

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

194
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-012642- -00006-0000

RECEIVED 11/25/08 02:30 PM DEPT. 2020 NDC CREACIONES
DE PATENTES Y MARCAS
RECEIVED 11/25/08 02:30 PM DEPT. 2020 NDC CREACIONES
DE PATENTES Y MARCAS

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 07.012.642
Asunto : DEFENSA DE LA SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL
FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, UN MÉTODO
PARA SU FABRICACIÓN Y SU USO"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.
Opositor : GYNOPHARM S.A.
Fecha de solicitud: 8 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. 7310, 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. 7310. 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, UN 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 opositora 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, UN 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 el uso específico de la combinación **triple** de i) almidón pregelatinizado, ii) un polímero aniónico y iii) un tercer polímero diferente para construir la matriz de un comprimido de liberación extendida para pramipexole.

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.

En conclusión, la materia que se reivindica en la presente solicitud es novedosa por no haber sido anticipadas sus características técnicas por ningún documento del estado del arte y además inventiva 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 en 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).

Teniendo en cuenta lo anterior, un objetivo específico 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 qué punto la liberación de pramipexole de ese comprimido puede ser controlada de otra manera que no sea 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 propuesto sin tener la desventaja del recubrimiento.

Como se mencionó anteriormente, la materia reivindicada de acuerdo con la presente invención se dirige a:

- 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) tres polímeros que se hinchan en agua;
- e) el primero, que es almidón pregelatinizado;
- f) el segundo, que es un polímero aniónico;
- g) el tercero, que no es ni almidón pregelatinizado, ni un polímero aniónico.

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

a) (Pág. 10, párrafo 4). Dependiendo de la cantidad de polímero(s) que se hincha(n) 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. 14, párrafo 5). 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 10: *"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 una matriz formada 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 los últimos párrafos de las págs. 10 y 14 y cuarto párrafo de la página 14).

En la página 16 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 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 21 párrafo 4).

Este ejemplo evidencia que al variar la cantidad del polímero aniónico, el perfil de liberación para cada forma de dosis de comprimido de pramipexole puede adaptarse a los requerimientos específicos de la enfermedad. 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 donde se desea un efecto de dosis de carga a partir de la forma de dosificación (página 8, línea 12 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 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 comprendiendo ahora once (11) reivindicaciones, de tal manera que no hace referencia a ninguna 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 once (11) reivindicaciones, el cual solicito sea tenido en cuenta por ese Despacho.

702

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 INTERNATIONAL GMBH.

8. ANEXOS

Anexo a este escrito los siguientes documentos:

- 8.1. Formulario de Modificaciones y Correcciones.
- 8.2. Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por once (11) reivindicaciones.
- 8.3. Recibo de pago por concepto de la tasa correspondiente para modificaciones.

9. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Jefe



EMILIO FERRERO

T.P.A No. 31.929

COLO 09255 264 004 4
COLO 09255 841 064 0
LMAILMAID-138935WPCL9255

**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: 438.019 TP 31.929**4****Número de expediente:** 07.012.642**5****Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por la Sociedad Opositora y pido respetuosamente a Su Despacho que las tenga en cuenta al momento de realizar el examen de patentabilidad.

6**Comprobante de pago No.** 08-91,599 **Fecha:** 25 de noviembre de 2008**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

pol

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz, comprendiendo la matriz tres polímeros que se hinchan en agua, donde uno de dichos polímeros es almidón pregelatinizado y donde el otro de dichos polímeros es un polímero aniónico seleccionado del grupo de polímeros del ácido acrílico opcionalmente reticulados, polímeros del ácido metacrílico, alginatos y carboximetilcelulosa, y en donde el tercer polímero que se hincha en agua no es almidón pregelatinizado o un polímero aniónico que se selecciona entre hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa

2. La formulación de comprimido de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que el polímero aniónico es un polímero de ácido acrílico reticulado, y en la que el contenido del polímero de ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es de 0,25% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 15% en peso, y preferiblemente de 1% en peso a 10% en peso.

3. La formulación de comprimido de liberación extendida de la reivindicación 1, donde el contenido de hidroxipropil metilcelulosa en la matriz es de 10% en peso a 75% en peso, y preferiblemente de 25% en peso a 65% en peso.

4. La formulación de comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que la matriz comprende:

- | | |
|---|-----------------------|
| (a) pramipexol o una sal del mismo | de 0,05 a 5% en peso |
| (b) polímero(s) aniónico(s) que se hincha(n) en agua | de 0,25 a 25% en peso |
| (c) los polímeros que se hinchan en agua distintos de (b) | de 10 a 75% en peso |
| (d) excipientes adicionales | hasta 100% en peso |

5. La formulación de comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en donde el comprimido resultante proporciona una característica de 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 adicional independiente del pH en el intervalo de pH 4,5 a 7,5.

6. La formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en la que la matriz comprende hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad de 10% a 75%, preferiblemente de 25% a 65% en peso, y la cantidad de excipientes varía de 25% a 90%, preferiblemente de 35% a 75% en peso.

70

7. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el polímero aniónico es un polimerizado de ácido acrílico que se selecciona entre las series de carbómeros o carbopol®.

5 8. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el polimerizado de ácido acrílico está presente en el intervalo de 0,25% a 25% en peso, preferiblemente de 0,5% a 15% en peso, siendo el intervalo más preferido de 1% a 10% en peso.

10 9. Método para fabricar la formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, mediante un proceso de compresión directa que comprende las etapas de

(1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es
15 pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante su premezcla con una porción de polímeros que se hinchan en agua y/u otro(s) excipiente(s) en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

20 (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;

(3) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz para segregar las
25 partículas cohesivas y mejorar la uniformidad del contenido;

(4) mezclar la premezcla de la etapa (2) o (3) en un mezclador, opcional mente mediante la adición del resto de los excipientes a la mezcla y continuar el mezclado; y

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

10. Método para fabricar la formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 anteriores, mediante un proceso de
35 granulación en húmedo que comprende las etapas de

(1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante su mezcla con una porción de los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

5 (2) granular la trituración del ingrediente activo de la etapa (1) mediante la adición de un líquido de granulación, preferiblemente agua;

(3) secar los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluido o en una estufa de secado;

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

(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.

15

11. Método para fabricar la formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 anteriores, mediante un proceso de granulación en seco que comprende las etapas de

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

25 (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;

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

(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
35 comprimidos de matriz.

707

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,599
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-012642-00006-0000
BOGOTA D.C. 25 DE NOVIEMBRE DE 2008
1. 1. PATENTE DE MARCA Y LEMA COMERCIALES
2. 449 36 SPOL SUPPOSITO Folios 14

***** 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 LEHAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 09255-284-004-4