

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

199

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-011565- -00006-0000

Fecha 2008-11-25 16:44:39 Dep. 2026 NULCPLACIONE
Ha 11 PATENTILYII Lve 378 FASE NACIONAL
Act 449 RESPULSOPOSICI Folios 15

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 07.011.565
Asunto : DEFENSA DE LA SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL
FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, MÉTODO
PARA SU FABRICACIÓN Y SU USO"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.
Opositor : GYNOPHARM S.A.
Fecha de solicitud: 6 de Febrero de 2007

1. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la abogada Eliana Isaura MORENO BOHORQUEZ, apoderada de la sociedad GYNOPHARM S.A., opositora en el asunto de la referencia.

2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El oficio No. 7309, en el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 6 de Junio de 2008. Con memorial radicado el 14 de Agosto de 2008 pedí plazo adicional de sesenta días para atender el Oficio No. 7309. Por tanto, esta defensa está siendo presentada dentro de la oportunidad legal.

3. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de la sociedad opositora y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento la oposición presentada por **GYNOPHARM S.A.**

En consecuencia, se declare que el invento titulado **FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN Y SU USO** cumple con los requisitos exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes. Por tanto, solicito se sirva otorgar a mi representada la patente solicitada.

4. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

A continuación me referiré a los argumentos de fondo presentados por la opositora para concluir que no son aplicables a la solicitud de mi representada y que por tanto, no constituyen fundamento válido para señalar que el invento de que trata la solicitud de la referencia no cumple con los requisitos establecidos en los artículos 14, 16 y 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior por cuanto el señalamiento que hace la opositora de la falta de novedad para el invento para el cual pretende mi representada la concesión de la patente es errado, carece de sustento fáctico y de derecho para que prosperen en contra de la solicitud de mi representada.

4.1. En efecto, en el escrito de oposición señala la apoderada de la opositora, que la solicitud de mi representada no cumple los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 14 de la Decisión 486.

4.1.1. El artículo 14 de la Decisión 486 indica que las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Así pues, la opositora encontró los siguientes documentos que, en su opinión, afectan la novedad de la presente solicitud:

4.1.1.1. **D1** "WO2004010997", publicado el 5 de febrero de 2004. Este documento revela una composición farmacéutica de liberación sostenida en una forma de un comprimido

administrable por vía oral que comprende una sal de pramipexol soluble en agua dispersa en una matriz que comprende un polímero hidrófilo y un almidón.

4.1.1.2. D2 "WO2004010999" revela formulaciones farmacéuticas del agonista receptor de la dopamina pramipexol y más particularmente a formas de dosificación de liberación prolongada adecuadas para la administración de pramipexol en una dosis única diaria.

4.2. Por lo tanto la opositora encuentra que a partir de la combinación de las anterioridades D1 y D2, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia y evidente a obtener la forma masticable veterinaria que se reivindica.

En consecuencia, la opositora solicita a su Despacho negar la concesión del privilegio de patente solicitada por mi representada.

5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por la apoderada de la sociedad opositora, el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos del artículo 14 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Además, los argumentos que aquí se presentan demuestran que los fundamentos de la oposición carecen de fundamento válido y por tanto, no pueden ni deben ser tomados en cuenta para negar la patente solicitada.

En efecto, me referiré a cada una de las alegaciones que en contra de la patentabilidad del invento titulado **"FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN Y SU USO"** presenta la opositora:

5.1. Ausencia de novedad:

En primer lugar, mi representada quiere manifestar que los documentos citados D1 y D2 no proporcionan ninguna motivación, enseñanza, sugerencia, o indicio para llegar a la

materia que se reivindica en la presente invención. Pues dichos documentos no incluyen la combinación específica de polímeros que se muestra en la presente invención para suministrar un comprimido de liberación extendida de pramipexole, en particular, la combinación específica de polímeros tal y como se reivindica en la presente solicitud para construir una matriz comprimida con características de liberación extendida para pramipexol.

Además de lo anterior la presente solicitud se diferencia del estado de arte previo en que ningún recubrimiento funcional es necesario para ajustar el perfil de liberación, pues la presente solicitud se refiere a una matriz comprimida.

5.2 Ausencia de Nivel inventivo.

A pesar de que la oposición no objetó la patentabilidad de la presente invención por falta de nivel inventivo, a continuación procederemos a demostrar por qué la misma si cumple con este requisito y por qué los documentos D1 y D2 no son anterioridades válidas a este respecto.

En conclusión, la materia que se reivindica en la presente solicitud es novedosa e inventiva en vista del arte previo porque las composiciones farmacéuticas de pramipexole de liberación extendida en forma de comprimidos de matriz que se presentan en la presente solicitud poseen las siguientes propiedades inventivas:

a) para ajustar el perfil de liberación para diferentes formas de dosis en un periodo de tiempo dado (preferiblemente 24 horas), la variación de la cantidad de ingredientes que forman la matriz es suficiente (es decir, polímeros).

b) un perfil de pH dependiente puede ser suministrado en un caso deseado.

Las anteriores propiedades se explican durante la descripción de la presente invención de la siguiente forma:

El objetivo de la presente invención es suministrar un comprimido de liberación controlada de una composición de pramipexole o de una sal farmacéuticamente aceptada del mismo (es decir, una formulación de liberación controlada para un medicamento específico con propiedades específicas).

La composición debe ser:

a) útil para una administración oral diaria.

b) diferentes poderes de dosis de pramipexole deben estar disponibles con el fin de tratar los diferentes grados de severidad de las enfermedades en un paciente.

Como consecuencia del mismo, un objetivo de la presente invención es suministrar una formulación farmacéutica que haga posible el ajuste del perfil de liberación de los ingredientes activos de acuerdo con un perfil de liberación seleccionado dependiente de los valores de pH (ver página 5, primer párrafo).

Las composiciones de acuerdo con los documentos D1 y D2 no tienen una enseñanza de como ajustar fácilmente el perfil de liberación de los comprimidos reivindicados a una determinada dosis. Las formulaciones que enseñan D1 o D2 tienen un recubrimiento funcional para obtener una liberación controlada:

De acuerdo con la página 2, segundo párrafo de D1 (D2 también), el recubrimiento puede en este caso suministrar un efecto de control de liberación: *"las características de liberación pueden ser, aún más modificadas por un recubrimiento en el comprimido con un recubrimiento continuo de liberación. Tal como un típico recubrimiento que comprende un polímero hidrofóbico y un creador de poro hidrofílico"*.

Además, D1 (D2 también) establece en la página 11, párrafo [0068]: *"Se cree que tales sales [nota: ingredientes activos] fácilmente se filtran fuera de la matriz hidrofílica cuando existe contacto por un medio acuoso tal como el fluido gastrointestinal. De esta forma es deseado el retraso del proceso de la liberación del medicamento al suministrar un recubrimiento de liberación controlada alrededor del comprimido"*.

Entonces, de acuerdo a D1 y D2 se recomienda un recubrimiento para suministrar un control de liberación.

El arte previo no menciona hasta que punto la liberación de pramipexole de ese comprimido puede ser controlada de otra manera que no se por el suministro de los recubrimientos allí descritos.

Dicho recubrimiento requiere de un paso adicional de manufactura (es decir el paso de recubrimiento) y además comprende la desventaja de que el control de liberación está en peligro si el recubrimiento se rompe de forma parcial o total, o si el paciente rompe el comprimido de forma intencional o no, etc.

La presente invención suministra una matriz de un comprimido de liberación controlada que cumple el objetivo de la presente invención sin tener la desventaja del recubrimiento.

Como se mencionó anteriormente, la materia reivindicada de acuerdo con la presente invención se interesa en:

- a) una formulación en forma de comprimido para liberación extendida que comprende
- b) pramipexole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en
- c) una matriz, en donde la matriz comprende;
- d) dos polímeros que se hinchan en agua;
- e) uno de ellos es un polímero de ácido acrílico;
- f) cuyo contenido es de 0.5% en peso a 15% en peso;
- g) ninguno de los dos polímeros que se hinchan en agua en d) es almidón pregelatinizado.

La descripción de la presente invención resalta que las características de liberación del activo pueden adecuarse a los dos siguientes significados:

- a) (Pág. 9, párrafo 3). Dependiendo de la cantidad de polímero(s) que se hincha(n) [neutral] en agua procesada en la preparación, el perfil de liberación puede ajustarse, es decir, una mayor cantidad de polímero que se hincha conduce a un efecto de liberación sostenida más pronunciado, y viceversa. Por lo tanto, al ajustar la cantidad de este polímero, el perfil de liberación se puede adaptar;

y

- b) (Pág. 12, último párrafo). Una mayor cantidad de ácido acrílico conduce a una disminución de la velocidad de liberación. Por lo tanto al ajustar la cantidad de ácido acrílico también hace posible una adaptación del perfil de disolución, tal y como se desea.

También se resume en el último párrafo de la página 9: *"Además, cuando se utiliza una combinación de polímeros, la proporción de dichos polímeros también influye en el perfil de liberación de la preparación. Una combinación de diferentes polímeros ofrece la*

posibilidad de combinar mecanismos diferentes mediante los cuales el pramipexole se libera de la matriz. Esta combinación facilita el control del perfil de liberación farmacocinético de la preparación a voluntad".

De acuerdo con las enseñanzas de la invención, el uso de una combinación de las dos matrices formadas por polímeros, un polímero neutral y un polímero aniónico, cada uno en cantidades específicas, son los medios inventivos escogidos para ajustar sin problemas la velocidad de disolución/velocidad de liberación del pramipexole en los comprimidos con diferentes dosis. (Mirar párrafo de la pág. 9 y último párrafo de la pág. 12).

En el último párrafo de la página 13 se especifica la cantidad de dosis por tableta que incluye 0.375, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 3 y 4.5mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato y que la cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía según el trastorno que se está tratando, la gravedad de dicho trastorno, y el paciente que se está tratando.

La adecuación del perfil de liberación con la habilidad de ajuste en una tableta que comprende pramipexole por el uso de un polímero aniónico (polímero de ácido acrílico) es más fácil y de la misma forma mejor, que lo que se puede encontrar en el estado de la técnica anterior.

La Figura 3 de la presente solicitud demuestra el fuerte efecto que tiene el ácido acrílico (carbopol) en el perfil de liberación. Allí se muestra que una pequeña cantidad de tan solo 1% en peso de carbopol disminuye la liberación de pramipexole significativamente, 4% en peso de carbopol aún más, mientras que para el comprimido de referencia, el cual no contiene carbopol, la liberación es más rápida. Los comprimidos de acuerdo con la invención corresponden a los ejemplos 1, 2 y 4 (ver también página 18 párrafo 4).

Este ejemplo evidencia que al ajustar la cantidad del polímero aniónico, el perfil de liberación de pramipexole puede adaptarse. Al tener la mejor tecnología de revestimiento como se enseña en D1 y los medios adecuados para pramipexole no es necesario el suministro de una liberación controlada.

Sería evidente que diferentes fuerzas de dosis de pramipexole en un comprimido dado mostraran perfiles de liberación diferentes, lo cual es dado por la interacción de los mecanismos de difusión y erosión de dicho comprimido. De todas formas, para

suministrar un nivel **confiable** de plasma sanguíneo definido por 24 horas para cada forma de dosis de pramipexole, el perfil de liberación de las diferentes formas de dosis debe ser ajustable. Además, la posibilidad de un ajuste fácil y bien controlado debe ser independiente del tamaño y forma del comprimido y ser factible.

En la presente invención se suministra una solución fácil y confiable a este problema que se da específicamente para el pramipexole. Esta solución no es obvia según lo que se enseña en el arte previo.

Una segunda ventaja de la formulación de acuerdo a la invención es que esta suministra un perfil de liberación que es (ligeramente) más rápida en el jugo gástrico simulado que tiene un $\text{pH} < 4.5$ pero es independiente del valor de pH en el intervalo de 4.5 a 7.5, siendo este el rango de pH en el resto del tracto intestinal. Una rápida liberación en el jugo gástrico simulado con respecto a una liberación más lenta en el fluido intestinal puede ser ventajoso en casos en donde se desea un efecto de dosis de carga a partir de la forma de dosificación (página 7, línea 21 en adelante).

Este particular efecto también es dado por la presencia del polímero aniónico en la formulación, lo cual se demuestra en la figura 2.

La figura 2 muestra que dichos comprimidos tienen una liberación mayor a un pH de 1.2 que para un $\text{pH} > 4.5$. El perfil de liberación es más o menos independiente entre un pH de 4.5 y 6.8, mientras que este difiere a un pH de 1.2.

Lo que significa que el presente comprimido puede suministrar un efecto de carga del pramipexole en el estomago y después de pasar por este suministra uno menor; y el pH será independiente del perfil de liberación sobre el resto de su paso por el tracto intestinal.

Dicho efecto es beneficioso particularmente para un tratamiento crónico con el fin de reajustar el nivel de plasma en la sangre de pramipexole en el comienzo de cada ciclo de aplicación. (Al final del ciclo de 24 horas el nivel de plasma en la sangre de pramipexol puede caer en cierta medida. El efecto de carga en el inicio del siguiente ciclo se reajusta a dicha reducción)

En vista de lo anterior, ninguno de los documentos citados por la opositora divulga todos y cada uno de los elementos que constituyen la presente solicitud, ya sea solos o

combinados. Por lo tanto, no pueden afectar la novedad o el nivel inventivo de la invención que reclama mi representada.

Adicionalmente, el capítulo reivindicatorio ha sido modificado de tal manera que no hace referencia a ninguno de las enseñanzas de D1 o D2.

5.3. Los hechos anteriormente mencionados, permiten concluir que los documentos citados como fundamento de la oposición, no afecta el requisito de novedad de la solicitud de patente que se tramita en el expediente de la referencia.

En consecuencia, quedan desvirtuadas las afirmaciones de la opositora en contra de la ausencia de patentabilidad del invento para el cual solicita la protección mi representada.

6. MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Tal como lo indiqué en el capítulo anterior, junto con este escrito presento Formulario de Modificaciones y Correcciones, con nuevo capítulo reivindicatorio con nueve (9) reivindicaciones, el cual solicito sea tenido en cuenta por ese Despacho.

7. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

7.1. Declarar infundada la oposición presentada por **GYNOPHARM S.A.**

7.2. Declarar que el invento titulado **"FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, UN MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN Y SU USO"** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

7.3. Conceder la patente para el invento **"FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, UN MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN Y SU USO"** a nombre de mi representada **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH.**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>07.011.565</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por la sociedad Opositora y pido respetuosamente a Su Despacho tenerlas en cuenta al momento de realizar el examen de patentabilidad de la presente solicitud de patente. _____ _____	
6	Comprobante de pago No. <u>08-91,600</u> Fecha: <u>25 de noviembre de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en comprimidos de liberación extendida que comprende pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una matriz que comprende dos
5 polímeros que se hinchan en agua distinto del almidón pregelatinizado, y en la que uno de los dos polímeros es un polímero aniónico, siendo este último un polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado, y en la que el contenido del polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es de 0,5% en peso a 15% en peso, y el otro
10 polímero que se hincha en agua es un polímero sustancialmente neutro seleccionado de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
2. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que el contenido del polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es desde 1% en peso a 10% en peso.
- 15 3. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que el polímero sustancialmente neutro es hidroxipropilmetilcelulosa, y en la que el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa en la matriz es 10% en peso a 75% en peso, y preferiblemente de 25% en peso a 65% en peso.
- 20 4. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que la matriz comprende:
- | | |
|--|-------------------------|
| (a) pramipexol, o su sal | de 0,05% a 5% en peso * |
| 25 (b) el polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado | de 0,5% a 15% en peso |
| (c) los polímeros que se hinchan en agua neutros | de 10% a 75% en peso |
| (d) otros excipientes | hasta 100% en peso |
5. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, que
30 consiste en dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
6. Una formulación en comprimidos de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido resultante proporciona una característica de
35 liberación dependiente del pH con una característica de liberación más rápida en el intervalo de pH < 4,5, Y una característica de liberación más lenta y además independiente del pH en el intervalo de pH 4,5 a 7,5.

7. Un método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las anteriores reivindicaciones 1 a 6, mediante un proceso de compresión directa que comprende las etapas de

- 5 (1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, mediante su premezcla con una porción de polímero(s) que se hincha(n) en agua y/u otro(s) excipiente(s) en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;
- 10 (2) premezclar la trituración del ingrediente activo de la etapa (1), la porción principal del(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;
- 15 (3) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz para segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad del contenido;
- (4) mezclar la premezcla de la etapa (2) o (3) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición del resto de los excipientes a la mezcla y continuar el mezclado; y
- 20 (5) formar comprimidos de la mezcla final mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

8. Un método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las anteriores reivindicaciones 1 a 6, mediante un proceso de granulación en húmedo que comprende las etapas de

- 25 (1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, mediante su mezcla con una porción de los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;
- 30 (2) granular la trituración del ingrediente activo de la etapa (1) mediante la adición de un líquido de granulación, preferiblemente agua;
- 35 (3) secar los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluido o en una estufa de secado;

(4) mezclar los gránulos secos de la etapa (3) con el (los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipiente(s) en un mezclador para obtener la mezcla final;

5 (5) formar comprimidos de la mezcla final de la etapa (4) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

9. Un método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las anteriores reivindicaciones 1 a 6, mediante un proceso de granulación en seco que comprende las etapas de

10

(1) mezclar el ingrediente activo pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, con una porción de las cargas o todos los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

15

(2) compactar la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;

(3) reducir las cintas obtenidas durante la etapa (1) a pequeños gránulos mediante unas etapas de trituración o tamizado adecuadas;

20

(4) opcionalmente mezclar los gránulos de la etapa (3) con el resto de los excipientes en un mezclador para obtener la mezcla final;

25

(5) formar comprimidos de los gránulos de la etapa (3), o de la mezcla final de la etapa (4), mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

30

LMAILMA\ID-139086\WPCL9255

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,600
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-011565- -00006-0000

Fecha 2008-11-25 16:44:39 Dep. 2020 NULCRLACION
Ira 11 PATENTELIYII Eve 378 PASLNACIONALI
Act 449 RLSPUESOPOSICI Folios 15

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10528372	24/11/2008	43,905,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Cdo 09255-264 003-6

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/010997 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/428**,
9/20, 9/28

(US). **SKOUG, Connle, J.** [US/US]; 9942 Wexford Drive,
Portage, MI 49024 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/023205

(74) Agents: **FORBES, James, C.** et al.; Pharmacia Corpo-
ration, 575 Maryville Centre Drive, 5th Floor Mail Zone
1006, St. Louis, MO 63141 (US).

(22) International Filing Date: 25 July 2003 (25.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/398,427 25 July 2002 (25.07.2002) US
60/398,447 25 July 2002 (25.07.2002) US
60/479,513 18 June 2003 (18.06.2003) US

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **PHAR-
MACIA CORPORATION** [US/US]; Global Patent De-
partment, 575 Maryville Centre Drive-5th Floor, Mail Zone
1006, St. Louis, MO 63141 (US).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **AMIDON, Gre-
gory, E.** [US/US]; 7174 Hickory Point Drive, Portage,
MI 49024 (US). **GANORKAR, Loksldh, D.** [MU/US];
5307 Willowbend Trail, Kalamazoo, MI 49009 (US).
HEIMLICH, John, M. [US/US]; 1665 Auburn Woods
Trail, Portage, MI 49002 (US). **LEE, Ernest, J.** [US/US];
5250 Colony Woods Drive, Kalamazo, MI 49009 (US).
NOACK, Robert, M. [US/US]; 1134 Iroquois Drive,
S.E., Grand Rapids, MI 49506 (US). **REO, Joseph, P.**
[US/US]; 5914 Bluejay Drive, Kalamazoo, MI 49009

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: SUSTAINED-RELEASE TABLE COMPOSITION OF PRAMIPEXOLE

(57) Abstract: A sustained-release pharmaceutical composition in a form of an orally deliverable tablet comprises a water-soluble salt of pramipexole, dispersed in a matrix comprising a hydrophilic polymer and a starch having a tensile strength of at least about 0.15 kN cm⁻² at a solid fraction representative of a tablet.

WO 2004/010997 A1

[0012] European Patent Application No. EP 0 933 079 discloses a starch said to be suitable for preparing tablets having high hardness yet being capable of rapid disintegration in an aqueous medium. Tensile strength of the finished tablets is calculated from the hardness.

[0013] Patents and publications cited above are incorporated herein by reference.

[0014] It is an object of the present invention to provide a sustained-release tablet composition of a water-soluble salt of pramipexole that is suitable for once-daily oral administration. It is a further object to provide such a composition having sufficient hardness to withstand a high-speed tableting operation, in particular to resist erosion during application of a coating layer. It is a further object to provide a pharmaceutical tablet comprising a water-soluble salt of pramipexole that provides day-long therapeutic effect when administered once daily, without substantially increased incidence of adverse side effects.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0015] There is now provided a sustained-release pharmaceutical composition in a form of an orally deliverable tablet comprising a water-soluble salt of pramipexole, dispersed in a matrix comprising a hydrophilic polymer and a starch having a tensile strength of at least about 0.15 kN cm^{-2} at a solid fraction representative of the tablet. The composition preferably exhibits sustained-release properties adequate to provide therapeutic effectiveness when administered orally not more than once daily to a subject in need thereof.

[0016] There is further provided a method of treatment of a subject having a condition or disorder for which a dopamine D_2 receptor agonist is indicated, the method comprising orally administering to the subject a sustained-release pharmaceutical composition in a form of a tablet comprising a water-soluble salt of pramipexole dispersed in a matrix comprising a hydrophilic polymer and a starch having a tensile strength of at least about 0.15 kN cm^{-2} at a solid fraction representative of the tablet.

[0017] The term "water-soluble" herein means having solubility of at least about 10 mg/ml. Unless otherwise specified, "solubility" herein means solubility in water at 20–25°C at any physiologically acceptable pH, for example at any pH in the range of about 4 to about 8. In the case of a salt, reference herein to solubility in water pertains to the salt, not to the free base form of pramipexole.

[0018] "Solid fraction" is the ratio of absolute to apparent density of a compact of the

[0037] A composition of the present invention comprises a pramipexole salt as defined above, dispersed in a matrix comprising a hydrophilic polymer and a starch having a tensile strength of at least about 0.15 kN cm^{-2} at a solid fraction representative of the tablet, for example about 0.75 to about 0.85, illustratively 0.8.

[0038] Hydrophilic polymers useful herein are pharmaceutically acceptable polymeric materials having a sufficient number and distribution of hydrophilic substituents such as hydroxy and carboxy groups to impart hydrophilic properties to the polymer as a whole. Suitable hydrophilic polymers include, without limitation, methylcellulose, HPMC (hypromellose), carmellose (carboxymethylcellulose) sodium and carbomer (polyacrylic acid). More than one such polymer can optionally be used.

[0039] HPMC is a preferred hydrophilic polymer. Various types and grades of HPMC are available. In one embodiment HPMC type 2208, preferably meeting specifications set forth in a standard pharmacopeia such as USP 24, is used. HPMC type 2208 contains 19–24% by weight methoxy and 4–12% by weight hydroxypropoxy substituents. Especially suitable HPMCs have nominal viscosity ranging from about 100 to about 10,000 mPa s; illustratively a suitable HPMC type 2208 is one having a nominal viscosity of about 4,000, with a measured viscosity of about 3,000 to about 5,600 mPa s. Such an HPMC is available, for example, as Methocel® K4MP from Dow Chemical Co., and substantially equivalent products are available from other manufacturers.

[0040] The amount of hydrophilic polymer in the composition depends on the particular polymer selected, on the active pharmaceutical agent and on the desired sustained release profile. Typically, however, the hydrophilic polymer is included in an amount of about 20% to about 70%, preferably about 30% to about 60% and more preferably about 35% to about 50%, by weight of the composition. In the illustrative case of HPMC type 2208, a suitable amount will generally be found in the range from about 30% to about 60%, preferably about 35% to about 50%, for example about 40%, by weight of the composition.

[0041] It is believed, without being bound by theory, that the hydrophilic polymer functions to provide extended or sustained release of the pramipexole, for example by gradual dissolution or erosion of the polymer in the gastrointestinal tract.

[0042] Starches useful herein include starches from any suitable botanical source, for example corn, wheat, rice, tapioca, potato, *etc.* Preferred starches have a relatively high ratio of amylose to amylopectin, containing for example at least about 20%, more

preferably at least about 25%, amylose. Especially preferred is pregelatinized starch, which is a type of modified starch that has been processed to render the starch more flowable and directly compressible. Partially or wholly pregelatinized starches can be used.

[0043] It is believed, without being bound by theory, that the primary function of the starch in a composition of the invention is as a binding agent. A starch meeting the tensile strength criterion defined herein can be referred to as a "super binder".

[0044] The amount of starch in the composition is typically higher than is conventionally present as a binder in tablet formulations. Suitable amounts will generally be found in the range of about 25% to about 75% by weight. Preferably the amount of starch is about 40% to about 70%, more preferably about 45% to about 65%, for example about 50%, by weight of the composition.

[0045] Tensile strength of a starch sample can be measured by any suitable test. Illustrative test procedures are described by Hiestand & Smith (1984), *Powder Technology* 38, 145-159, and by Hiestand & Smith (1991), *International Journal of Pharmaceutics* 67, 231-246, these articles being incorporated herein by reference.

[0046] An example of a tensile strength test that can be used (herein referred to as a "triaxial tensile strength test") requires preparation of a series of compacts of the starch sample, followed by determination of tensile strength of the compacts using a computerized multifunction tablet tester (MTT). The compacts are prepared with various degrees of compression force to provide compacts having a range of solid fraction. As a sustained release tablet formulation typically has a solid fraction of about 0.8, it is useful to prepare compacts approximating such a solid fraction.

[0047] Absolute density of the starch sample can be determined using a helium-air pycnometer.

[0048] A computer-controlled triaxial tablet press is used to prepare the compacts. Voltage output from the punch and die load cells of the tablet press are first zeroed. The punch and die are lubricated with magnesium stearate powder and the die assembly is placed in the press. Compression and decompression parameters are selected on the computer. The desired amount of starch to be compacted is weighed and poured into the die cavity. The resulting powder bed is leveled with a spatula. The punch is inserted into the die and the computer-controlled compression/decompression cycle is started.

[0049] Just prior to the end of the compression phase, thickness of the compact as

[0096] All ingredients except the lubricant (magnesium stearate) were screened to remove lumps and were blended thoroughly in a low-shear mixer operating at 24 rpm for 10–30 minutes. The lubricant was then screened into the mixer and the materials were blended for a further 2–5 minutes. The resulting lubricated mixture was compressed into 350 mg pillow-shaped tablets using a Kilian S100 tableting machine.

Example 4

[0097] Tablets similar to those of Example 3 were prepared using pregelatinized starches of lots 1–6 as tested in Examples 1 and 2. Maximum hardness of the tablets obtainable with each pregelatinized starch lot was determined.

[0098] Maximum hardness was correlated with tensile strength of the pregelatinized starch lot used, as measured in the simplified test of Example 2 using a 90 second dwell time. Results are shown in Fig. 3. The correlation was substantially linear.

[0099] In subsequent tests, tablets of different hardness were used as cores for coating and were tested for resistance to erosion during a high-speed coating operation. Tablet cores having a hardness of at least about 24 SCU (about 17 kp) were found to have acceptable resistance to erosion. As shown in Fig. 3, this degree of hardness is achievable using pregelatinized starch having a tensile strength of at least about 0.175 kN cm^{-2} . Pregelatinized starches of Lots 3 and 4 were unsuitable, having tensile strength less than about 0.15 kN cm^{-2} and providing tablets having a maximum hardness no greater than about 20 SCU (about 14 kp).

Example 5

[0100] Pramipexole dihydrochloride sustained-release tablets were prepared having the compositions shown in Table 4.

Table 4. Composition of pramipexole dihydrochloride tablets of Example 5

Ingredient	Amount (mg)							
	0.375	0.75	1.5	3.0	4.5	0.375	0.375	4.5
pramipexole dihydrochloride monohydrate								
HPMC type 2208, 4000 mPa s	140.0	140.0	140.0	140.0	140.0	70.0	157.5	157.5
pregelatinized starch	206.5	206.1	205.4	203.9	202.4	101.5	189.0	184.9
colloidal silicon dioxide	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
magnesium stearate	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
total	350	350	350	350	350	175	350	350

[0101] The tablets were prepared by the procedure described in Example 3, using pregelatinized starch having a tensile strength of at least about 0.175 kN cm^{-2} .

Example 6

[0102] Coated sustained-release tablets of pramipexole dihydrochloride were prepared having the composition shown in Table 5.

Table 5. Composition of coated tablets of Example 6

Ingredient	Amount (mg)
pramipexole dihydrochloride monohydrate	0.375
HPMC type 2208, 4000 mPa s	140.0
pregelatinized starch	206.5
colloidal silicon dioxide	1.4
magnesium stearate	1.75
total core	350
ethylcellulose-based coating material (Surelease®)	7.88
HPMC-based coating material (Opadry®)	2.63
total coating	10.5

[0103] Tablet cores were prepared exactly as in Example 5, using pregelatinized starch having a tensile strength of at least about 0.175 kN cm⁻². A coating solution was prepared as follows. Opadry® HPMC-based material in an amount of 6.004 g was added to 106.682 g water and mixed for 45 minutes to provide an HPMC mixture. Next, 72.045 g Surelease® ethylcellulose-based material was added to the HPMC mixture and mixed for an additional 30 minutes to provide a coating solution.

[0104] The coating solution was applied to the tablet cores in an amount providing a 3% weight gain. The resulting coated tablets were cured using a 12 inch (about 30 cm) Vector LCDS or 24 inch (about 60 cm) Thomas Accela-Coata coating pan for about 15 minutes at a bed temperature of at least about 70°C. After curing, temperature was ramped down over a period of about 8 minutes to an exhaust temperature of about 45°C.

Example 7

[0105] Coated sustained-release tablets of pramipexole dihydrochloride were prepared having the composition shown in Table 6.



US 20030224050A1

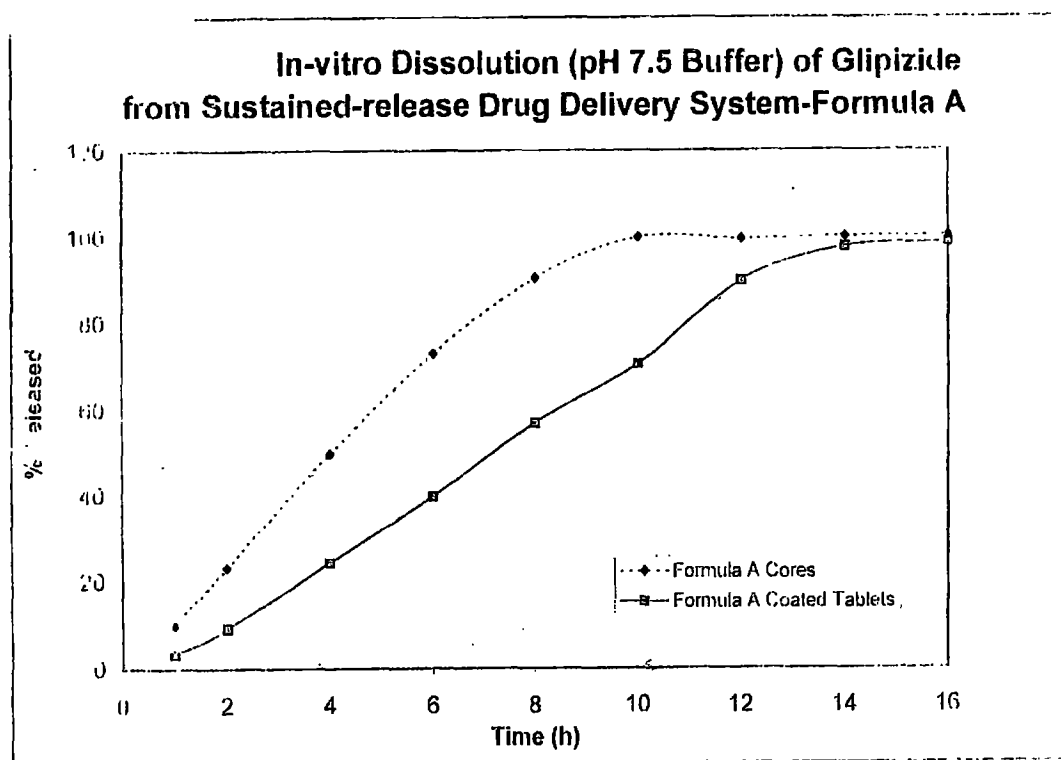
220

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication****Chiao et al.**(10) **Pub. No.: US 2003/0224050 A1**(43) **Pub. Date: Dec. 4, 2003**(54) **DRUG DELIVERY SYSTEM FOR
SUSTAINED DELIVERY OF GLIPIZIDE****Related U.S. Application Data**

(60) Provisional application No. 60/345,267, filed on Jan. 4, 2002.

(76) Inventors: **Charles Chiao, Parkland, FL (US);
Ping He, Miami, FL (US)****Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/426; A61K 9/24**(52) **U.S. Cl.** **424/471; 514/369; 514/57**Correspondence Address:
Dennis A. Emma, Ph.D.
4400 Biscayne Boulevard
Miami, FL 33137 (US)(57) **ABSTRACT**

Disclosed are compositions and methods of use for the sustained release of glipizide reducing the drug dumping associated with conventional approaches. Such compositions include glipizide and a carbomer admixed to form a core substantially coated with a film coat.

(21) **Appl. No.: 10/336,243**(22) **Filed: Jan. 4, 2003**

DRUG DELIVERY SYSTEM FOR SUSTAINED DELIVERY OF GLIPIZIDE

[0001] This application claims priority to U.S. Provisional Application Ser. No. 60/345,267 filed on Jan. 4, 2002.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] 1. Field of the Invention

[0003] The invention relates to formulations, particularly formulations allowing the sustained delivery of an active component in the formulation, such as glipizide.

[0004] 2. Summary of the Related Art

[0005] When compared to conventional immediate release formulations, sustained drug delivery systems have the advantages of reduced fluctuations in the blood level of drug as well as a reduction in the dosing frequency ultimately enhancing patient convenience, compliance, and lowering overall health care costs.

[0006] U.S. Pat. No. 5,945,125 describes a drug release system based on swelling/erosion, where the release of the active substance from a single homogenous mixture occurs at a mathematically defined rate. The drug release system is an uncoated tablet containing a water-swallowable, rate controlling polymer (polyethylene oxide) and a lubricant, where the swellable polymer is chosen such that its rate of swelling is equal to its dissolution rate. This supposedly creates a tablet that retains its initial size throughout drug delivery so that the tablet is fully dissolved at the time that the last of the drug has been released. The patent does not teach the use of pH-dependent and/or pH-independent coat polymers. Additionally, the reference does not describe the use of carbomer (a homopolymer of acrylic acid cross linked with an allyl ether of pentaerythritol, an allyl ether of sucrose or an allyl ether of propylene) as a rate controlling polymer for the tablet core.

[0007] Some sustained drug delivery systems include pharmaceutically acceptable polymers such as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and polyethylene oxide (see, e.g., Pham and Lee, *Pharmaceutical Research* 11: 1379-1384, 1994; Apicella et al., *Biomaterials* 24: 83-90, 1993; Colombo et al., *J. Pharm. Sci.* 84: 991-997, 1995; Gao et al., *Pharmaceutical Research* 12: 965-971, 1995).

[0008] U.S. Pat. No. 6,048,547 describes a delayed release pharmaceutical composition containing at least 22% of an active ingredient and polyethylene oxide. However, this reference does not teach the use of carbomer or pH-dependent or pH-independent coat polymers as a means for additionally controlling the release of the pharmaceutical agent.

[0009] One drawback of the above-described systems is that often, there is a burst-effect, releasing a substantial portion of the active ingredient at one time. Some systems, such as that described in U.S. Pat. No. 5,885,616, are designed to have an immediate release of a substantial portion of the active ingredient followed by the sustained release of the remaining portion of the active ingredient.

[0010] Thus, there remains a need for a pharmaceutical composition that allows the sustained release of an active ingredient, such as glipizide, while also minimizing the burst-effect of the active ingredient.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] The invention provides formulations for the sustained release of an active ingredient, particularly glipizide. The substantial uniformity of the release of the active ingredient according to the invention minimizes the burst-effect during the initial dissolution of the active ingredient observed in the prior art.

[0012] The invention provides compositions and methods of use of the same for the sustained delivery of glipizide, comprising glipizide and a carbomer admixed to form a core substantially coated with a film coat comprising a film coat polymer.

[0013] In an embodiment of the invention, the composition further includes at least one core polymer. Core polymers contemplated herein include hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene oxide.

[0014] The invention further comprises a film coat including at least one film coat polymer which is a pH-dependent or pH-independent polymer or a combinations thereof. The pH-dependent polymers contemplated are methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer, methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer, methacrylic acid/methyl acrylate and methyl methacrylate copolymer, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, methacrylic acid copolymer type C, methacrylic acid copolymer type A, polyacrylate dispersion, and shellac. The pH-independent polymers contemplated include ethylcellulose, methacrylic ester copolymer, and ammonio methacrylate copolymer.

[0015] An embodiment of the invention includes about 94% of a core and about 6% of a film coat polymer by weight of the composition, wherein the core comprises about 2.5% of glipizide, about 15% of polyethylene oxide, and about 31% of hydroxypropyl methylcellulose by weight of the core, and the coat polymer includes about 4% of methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers and methacrylic ester copolymer by weight of the composition. This composition further includes a film coat containing about 0.8% triethyl citrate by weight of the composition.

[0016] Another embodiment includes about 94% of a core and about 6.0% of a film coat by weight of the composition, the core including about 2.5% of glipizide, about 14% of carbomer by weight of the core, and the film coat polymer including about 4% of methacrylic acid copolymers by weight of the composition. This composition may also include a film coat containing about 0.8% triethyl citrate by weight of the composition.

[0017] In yet another embodiment, the composition of the invention includes about 95.7% of a core and about 4.3% of a film coat by weight of the composition, the core including about 2.5% of glipizide, about 14% of hydroxypropyl methylcellulose, and about 6% of carbomer by weight of the core, and the coat polymer including about 3% of methacrylic acid copolymers by weight of the composition. This composition may additionally include a film coat containing about 0.6% triethyl citrate by weight of the composition.

[0018] Another embodiment includes about 96.3% of a core and about 3.7% of a film coat by weight of the composition, the core including about 2.5% of glipizide and

about 15% of a hydroxypropyl methylcellulose by weight of the core, and the film coat including about 3% of ethyl cellulose by weight of the composition. The composition may additionally include a film coat containing about 0.7% triethyl citrate by weight of the composition.

[0019] Another embodiment includes about 92.1% of a core and about 7.9% of a film coat by weight of the composition, the core including about 2.5% of glipizide, about 14% of hydroxypropyl methylcellulose, and about 6% of carbomer by weight of the core, and the film coat polymer including about 5% of methacrylic acid copolymers by weight of the composition. This composition further may additionally include a film coat containing about 0.6% triethyl citrate by weight of the composition.

[0020] An aspect of the invention discloses pharmaceutical compositions and methods of using the same for the sustained delivery of glipizide for use in the treatment of glipizide responsive disorders. In this aspect, the compositions comprise a therapeutically effective amount of glipizide admixed with carbomer and/or core polymers to form a core. The core provided is substantially coated with a rate controlling film coat comprising at least one film coat polymer. Additional pharmaceutically acceptable ingredients may be incorporated into the core and/or film coat.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0021] The foregoing and other objects of the present invention, the various features thereof, as well as the invention itself may be more fully understood from the following description, when read together with the accompanying drawings in which:

[0022] FIG. 1 is a representation of a line graph showing the in vitro dissolution of glipizide in a buffer of pH 7.5 from Formula A, a non-limiting, representative formulation of the invention, where the formulation is uncoated (diamonds) or coated (squares).

[0023] FIG. 2 is a representation of a line graph showing the in vitro dissolution of glipizide in a buffer of pH 7.5 from Formula B, a non-limiting, representative formulation of the invention, where the formulation is uncoated (diamonds) or coated (squares).

[0024] FIG. 3 is a representation of a line graph showing the dissolution rate from Formula B tablet cores and coated tablets plotted as $\log t$ vs. $\log (M_t/M_T)$, where t is time, M_t/M_T is the fraction of the pharmaceutical agent that has been released at time t from the tablet.

[0025] FIG. 4 is a representation of a line graph showing the plasma concentration of glipizide from coated glipizide sustained release tablets for Formula A (diamonds) or Formula B (squares) formulations in a crossover study of 11 fasting healthy volunteers.

DETAILED DESCRIPTION

[0026] The published patent and scientific literature referred to herein establishes knowledge that is available to those with skill in the art. The issued U.S. patents, allowed applications, published foreign patent applications, and references that are cited herein are hereby incorporated by reference to the same extent as if each was specifically and individually indicated to be incorporated by reference. Any

inconsistency between these publications and the present disclosure shall be resolved in favor of the present disclosure.

[0027] As used in this specification, the singular forms "a," "an" and "the" specifically also encompass the plural forms of the terms to which they refer, unless the content clearly dictates otherwise. For example, reference to "an active drug" includes mixtures of active drugs.

[0028] As used in this specification, whether in a transitional phrase or in the body of the claim, the terms "comprise(s)" and "comprising" are to be interpreted as having an open-ended meaning. That is, the terms are to be interpreted synonymously with the phrases "having at least" or "including at least." When used in the context of a process, the term "comprising" means that the process includes at least the recited steps, but may include additional steps. When used in the context of a compound or composition, the term "comprising" means that the compound or composition includes at least the recited features or components, but may also include additional features or components.

[0029] The term "about" is used herein to mean approximately, in the region of, roughly, or around. When the term "about" is used in conjunction with a numerical range, it modifies that range by extending the boundaries above and below the numerical values set forth. In general, the term "about" is used herein to modify a numerical value above and below the stated value by a variance of 20%.

[0030] As used herein, unless specifically indicated otherwise, the word "or" is used in the "inclusive" sense of "and/or" and not the "exclusive" sense of "either/or."

[0031] As used herein, the recitation of a numerical range for a variable is intended to convey that the invention may be practiced with the variable equal to any of the values within that range. Thus, for a variable which is inherently discrete, the variable can be equal to any integer value of the numerical range, including the end-points of the range. Similarly, for a variable which is inherently continuous, the variable can be equal to any real value of the numerical range, including the end-points of the range. As an example, a variable which is described as having values between 0 and 2, can be 0, 1 or 2 for variables which are inherently discrete, and can be 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, or any other real value for variables which are inherently continuous.

[0032] The technical and scientific terms as used herein have the meaning commonly understood by one of skill in the art to which the present invention pertains, unless defined otherwise. Reference is made herein to various methodologies and materials known to those of skill in the art. Standard reference works setting forth the general principles of pharmacology include Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001). Standard reference works setting forth the general principles of pharmaceutical formulations include *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990) and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams & Wilkins (1995).

[0033] The invention stems from the development of new formulations that allow for the sustained, uniform release of an active drug substance, such as glipizide. The formulations of the invention are based on a matrix system, which is

TABLE III-continued

Glipizide Sustained-Release Tablets				
Ingredient	Grade	Range % (w/w)	Example %	Function
Coat Formula				
Tablet Cores		85-98	94.0	
EUDRAGIT		1-15	4.00	Coating polymer
NE 30				
EUDRAGIT				
L 30 D-55				
Triethyl Citrate		0.2-5	0.80	Plasticizer
Glyceryl Monostearate		0.02-0.5	0.12	Glidant
TWEEN 80		0-0.1	0.025	Surfactant
Simethicone		0-0.01	0.005	Antifoaming agent
Colorant (e.g. OPADRY II White)		0-5	1.05	Colorant
Total			100.00	

[0066] The invention additionally provides a means for the development of newer sustained delivery formulations of, for example, glipizide which would have clinically desirable drug release kinetic profiles. By way of example, the drug release kinetic parameters for a formulation comprising glipizide and a core polymer may be calculated, wherein glipizide is released from the tablet at a rate expressed as $M_t/M_T = kt^n$ where: t is time, M_t/M_T is the fraction of the pharmaceutical agent, here glipizide, which has been released at time t , k is a constant, and n is the release kinetics exponent.

[0067] To calculate the " n " values for the formulations of the invention, the logarithmic form of the above equation was first determined. Thus, $\text{Log } (M_t/M_T) = \text{Log } k + n \cdot \text{Log } t$.

[0068] Using this equation, dissolution data from a formulation of the invention may be plotted $\text{Log } t$ vs. $\text{log } M_t/M_T$ values. The slope of the line is the " n " value. It should be noted that although the plot of $\text{log } t$ vs. $\text{log } M_t/M_T$ may give rise to a straight line that eventually curves with increasing $\text{log } t$ values, the " n " is determined from the straight line normally using the dissolution data ($\geq 70\%$).

[0069] The following examples are intended to further illustrate certain preferred embodiments of the invention and are not limiting in nature. Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain, using no more than routine experimentation, numerous equivalents to the specific substances and procedures described herein. Such equivalents are considered to be within the scope of this invention, and are covered by the following claims.

EXAMPLES

Example I

Formula A

[0070] In a non-limiting formulation of the invention, Formula A, the following ingredients as described in Table III were used in the tablet core and for the film coat.

[0071] To prepare the tablet core of Formula A, all of the ingredients (excepting magnesium stearate) listed in Table III were blended together in a PK blender. Fifty percent (50%) of the magnesium stearate (e.g., Mallinckrodt, St. Louis, Mo., USA) was then added to the mixture, which was subsequently blended again. After the second blending, the blended mixture was compressed into slugs, which are then passed through a miller. The remaining magnesium stearate is added to the milled granules and blended again to form the final core blend. The milled final core blend was then compressed into tablets.

[0072] One of skill in the art will appreciate that alternative methods to assemble a tablet core are well known in the art and could be used instead of the steps described supra without altering the invention or its effectiveness.

[0073] The tablet cores, after formation, were next coated with a film coat having the formula described in Table III. To coat the tablet core with the indicated amount of film coat, a EUDRAGIT NE 30D dispersion is added to a EUDRAGIT L 30D 55 dispersion to form the EUDRAGIT dispersion. Separately, a glyceryl monostearate (GMS) dispersion is prepared by homogenizing at 65-70° C. glyceryl monostearate, triethyl citrate, TWEEN 80 and simethicone in distilled water. The GMS dispersion is then cooled to room temperature prior to the addition of the EUDRAGIT dispersion to form the final polymer dispersion. Separately, colorant (e.g., OPADRY II (white); Colorcon, West Point, Pa., USA) is mixed in distilled water to form the color dispersion.

[0074] The tablet cores to be coated were first placed in a perforated coating pan (e.g., Compu-Lab or Accela-Cota) and substantially coated with the final polymer dispersion mixture until all the final polymer dispersion mixture was consumed. The coated tablets are subsequently coated with the color dispersion mixture and the film-coated tablets were then allowed to cure in an oven at 40° C. for 24 hours.

Example II

Formula B

[0075] In a non-limiting formulation of the invention, Formula B, the following ingredients (Table IV) were used in the tablet core and in the film coat.

TABLE IV

Glipizide Sustained-release Tablets				
Ingredient	Grade	Range % (w/w)	Example %	Function
Tablet Cores				
Glipizide		1-5	2.5	Active drug
Carbomer	934P NF	2-30	6.0	Rate controlling polymer
Hydroxypropyl Methylcellulose	Viscosity 4,000-15,000 cps	5-40	14.0	Rate controlling polymer
Acacia		0-50	35.0	Filler (& binder)
Lactose		0-70	41.5	Filler

224



US005484608A

United States Patent [19]

[11] **Patent Number:** **5,484,608**

Rudnic et al.

[45] **Date of Patent:** **Jan. 16, 1996**

[54] **SUSTAINED-RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEM**

[75] **Inventors:** Edward M. Rudnic, No. Potomac, Md.; John A. McCarty, Biscayne Park, Fla.; George W. Belenduk, Potomac, Md.

[73] **Assignee:** Pharmavene, Inc., Rockville, Md.

[21] **Appl. No.:** 218,757

[22] **Filed:** Mar. 28, 1994

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 9/22; A61K 9/24; A61K 9/26

[52] **U.S. Cl.** 424/468; 424/457; 424/459; 424/461; 424/462; 424/469; 424/476; 424/487; 424/489; 424/490; 424/493; 424/497; 424/502; 514/54; 514/60; 514/317; 514/646; 514/647; 514/965

[58] **Field of Search** 514/54, 60, 317, 514/646, 647, 965; 424/457, 459, 461, 462, 489, 490, 493, 502, 468, 469, 476, 487, 497

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,140,755 2/1979 Sheth et al. 424/468
4,330,338 5/1982 Banker 106/170

4,333,919 6/1982 Kleber et al. 424/442
4,351,825 9/1982 Sothmann et al. 424/490
4,610,870 9/1986 Jam et al. 424/19
4,629,621 12/1986 Snipes 428/402.24
4,731,241 3/1988 Yamada et al. 514/227
4,812,481 3/1989 Reischig et al. 514/661
4,861,598 8/1989 Oshlack 424/469
4,999,189 3/1991 Kogan et al. 514/781
5,055,304 10/1991 Makino et al. 424/502
5,126,145 6/1992 Evenstad et al. 424/465
5,151,419 9/1992 Perenyi et al. 514/646
5,192,550 3/1993 Edgren et al. 424/473
5,338,550 8/1994 Edgren et al. 424/473

OTHER PUBLICATIONS

Physician's Desk Reference (1995), pp. 2430-2432.

Primary Examiner—Ronald W. Griffin

Attorney, Agent, or Firm—Charles J. Herron; Elliot M. Olstein

[57]

ABSTRACT

A sustained-release pharmaceutical composition comprising a highly soluble pharmaceutical agent, such as selegiline, in a pharmaceutical carrier comprising a hydrophilic polymer dispersed in a hydrophobic matrix. A hydrophilic microenvironment is created in a hydrophobic matrix by incorporating hydrophilic polymers within a hydrophobic matrix. Optionally, a binder, preferably a polyhydroxylated compound, can also be added.

10 Claims, 1 Drawing Sheet

SUSTAINED-RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEM

The present invention relates to sustained-release pharmaceutical carriers, particularly to pharmaceutical carriers formulated to provide for the reliable sustained-release of highly water soluble pharmaceutical agents.

Highly water soluble compounds present the problem that traditional matrix controlled-release systems using hydrophilic polymers do not properly control the rate of release of such compounds from the dosage form. Most approaches for these highly soluble drugs would require a rate-controlling coating over any conventional matrix dosage form.

Water soluble compounds are those molecules that require 30 or less parts of water (solvent) to dissolve one part of drug (solute). The United States Pharmacopoeia uses the descriptive terms "soluble" to mean from 10 to 30 parts solvent to dissolve one part solute, "freely soluble" to mean from 1 to 10 parts solvent to dissolve one part solute and "very soluble" to mean that less than one part solvent is needed to fully dissolve one part solute. For the purposes of this invention, all freely and very soluble compounds can benefit from this drug delivery system. However, those drugs that are either very soluble or approach "very soluble" are especially suitable for this invention.

By utilizing lipophilic components only in the matrix, release of highly water soluble drugs would be dependent on erosion in the gastrointestinal tract, and probably could not be reliably achieved to deliver the drug over a five-hour period. Such a system could be expected to release the drug from as little as two hours to twelve hours in vivo.

One particularly preferred pharmaceutical agent for incorporation into the composition of the invention to permit reliable sustained-release is selegiline hydrochloride, a type B-selective monoamine oxidase (MAO) inhibitor. It is indicated as an adjunct in the management of Parkinson's disease patients being treated with levodopa/carbidopa. Selegiline (formerly called L-deprenyl) is (R)-(-)-N, 2-dimethyl-N-2-propenylphenethylamine.

The hydrochloride salt is marketed as an immediate-release (IR) tablet in the United States as Eldepryl™ (Somerset Pharmaceuticals) and internationally as lumex. The free-base is internationally marketed as Eldeprine, and Movorgan. Selegiline hydrochloride (Eldepryl™), a highly potent, irreversible inhibitor of MAO-B, was developed in 1964 as a "psychic energizer" by Dr. Knoll in Hungary (Knoll et al., 1965, 1983, 1989).

Selegiline is rapidly absorbed, with maximum blood levels reached at 1 hour after oral administration (Elsworth et al., 1978). Its average plasma half-life is approximately 40 hours. A dose of 5 mg inhibits 90 to 100% platelet MAO-type B activity, and 10 mg inhibits 100%. After stopping the drug, activity is inhibited greater than 50% at 1 week and does not return to normal until 2 to 3 weeks (Maitre et al., 1976). Selegiline readily enters the brain, but a dose of 10 mg does not appear to completely inhibit brain MAO-type B (Golbe et al., 1988).

Following the oral administration of a single 10 mg dose of selegiline to 11 healthy subjects, serum levels of intact selegiline were below the limit of detection (less than 10 ng/ml). Three metabolites, N-desmethylselegiline, the major metabolite (mean $t_{1/2}$ of 2 hours), amphetamine (mean $t_{1/2}$ of 17.7 hours) and methamphetamine (mean $t_{1/2}$ of 20.5 hours) were found in serum and urine. Over a period of 48 hours, 45% of the dose administered appeared in the urine as these 3 metabolites. In a longer study, these subjects were given a

10 mg dose of selegiline for 7 consecutive days. The mean trough serum levels for amphetamine were 3.5 ng/ml and 8.0 ng/ml for methamphetamine; trough levels of N-desmethyl selegiline were below levels of detection (Eldepryl™ Package Insert, 1991; Magyar and Tothfalusi, 1984). Heinonen and colleagues measured mean concentration levels of metabolites in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in 21 patients on continuous selegiline therapy for an average of 23 months. Mean CSF concentrations, similar for serum and CSF, were 6.5±2.5 ng/ml for L-amphetamine, 14.7±6.5 ng/ml for methamphetamine, and 0.9±0.7 ng/ml for desmethyl selegiline. Eighty-seven percent of the parent drug was recovered as metabolites in the urine (Heinonen et al., 1989c). Post-mortem studies in human brain tissue have shown that after Eldepryl™ administration to parkinsonian patients, amphetamine is present in concentrations up to 56 ng/ml (Reynolds et al., 1978).

In humans, the half-life times appear to be much greater, up to 40 hours, than in the dog values (up to 8 hours) (Eldepryl™ Summary Basis of Approval, NDA No. 19-334). Drug plasma concentrations are difficult to assess due to 1) the metabolism of drug to its metabolites which have different plasma time courses and pharmacological actions, 2) all metabolites have not been identified and tested for activity, 3) all effects of selegiline are mediated by the MAO-B turnover time, and (4) levels of metabolites are difficult to assay.

Other drugs that are contemplated include, but are not limited to: bleomycin sulfate, captopril, chlorpheniramine maleate, chlorpromazine HCl, clindamycin HCl, codeine phosphate, colistin sulfate, cytarabine, diltiazem HCl, efedrine sulfate, meperidine HCl, nadolol, procainamide HCl, tetracaine HCl, thiamine HCl and tobramycin.

Many of such highly water soluble pharmaceutical agents had not previously been susceptible to sustained-release as their high degree of solubility cause the entire dose of the compound to dissolve and thus be delivered immediately. This required the delivery of small doses many times per day. There remains a significant need for a pharmaceutical carrier preparation that will make it possible to administer even such highly soluble pharmaceutical agents on a sustained-release basis as infrequently as once a day.

In accordance with the present invention there is provided a sustained-release pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical agent in a pharmaceutical carrier comprising a hydrophilic polymer dispersed in a hydrophobic matrix. A hydrophilic microenvironment is created in a hydrophobic matrix by incorporating hydrophilic polymers within a hydrophobic matrix.

Hydrophilic polymers that are useful in the invention include, but are not limited to hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxyethylcellulose (HEC), carboxymethylcellulose (CMC) or other cellulose ethers, or acrylic acid derivatives such as polyacrylic acid, Carbopol 934P (B. F. Goodrich, Cleveland, Ohio), block copolymers of ethacrylic and methacrylic acid esters, Eudragit RL, RS, R, S, and E (Rhone Pharma, Darmstadt, Germany), acrylic acid polymer, methacrylic acid polymer, hydroxyethyl methacrylic acid (HEMA) polymer or hydroxymethyl methacrylic acid (HMMA) polymer. The most preferred hydrophilic polymer is Carbopol 934P.

Hydrophobic, or lipophilic, components that are useful in the invention include, but are not limited to, glyceryl monostearate, mixtures of glyceryl monostearate and glyceryl monopalmitate (Myvaplex, Eastman Fine Chemical Company), glycerylmonooleate, a mixture of mono, di and tri-glycerides (ATMUL 84S), glycerylmonolaurate, paraffin,

3

white wax, long chain carboxylic acids, long chain carboxylic acid esters and long chain carboxylic acid alcohols.

The long chain carboxylic acids, generally contain from 6-30 carbon atoms and preferably contains at least 12 carbon atoms, most preferably 12 to 22. In some cases this carbon chain is fully saturated and unbranched, while others contain one or more double bonds. A few contain 3-carbon rings or hydroxyl groups. Examples of saturated straight chain acids are n-dodecanoic acid, n-tetradecanoic acid, n-hexadecanoic acid, caproic acid, caprylic acid, capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, arachidic acid, behenic acid, montanic acid and melissic acid. Also useful are unsaturated monoolefinic straight chain monocarboxylic acids. Examples of these are oleic acid, gadoleic acid and erucic acid. Also useful are unsaturated (polyolefinic) straight chain monocarboxylic acids. Examples of these are linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid and behenolic acid. Useful branched acids include, for example, diacetyl tartaric acid.

Examples of long chain carboxylic acid esters include, but are not limited to, those from the group of: glyceryl monostearates; glyceryl monopalmitates; mixtures of glyceryl monostearate and glyceryl monopalmitate (Myvaplex 600, Eastman Fine Chemical Company); glyceryl monolinoleate; glyceryl monooleate; mixtures of glyceryl monopalmitate, glyceryl monostearate glyceryl monooleate and glyceryl monolinoleate (Myverol 18-92, Eastman Fine Chemical Company); glyceryl monolinolenate; glyceryl monogadoleate; mixtures of glyceryl monopalmitate, glyceryl monostearate, glyceryl monooleate, glyceryl monolinoleate, glyceryl monolinolenate and glyceryl monogadoleate (Myverol 18-99, Eastman Fine Chemical Company); acetylated glycerides such as distilled acetylated monoglycerides (Myvacet 5-07, 7-07 and 9-45, Eastman Fine Chemical Company); mixtures of propylene glycol monoesters, distilled monoglycerides, sodium stearoyl lactylate and silicon dioxide (Myvatex TL, Eastman Fine Chemical Company); mixtures of propylene glycol monoesters, distilled monoglycerides, sodium stearoyl lactylate and silicon dioxide (Myvatex TL, Eastman Fine Chemical Company) d-alpha tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (Vitamin E TPGS, Eastman Chemical Company); mixtures of mono- and diglyceride esters such as Atmul (Humko Chemical Division of Witco Chemical); calcium stearoyl lactylate; ethoxylated mono- and di-glycerides; lactated mono- and di-glycerides; lactylate carboxylic acid ester of glycerol and propylene glycol; lactic acid esters of long chain carboxylic acids; polyglycerol esters of long chain carboxylic acids, propylene glycol mono- and di-esters of long chain carboxylic acids; sodium stearoyl lactylate; sorbitan monostearate; sorbitan monooleate; other sorbitan esters of long chain carboxylic acids; succinylated monoglycerides; stearyl monoglyceryl citrate; stearyl heptanoate; cetyl esters of waxes; cetearyl octanoate; C₁₀-C₃₀ cholesterol/lavosterol esters; and sucrose long chain carboxylic acid esters.

The alcohols useful in the invention are exemplified by the hydroxyl forms of the carboxylic acids exemplified above and also cetearyl alcohol.

In addition, waxes can be useful alone or preferably in combination with the materials listed above. Examples of these are white wax, paraffin and carnauba wax.

When the pharmaceutical composition is being prepared by wet mixing a binder can optionally be added to enhance the interaction of the hydrophilic and hydrophobic materials and to facilitate achieving the proper microenvironment to control the release of the highly soluble pharmaceutical agents. This binder binds the hydrophobic and hydrophilic

4

regions together while causing hydrophilic channels within the hydrophobic matrix. Acacia is preferred among possible binders, but corn starch paste, modified or pre-gelatinized starches (STARCH 1500 and NATIONAL 1551) and dextrose, as well as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), or ethylcellulose (EC) can also be used. In addition, and less preferably, gum arabic, tragacanth, and guar gum can be used in this regard.

The binder preferably has multiple hydroxyl sites on its molecular structure in order to facilitate the appropriate hydrophilic/hydrophobic interaction necessary to maintain a suitable microenvironment to control and facilitate the sustained release of the pharmaceutical agent.

Also important is the nature of the hydrophobic ingredient. If the material is amphiphilic, or has surface-active properties, the binder does not need to have as many hydroxyl groups in its molecular structure. If the hydrophobic material is not wetted by water, the binder should have significant amounts of hydroxyl groups, and should possess substantial surface-active properties. The following examples are combinations of hydrophobic and hydrophilic balanced sustained-release matrix tablets.

EXAMPLE 1

Sustained Release Selegiline Formulation Tablets

Selegiline HCl	10.0%
Hydroxypropylmethylcellulose E50	5.0%
Hydroxypropylmethylcellulose K15M	10.0%
Calcium phosphate dehydrate	54.5%
ATMUL 84S	20.0%
Magnesium stearate	0.5%

Combine the selegiline, a portion of each HPMC, calcium phosphate and Atmul 84S in a planetary mixer and dry mix for 15 minutes. Add a solution of the remainder of the HPMC in water to the mixer while mixing, until a wet mass is obtained. Pass the wet material through a screen to make the resultant granules of uniform size (to achieve uniform drying) and dry in an oven at 40° C. for 24 hours. Mill the dried granules through a Fitzpatrick Mill, knives forward, and collect the material in a mixer. Add the magnesium stearate and mix for 5 minutes. The resultant mixture is tableted on a suitable tablet press.

EXAMPLE 2

Sustained Release Selegiline Formulation Tablets

Selegiline HCl	5.0%
Carbomer 934P, NF	10.0%
Hydroxypropylmethylcellulose E50	20.0%
Calcium phosphate dihydrate	59.5%
Glyceryl monostearate	5.0%
Magnesium stearate	0.5%

Combine selegiline, Carbomer 934P, HPMC, calcium phosphate dihydrate and glyceryl monostearate to a planetary mixer and dry mix for 15 minutes. Add an aqueous solution of the remainder of the HPMC to the mixer while mixing, until a wet mass is obtained. Pass the wet material through a screen and dry in an oven at 40° C. for 24 hours. Mill the dried granules through a Fitzpatrick Mill, knives forward, and collect the material in a mixer. Add the

227 *ex*

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado: EMILIO FERRERO

ASUNTO:	Radicación No.	07-011565
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	10902

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 comunica:

Documentos estudiados:

Descripción:	Folios 48 a 70	como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones:	Folios 71 a 74	como se radicó inicialmente.
	Folios 210 a 212	modificada en fase Nacional.
Oposiciones:	Folios 95 a 193	
Rta. del solicitante:	Folios 199 a 208	como se radicó inicialmente.
Prioridad:	EP2004040192486	(2004-08-13)

Objeto de la Invención

Titulo de la invención: Formulaciones en comprimidos de liberación extendida que contiene pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, método para su fabricación y uso.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de una composición farmacéutica en comprimidos de liberación controlada de pramipexol que sea adecuada para una administración oral una vez diaria y método para fabricar la formación de comprimidos.

Solución: composición farmacéutica de liberación sostenida de pramipexol en forma de comprimido cuya matriz contiene dos polimeros que se hinchan en agua que permiten la administración oral una vez diaria.

IPC: A61K9/20, A61P25/16

Análisis de la Solicitud de Patente

Titulo

Debido a las modificaciones de las reivindicaciones realizadas en fase nacional es necesario establecer un titulo más acorde que no involucre el uso de la composición objeto de la invención.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Claridad:

La reivindicación 6 define una formulación en comprimidos de liberación extendida en donde el comprimido proporciona una característica de liberación dependiente del pH, es decir por el resultado a alcanzar con el cambio de pH, lo cual es inaceptable. Las reivindicaciones deben caracterizar una formulación por sus componentes y todo lo que permita establecer cómo se llega a tal resultado. No se aceptan reivindicaciones que caractericen resultados, usos, ventajas o efectos. Por lo anterior, la reivindicación 6 debe eliminarse del capítulo en cuestión.

Soporte en la Descripción:

Para la reivindicación 4 en la cual se reivindica un porcentaje de activo entre el 0.05 y 5%, no se observa soporte en la descripción ya que en los ejemplos descritos por el solicitante no evidencia formulaciones con una concentración de activo en los límites superior e inferior del rango reivindicado.

Análisis de la(s) Oposición(es) (Art 43 D 486)

Oposición de GYNOPHARM S.A.

El opositor argumenta inicialmente que la reivindicación 16 se refiere al uso y método de tratamiento y no solo a la composición farmacológica o a un método de fabricación, es así y teniendo en cuenta los artículos 14 y 16 (D486), los usos no están contemplados como patentables y no serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal. Por lo tanto a la luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable;

Posteriormente el opositor argumenta que el objeto de reivindicación no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma frente a los documentos D1 WO2004010997 (2004-02-05) y D2 WO2004010999 (2004-02-05) al considerar:

D1 se refiere a una composición de liberación sostenida que comprende una sal insoluble de pramipexol, dispersado en una matriz que comprende al menos un polímero hidrófilo distinto del almidón pregelatinizado.

D2 revela formulaciones de pramipexol referente a formas de dosificación de liberación prolongada de una sola dosis diaria que comprende este principio activo en una matriz que comprende al menos un polímero que se hincha en agua distinto a almidón pregelatinizado (HPMC).

Así mismo que la reivindicación 16 no tiene aplicación industrial dado que el método terapéutico no es aplicable industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial.

Concluye el opositor que el documento de la solicitud a la luz de los documentos D1 y D2 carece de NOVEDAD y no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

Respuestas del Solicitante:

El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor GYNOPHARM S.A., dice que los documentos presentados por la oposición no incluyen la combinación específica de polímeros que se muestra en la presente invención para suministrar un comprimido de liberación extendida de pramipexol.

De igual manera la presente invención no requiere ningún recubrimiento funcional para ajustar el perfil de liberación, pues la solicitud se refiere a una matriz comprimida.

Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud presenta las siguientes propiedades inventivas:

Es suficiente para ajustar el perfil de liberación, modificar la cantidad de polímeros en la formulación y se puede suministrar un perfil pH dependiente

El capítulo reivindicatorio ha sido modificado de tal manera que no hace referencia a ninguno de las enseñanzas de D1 o D2.

Respuesta del Examinador Técnico:

El solicitante en su respuesta a la oposición afirma "Por lo tanto la opositora encuentra que a partir de la combinación de las anterioridades D1 y D2, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia y evidente a obtener la forma masticable veterinaria que se reivindica" (folio 201 párrafo 3), estos argumentos no corresponden a lo afirmado por el opositor en cuanto a que: a) el opositor no presenta una relación entre el D1 y D2 para afectar nivel inventivo; b) el objeto de la invención que se reivindica no corresponde a una forma masticable veterinaria. Por tal razón no es claro para el examinador si la respuesta generada por el solicitante a la oposición es sobre una formulación en comprimidos de liberación extendida o a una forma masticable veterinaria.

Esta oficina considera que la **Oposición** presentada por **GYNOPHARM S.A.** tiene fundamento para destruir la novedad y/o nivel inventivo de la presente, es así, que para la evaluación de patentabilidad se tendrá en cuenta los documentos presentados.

Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de solicitud prioritaria 2004-08-13 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004/010997	<i>Sustained-release table composition of Pramipexole</i>	2004-02-05
D2	US20030224050	<i>Drug delivery system for sustained delivery of Glipizidine</i>	2004-06-04
D3	US5484608	<i>Sustained -release drug delivery system</i>	1994-03-28

Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 dice: Una formulación en comprimidos de liberación extendida que comprende:

- Pramipexol** o su sal farmacéuticamente aceptable,
- Matriz** que comprende dos polímeros que se hinchan en agua distinto del almidón pregelatinizado, y en la que uno de los dos polímeros es un polímero aniónico (**Polímero del ácido acrílico**) en una cantidad en la matriz de 0.5 en

peso a 15% en peso y el otro polímero es sustancialmente neutro seleccionado de hidroxipropilcelulosa o **hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)**.

Estado de la Técnica más cercano es D1 divulga una formulación en tabletas de liberación extendida de una sal soluble de **pramipexol** (dihidrocloruro de pramipexol clorhidrato) (reivindicación 9), dispersa en una **matriz** que comprende un **polímero hidrofílico** y almidón que puede ser o no pregelatinizado (Página 3, párrafo 0015); que los polímeros hidrofílicos pueden escogerse entre **polímeros acrílicos, hidroxipropilmetilcelulosa**, entre otros y que pueden **usarse solos o en combinación** (Página 10, párrafo 0052), así mismo, que se utilizan agentes lubricantes como estearato de magnesio (Página 7, párrafo 0048) y otros excipientes dentro de los que se incluye dióxido de silicio coloidal (Ejemplos 5 y 6).

La solicitud se diferencia de D1 en que contiene una mezcla del polímero acrílico (carbómero) con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

El Efecto Técnico que logra la diferencia es que la formulación proporciona una característica de liberación dependiente de pH.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es: ¿cómo obtener una formulación en comprimidos de liberación extendida que proporcione una característica de liberación dependiente de pH?

Por su parte, D2 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida que presenta una cubierta la cual contiene **polímeros pH –dependientes y polímeros pH independientes** solos o combinados (Página 1- párrafo 0014), de igual manera describe que la mezcla de polímeros que acompañan el principio activo esta compuesta por **hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)** en un porcentaje en la formulación de 14% y **Carbómero** en un porcentaje en la formulación del 6% (Página 2, párrafo 0019, Ejemplo 2), y que junto con excipientes adecuados y una cubierta sencilla generan un perfil de liberación dependiente- independiente del pH del medio.

Por lo tanto, para un experto medio en la materia, que tenga que obtener una formulación de liberación sostenida de pramipexol y que proporcione características de liberación dependientes del pH, así mismo que conozca el estado de la técnica, sería obvio combinar la solución propuesta en D1 (pramipexol, polímeros hidrofílicos), con la combinación de polímeros de D2 (HPMC y Carbopol), llegando de esta manera al contenido de la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes (2-9), por lo cual el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

Conclusión

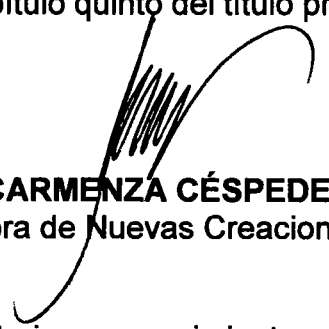
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004/010997	1-9	Nivel inventivo
D2	US20030224050	1-9	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 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En

caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones

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

27 AGO 2009

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 2192	EXAMINADOR TÉCNICO Código:2020
----------------------------------	-----------------------------------