oposiciones: Opositor: Procaps S.A. (Folios: 262 a 358).

1.4. Prioridad: 29/06/2004, DK PA200401021.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Elaboración de composiciones farmacéuticas de liberación rápida de drigas insolubles en agua y composiciones farmacéuticas obtenidas por el proceso de la invención".

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica para administración oral, elaborada mediante un proceso que emplea un mínimo de

líquido, preferentemente sin emplear líquido, que utiliza un mezclado intensivo en la forma de una molienda conjunta o equivalente de manera de proporcionar un contacto físico íntimo entre la droga activa y un adyuvante disolución (sustancia alcalina). Si bien la forma de dosificación oral se elaboró sin emplear líquido, los lotes resultantes tenían un contenido de agua al mismo nivel que los lotes producidos por granulación húmeda.

Según la descripción, los lotes producidos de acuerdo con la invención poseían una estabilidad significativamente mejorada a pesar del contenido de agua de los mismos. Los lotes resultantes de un proceso de molienda conjunta aún mostraban una disolución rápida in vitro: la droga activa presenta una velocidad de disolución rápida in vitro bajo condiciones que simulan los fluidos gástricos, de manera que al menos un 50% de la droga activa se encuentra disuelta dentro de los primeros 20 minutos de la prueba de disolución in vitro.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 16 (folios: 404 a 407): Un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que tiene rápida disolución de la droga activa en el fluido gástrico, caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) Proveer una droga activa.
- b) Proporcionar una o más sustancias alcalinas y
- c) Mezclar dicha droga activa y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) y opcionalmente uno o más excipientes por molienda conjunta sin agregar líquido, y opcionalmente
- d) Mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente
- e) Comprimir dicha mezcla c) o d) en forma de una tableta;

Donde la droga activa tiene una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o con un valor de pKa menor que 5,5; y donde la relación molar entre la droga activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s) comprende entre 1:100 y 1:1.

Reivindicaciones 17 a 34 (folios: 407 a 411): Una composición farmacéutica, caracterizada porque puede obtenerse mediante un proceso como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un proceso de elaboración de composiciones farmacéuticas sin la etapa de humectación y la posterior etapa de secado, así como la deshumidificación del aire en las áreas de producción.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en un proceso de elaboración de formas de dosificación orales en donde se mezcla la sustancia activa con una sustancia alcalina por molienda conjunta sin agregar líquido.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 9/00, 9/20, 31/542.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

De acuerdo con lo revelado en la descripción, el título de la solicitud presenta un error de traducción en la siguiente parte: "... drogas insolubles en agua..." puesto que debería decir: "... fármacos insolubles en agua...".

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, hay palabras que no son concisas, muy generales y tienen errores de traducción: "droga activa", "una o más",

"sustancia alcalina", "opcionalmente", "sal de ácido orgánico", "sal de ácido inorgánico", "amina orgánica", "aminoácido o derivado del mismo", "AINES", "polímero hidrofílico", entre otros.

El proceso de las reivindicaciones debe definirse por sus pasos o etapas, mencionando las variables que intervienen en él (condiciones de temperatura, velocidad, componentes específicos de mezcla, condiciones de mezclado, condiciones de presión, etc.), y no se debe definir por los resultados a alcanzar como es un perfil disolución o resultados de solubilidad del producto final.

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

- Argumentos de la firma opositora: Procaps S.A.:

El opositor cita dos documentos para afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud: D1 WO 9909988 y D2 WO 0141536.

En relación con D1, el señor opositor afirma lo siguiente: "... en el ejemplo IV/11 y IV/12 así como en las cláusulas 1, 6, 9, 17 y 21 se define un proceso que comprende los pasos de co-mezclar ciclodextrina beta, meloxicam (NSAID) y carbonato de sodio bajo condiciones en seco. Como tal la disolución es caracterizada en la tabla 13..." (Folio: 265).

Con respecto a D2, el señor opositor señala lo siguiente: "... el documento D2... revela una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de celocoxib y uno o varios excipientes... en el ejemplo 6 revela un proceso que comprende los pasos de co-mezclar un compuesto polimérica de celecoxib y carbonato de sodio en condiciones en seco..." (Folio: 265).

El opositor concluye que "es posible derivar de manera evidente a un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que tiene rápida disolución de la droga activa en el fluido gástrico y a una composición tal y como aquella revelada en la presente solicitud. Por lo tanto, visto dicho documento D2 en combinación con el documento D1, la presente solicitud carece... de altura inventiva..." (Folios: 265 y 266).

En efecto, estos dos documentos se relacionan con composiciones de sustancias activas que se mezclan con sustancias alcalinas en condiciones anhidras, tal como lo revela el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, aun cuando estos documentos mezclan también otro componente (ciclodextrina en D1 y laurilsulfato de sodio en el ejemplo 6 de D2), no obstante, en la presente solicitud se menciona que el proceso involucra también otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, estos documentos sí sugieren la mezcla de las reivindicaciones de la presente solicitud.

Por lo tanto, la(s) oposición(es) se encuentra(n) fundada(s) en relación con el(los) documento(s) adjuntado(s) así que se realizó el estudio respectivo.

- Respuesta del solicitante a los argumentos del opositor:

El señor solicitante realizó algunas modificaciones al capítulo reivindicatorio sin que ello represente una ampliación de la materia inicialmente presentada.

Con respecto al documento D1 presentado por la firma opositora, el señor solicitante afirma lo siguiente: "... la reivindicación 1 de la presente invención como ha sido modificada es novedosa con respecto a este documento D1, ya que el ejemplo IV/12 no revela una relación molar entre droga y sustancia activa entre 1:100 y 1:1..." (Folio: 395).

Si bien el documento D1 del opositor no menciona la relación molar de la presente solicitud, de todas maneras dicho rango no es conciso y no es una característica esencial para la invención que se pretende proteger. Vale la pena decir que el perfil de disolución al que se refiere el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud no se puede generalizar para cualquier fármaco o sustancia activa que se va a mezclar con cualquier sustancia alcalina y con otros excipientes para obtener una forma farmacéutica de liberación rápida; así que el documento D1 sí estaría sugiriendo el objeto de la presente solicitud.

En relación con el documento D2 del opositor, el señor solicitante señala: "... la reivindicación 1, como ha sido modificada, es novedosa por sobre D2, ya que no se revela una relación molar entre droga y sustancia alcalina entre 1:100 y 1:1... con respecto al nivel inventivo, el Examinador notará que los mismos argumentos esgrimidos para el documento D1 aplican para el documento D2, ya que no hay divulgación en este documento D2 sobre cómo obtener composiciones para administración oral con una disolución rápida y una vida útil mejorada..." (Folios: 398 y 399).

En efecto, en D2 no aparece la relación molar de la presente solicitud y no menciona el hecho de conseguir composiciones con disolución rápida y vida útil mejorada, no obstante, este documento sí revela un proceso de comolienda de una celecoxib-polímero y carbonato de sodio (sustancia alcalina) en condiciones secas. En este caso también son válidos los argumentos expuestos respecto a la falta de concisión del capítulo reivindicatorio; de igual modo, hay que recordar que un proceso no se debe definir por los resultados a obtener sino por sus pasos o etapas mencionando las variables que intervienen en él; para el presente caso, el solicitante pretende definir el proceso de elaboración de una composición farmacéutica por un perfil de disolución.

6. 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 29-06-2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 6713089	Quick release pharmaceutical compositions of drug substances	30 de marzo de 2004
D2	WO 99/09988	New pharmaceutical compositions of meloxicam with improved solubility and bioavailability	4 de marzo de 1999
D3	WO 00/13671	Immediate release tablet	16 de marzo de 2000

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: Un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que tiene rápida disolución de la droga activa en el fluido gástrico, caracterizado porque comprende las etapas de:

a) Proveer una droga activa.

- b) Proporcionar una o más sustancias alcalinas y
c) Mezclar dicha droga activa y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) y opcionalmente uno o más excipientes por molienda conjunta sin agregar líquido, y opcionalmente
d) Mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente
e) Comprimir dicha mezcla c) o d) en forma de una tableta;

Donde la droga activa tiene una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o con un valor de pKa menor que 5,5; y donde la relación molar entre la droga activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s) comprende entre 1:100 y 1:1.

La anterioridad US 6713089 (folios: 412 a 414) se relaciona con un método para la preparación de un producto de liberación rápida y la primera etapa concuerda con el proceso de la presente solicitud: mezcla de la sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa con a) una sustancia alcalina b) una carga que tiene características aglomerantes y opcionalmente c) otros excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una mezcla de material en polvo. Asimismo, en este documento se mencionan entre los principios activos que pueden estar en la composición el lornoxicam e ibuprofeno, entre otros. Como sustancia alcalina se mencionan el carbonato de sodio y el fosfato de calcio. De igual manera se hace alusión al perfil de disolución del producto final y corresponde al de la presente solicitud.

El documento WO 99/09988 (folios: 278 a 314) divulga un proceso que comprende la etapa de co-mezclado de meloxicam y carbonato de sodio (sustancia alcalina) en condiciones secas.

El documento WO 00/13671 (folios: 415 y 416) revela formulaciones que pueden ser preparadas por compresión directa o por granulación húmeda; en la compresión directa se mezcla el principio activo con el agente de relleno y si es necesario con el desintegrante; el producto resultante se mezcla con el lubricante y luego se hace la compresión para obtener las tabletas. Este documento enseña que el proceso de compresión directa es ampliamente conocido por la persona medianamente versada en la materia.

Estos documentos revelan procesos de elaboración de composiciones de liberación inmediata, en donde se mezclan el principio activo con una sustancia alcalina y también con otros excipientes propios de la formulación, en condiciones secas o anhidras, y la obtención de las tabletas mediante compresión directa, como bien se señala en las reivindicaciones. Además, ya en el documento D1 se mencionaba un proceso para la preparación de formulaciones del lornoxicam.

Hay que tener en cuenta que en la descripción de la presente solicitud se encuentran ejemplos de formulaciones y el proceso de obtención de las mismas para el principio activo lornoxicam y no para varios tipos de fármacos, lo cual indica que el perfil de disolución resultante y que aparece en el capítulo reivindicatorio no se puede generalizar para todo tipo de fármaco. Además, el proceso no tiene todas las variables técnicas que lo diferencien de otros procesos del estado de la técnica.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de un proceso de elaboración de composiciones farmacéuticas sin la etapa de humectación y la posterior etapa de secado, así como la deshumidificación del aire en las áreas de producción, se había resuelto previamente mediante procesos de mezclado de un principio activo con una sustancia alcalina en condiciones secas, ya conocidos(as). Por esta razón se considera que el proceso de mezclado para preparar composiciones de liberación rápida reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La(s) reivindicación(es) 1 a 34 de esta solicitud no menciona(n) una característica que conceda un efecto inesperado o especial a al proceso de preparación de

composiciones de liberación rápida, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios(as) para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1-D3 y D2-D3 divulgaban previamente procesos de preparación de formulaciones de liberación rápida (folios: 412 a 414, 278 a 314, 415 y 416), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que tiene rápida disolución de la droga activa en el fluido gástrico; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

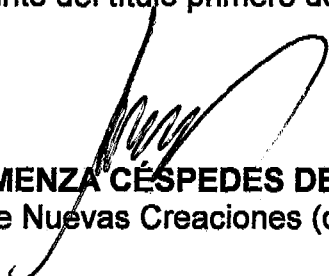
8. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6713089	1 a 34	Nivel Inventivo
D2	WO 99/09988	1 a 34	Nivel Inventivo
D3	WO 00/13671	1 a 34	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 la 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 Nº 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 16 JUL 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2563	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--