

81
80

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
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. 07-001210- -00002-0000

Fecha: 2008-07-11 16:55:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 07.001.210
Asunto : Solicitud de Patente para **COMPOSICIONES QUE
CONTIENEN NICORANDIL, PROCEDIMIENTO DE
PREPARACION Y UTILIZACION**
Solicitante : **AVENTIS PHARMA S.A.**
Clase : A61K 009/020, A61K 031/455
Publicada en : La Gaceta No. **587** Del 18 de enero de 2008
Fecha de Solicitud : 5 de enero de 2007

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$210.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-12457-841-011-8
ASG\JGG\ID-130213\WPC12457
No. M-2008-130213\ASG

82
81

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 45,920
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-001210- -00002-0000
Fecha: 2008-07-11 16:55:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678328	09/06/2008	89,445,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
		TOTAL :	\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

060 12457-841-011-8

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-1210

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **587** DE

FECHA **18 DE ENERO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

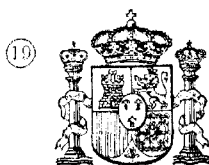
EXPIRA EL **16 DE ABRIL DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 054 623

⑤① Int. Cl.⁵: A61K 31/455

A61K 9/22

A61K 47/44

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: 87100549.2

⑧⑥ Fecha de presentación: 16.01.87

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: 0 230 932

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: 05.08.87

⑤④ Título: **Un procedimiento para producir una preparación farmacéutica estable que contiene nicorandil.**

③⑩ Prioridad: 17.01.86 JP 7722/86
19.03.86 JP 61856/86

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.08.94

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.08.94

⑦③ Titular/es: Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha
5-1, 5-chome, Ukima Kita-ku
Tokyo, JP

⑦② Inventor/es: Iida, Yoshimitsu y
Sumida, Shuji

⑦④ Agente: Ungría Goiburu, Bernardo

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a un método para producir una preparación estable de nicorandil [éster nitrato de N-(2-hidroxietil)-nicotinamida]. Más en particular, la presente invención se refiere a un método para producir una preparación estable que contiene nicorandil, un ácido alifático saturado superior o un alcohol saturado superior, ambos sólidos a la temperatura ordinaria, y, opcionalmente, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido tartárico y/o ácido glutárico.

El nicorandil posee acciones vasodilatadoras coronarias y de supresión de la vasoconstricción coronaria y es útil como medicamento curativo para diversos tipos de angina pectoris, causando efectos mínimos sobre la dinámica de la circulación cardiovascular y sobre las funciones cardíacas (véase Publicación de Patente Japonesa No. 17463/1983 y Solicitud de Patente Japonesa Publicada Sin Examinar No. 9323/1978).

Las preparaciones de nicorandil son relativamente estables en estado seco pero son inestables en condiciones húmedas y deben producirse y almacenarse tomando precauciones especiales para evitar el contacto directo con la humedad, envolviéndolas, por ejemplo, en envases completamente impermeables a la humedad, lo que resulta, por otra parte, bastante caro.

El nicorandil es también relativamente estable en su forma cristalina pero se ha demostrado que si el nicorandil se comprime en forma de tableta por los procedimientos de rutina se vuelve inestable y su contenido en la tableta experimentará probablemente una disminución en función del tiempo. Una práctica convencional para evitar este problema es la de recubrir los cristales de nicorandil con una o más sustancias grasas o ceras sólidas a la temperatura ordinaria antes de comprimirlos en tabletas (Solicitud de Patente Japonesa publicada Sin Examinar No. 145659/1982). Este es sin duda un método eficaz para estabilizar el nicorandil pero resulta muy caro ya que no solo requiere instrumental y equipo para recubrimiento de los cristales de nicorandil con materiales grasos o cereos normalmente sólidos, sino también una etapa que lleva tiempo.

Según esto, el objeto de la presente invención es desarrollar un método de proporcionar una preparación de nicorandil que sea estable no sólo en condiciones de humedad sino también bajo la presión de compresión ejercida por las operaciones de troquelado en la fabricación de las tabletas. Como se ha visto que la estabilidad de las preparaciones de nicorandil decrece al aumentar la presión ejercida al comprimirlos en tabletas, los autores de la presente invención han comprendido la necesidad de evitar la deformación de los cristales de nicorandil y la distorsión de sus redes cristalinas que tendría lugar bajo la fuerza de compresión. Normalmente, se utilizan estearato magnésico y estearato cálcico con el propósito de reducir la fricción entre partículas de polvo que se han comprimido en forma compacta. Por eso, los autores de la presente invención han mezclado nicorandil con cantidades progresivamente crecientes (es decir, unas cuantas a una decena aproximadamente de veces la cantidad utilizada habitualmente) de estos lubricantes y han comprimido la mezcla en tabletas, lo cual, sin embargo ha resultado poco satisfactorio en relación con la estabilidad de nicorandil.

De forma bastante sorprendente, se ha conseguido la solución de este objetivo, cuando se ha mezclado el nicorandil con un ácido alifático saturado superior o un alcohol saturado superior, ambos sólidos a la temperatura ordinaria, y, opcionalmente con ácido fumárico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido tartárico y/o ácido glutárico, lo que conduce a una preparación de nicorandil que tiene una estabilidad notablemente mejorada por compresión de la mezcla en tabletas.

La presente invención se ha realizado basándose en este hallazgo y el método propuesto por ella es completamente diferente del método convencional de recubrimiento de cristales de nicorandil con un material graso o céreo normalmente sólido. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para producir una preparación estable de nicorandil mezclando nicorandil con al menos 5% (basado en el peso de la preparación) de un ácido alifático saturado superior o un alcohol saturado superior, ambos sólidos a la temperatura ordinaria, y, opcionalmente, con al menos 0.1% (basado sobre el peso de la preparación) de ácido fumárico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido tartárico y/o ácido glutárico.

Además de su capacidad para producir una preparación estable de nicorandil, el método de la presente invención tiene la ventaja de eliminar la necesidad de aplicar un recubrimiento sobre los cristales de nicorandil por lo que no se requiere aparato o equipo alguno de recubrimiento.

La Figura 1 es una gráfica que muestra los perfiles de disolución de la tableta de nicorandil de liberación lenta preparada en el Ejemplo 8 (-●-) y de la tableta preparada en el ejemplo comparativo (-○-).

TABLA 2

Tableta	Nicorandil residual (%)	
	Seca	Sin secar
muestra de la presente invención	99,4	96,1
muestra comparativa	72,3	41,1

Ejemplo 3

Formulación de tabletas (para una tableta)

Nicorandil	10	(mg)
Acido palmítico	3	
Lactosa	82	
Croscarmelosa sódica	5	

Total 100,0 (mg)

Se mezclan nicorandil (10 g), ácido palmítico (3 g), que ha sido pulverizado en un micromolino de reacción (Modelo FS-4 de Seishin Kigyo K.K.) hasta un tamaño medio de partícula de 1-3 μ m, lactosa (82 g) y croscarmelosa sódica (5 g, Ac-Di-Sol[®] de FMC Corporation) en una bolsa de polietileno. Se comprime el polvo mezclado a 196 MPa (2.000 kg/cm²) en un troquel (7 mm ϕ) para obtener tabletas de 100 mg de peso cada una.

Se hacen tabletas comparativas en las mismas condiciones excepto en que el ácido palmítico se reemplaza por la misma cantidad de estearato magnésico.

Los dos tipos de tabletas así preparadas se someten a un ensayo de estabilidad como en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

Tableta	Nicorandil residual (%)	
	Seca	Sin secar
muestra de la presente invención	97,3	90,6
muestra comparativa	75,8	56,2

87
86

2 054 623

Se mezclaron nicorandil (10 g), manita (52 g), ácido salicílico (5 g), ácido palmítico (2 g), almidón de maíz (10 g) celulosa cristalina (20 g) y estearato cálcico (1 g) en una bolsa de polietileno.

Utilizando una máquina de hacer tabletas de un solo troquel con troquel de cara plana de 7 mm ϕ , se comprimió el polvo mezclado a 98 MPa (1 ton) para hacer tabletas de 100 mg de peso.

Se hicieron tabletas comparativas en las mismas condiciones excepto en que se reemplazaron el ácido salicílico y el ácido palmítico por una cantidad igual de manita.

Cada uno de los dos grupos de tabletas se dividió en dos subgrupos. Estos se colocaron en frascos de vidrio y se almacenaron en condiciones aceleradas a 40 ° C. Un juego de subgrupos se mantuvo 3 meses con los frascos tapados a rosca, y el otro juego de subgrupos se dejó 6 meses a una humedad relativa de 61.5% con los frascos abiertos. Los resultados de este ensayo de estabilidad se dan en la Tabla 7.

TABLA 7

Tableta	Nicorandil residual (%)	
	en frascos cerrados	en frascos abiertos a 61,5% de H.R.
muestra de la invención	78,2	81,3
muestra comparativa	41,8	5,5

Ejemplo 8

Formulación de tabletas de liberación lenta (para una tableta)

	Capa inferior	Capa superior
Nicorandil	10 (mg)	-
Acido fumárico	85,5	39,8 (mg)
Acido esteárico	4	-
Estearato cálcico	0,5	0,2
Total	100,0 (mg)	40,0 (mg)

Se mezclaron bien nicorandil (10 g), ácido fumárico (85,5 g), ácido esteárico (4 g) y estearato cálcico (0,5 g) en una bolsa de polietileno para preparar una mezcla (polvo mixto A).

En una etapa separada, se mezclaron ácido fumárico (39,8 g) y estearato cálcico (0,2 g) en una bolsa de polietileno para preparar una mezcla (polvo mezclado B).

Utilizando una máquina de hacer tabletas de troquel simple equipada con troquel de cara plana de 8 mm ϕ , se relleno el troquel con el polvo mezclado A (100 mg) y se comprimió ligeramente. Después, se colocó el polvo mezclado B (40 mg) sobre el polvo mezclado A comprimido y se comprimió a 128 MPa (1,3 ton) para formar las tabletas de liberación lenta.

87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO Radicación 07-1210
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio **№ 15381**
 Folios 008

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/FR2005/001730
Fecha de Presentación Internacional 05/07/2005

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 31 a 42 y figuras 1 a 5 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 43 a 44 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 FR 0407590 del 08/07/2004.

2. Objeto de la invención

Título: COMPOSICIONES QUE CONTIENEN NICORANDIL, PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y UTILIZACION.

Objeto: El objeto de la invención consiste en composiciones farmacéuticas que contienen Nicorandil y su proceso de preparación.

El problema planteado es proveer formulaciones de Nicorandil que puedan ser preparadas por compresión directa evitando así la etapa de granulación.

Para solucionar este problema técnico la solicitud provee formulaciones que contienen Nicorandil, un diluyente, un desintegrante y un lubricante.

EXP 2007 001210

Reivindicaciones 1 a 11: Composición que comprende Nicorandil y un lubricante elegido entre un ácido alifático superior saturado y sus sales y/o alcohol superior saturado sólido a temperatura ambiente, caracterizada por que el lubricante no está micronizado.

Reivindicaciones 12 a 15: Procedimiento de preparación de las composiciones.

Reivindicaciones 17 y 18: Procedimiento de preparación de un comprimido.

Reivindicación 19: Comprimido obtenido según la reivindicación 18.

Se catalogó la invención según la IPC así: A61K 31/455 y A61K 9/20.

3. De la solicitud de Patente

Título: Se recomienda eliminar el término “*utilización*” del título de la solicitud ya que se refiere a uso lo cual no es patentable.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Se encuentran en el capítulo reivindicatorio expresiones que no son concisas, tales como “*ácido alifático superior*”, “*alcohol superior saturado*” y “*lubricante sólido a temperatura ambiente*”.

La reivindicación 12 no es clara al indicar *procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores* y estas se refieren a composiciones, se debe corregir esta inconsistencia.

La composición de la reivindicación 16 se debe caracterizar por sus componentes y no por su proceso de obtención. Esto mismo aplica para el comprimido de la reivindicación 19.

La reivindicación 17 se refiere a un proceso rutinario de tableteo para obtener comprimidos que no tiene ninguna característica que lo haga diferente a los ya conocidos.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 08/07/2004, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	ES 2054623	Un procedimiento para producir una preparación farmacéutica de nicorandil	05/08/1987

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud

Novedad: (artículo 16 D 486)

La presente solicitud (reivindicación 1) reclama composiciones que comprenden Nicorandil y un lubricante elegido entre un ácido alifático superior saturado y sus sales y/o alcohol superior saturado sólido a temperatura ambiente, caracterizada por que el lubricante no está micronizado.

El documento D1 (ejemplo 8 página 9) divulga composiciones de Nicorandil que comprende un lubricante elegido entre un ácido alifático superior saturado no micronizado y sus sales y/o alcohol superior saturado sólido a temperatura ambiente.

Así, en el ejemplo 1 de D1 el lubricante es ácido esteárico (8%) y el diluyente es manitol (65,7%). En el ejemplo 2 de D1 el lubricante es alcohol estearílico (10%) y el diluyente es manitol (72,4%)

Así las cosas, vemos que D1 divulga todas las características esenciales de las composiciones de la presente solicitud, es decir, el nicorandil, el lubricante elegido entre un ácido alifático superior saturado no micronizado y sus sales y/o alcohol superior saturado sólido a temperatura ambiente, el diluyente y el desintegrante, por lo tanto estas no cumplen con el requisito de novedad.

Nivel Inventivo (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 12 a 15 reclaman un proceso de tres etapas de mezcla de los diferentes componentes de las formulaciones de Nicorandil (diluyente, desintegrante y lubricante) para obtener así una que sea apta para compresión directa.

El documento D1 (ejemplo 3) describe un procedimiento de preparación de formulaciones de Nicorandil para ser comprimidas directamente. El ejemplo 8 menciona un procedimiento de dos etapas para obtener tabletas de liberación lenta.

La diferencia entre el proceso de la solicitud y los descritos en la anterioridad es que en D1 se realiza la mezcla en una o dos etapas, mientras que en la solicitud se lleva a cabo en tres, primero se mezcla el activo con diluyente y desintegrante, luego se mezcla con una cantidad suplementaria de diluyente y finalmente con el lubricante, lo cual en el campo técnico se considera como una operación rutinaria.

El efecto dado por esta diferencia es una mayor estabilidad del principio activo, lo cual ya estaba sugerido en D1 si se evalúan los datos de estabilidad (% de activo) de los comprimidos allí obtenidos por granulación vía húmeda y los obtenidos por compresión directa.

De esta manera, es claro que las enseñanzas de D1 junto con los conocimientos generales del técnico medio en procesos de mezcla de sólidos a nivel farmacéutico, lo motivan a mezclar de distintas maneras el Nicorandil con los excipientes mencionados para obtener así las formulaciones de compresión directa, derivando así de manera obvia el proceso reivindicado en la presente solicitud, razón por la cual no se le puede atribuir altura inventiva.

91-90

6. Conclusión

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	ES 2054623	1 a 11 12 a 15	Novedad Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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 (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ **26 NOV. 2010**

CONCEPTO TECNICO No. 3186	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
----------------------------------	--

02