



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-1210

54. TÍTULO

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN NICORANDIL, PRODEDIMIENTO DE PREPARACION Y
UTILIZACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AG1K9/20

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ENTONY, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Rad: 07-001210- -00000-0000
16: 2007-01-05 10:15:57 Dep. 2000 NULC/REAL/00000
17: 11 PATENTE/II
EVS: 370 1 AGENDACIONALII
Act 411 PRESENTACION 1 de 05. 87

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 20, Avenue Raymond Aron
92160 Antony Cedex
Francia

Domicilio: Antony, Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Mathieu NOCENT**
8ª, rue de Boumonville
60220 Compiègne
Francia

2. **Thierry BONHOMME**
131, rue du Premier Septembre
60280 Margny Les Compiègne
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/001730

Fecha: 5 de julio de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/016040 A1

Fecha: 16 de febrero de 2006

6

Título (54)

**COMPOSICIONES QUE CONTIENEN NICORANDIL, PROCEDIMIENT
DE PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20 ; A61K31/435

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

8 de julio de 2004

(31) Número de Solicitud

0407590

9

Comprobante de pago No.: 07-153

Fecha: 3 de enero de 2007

06-99.162

27 de diciembre de 2006

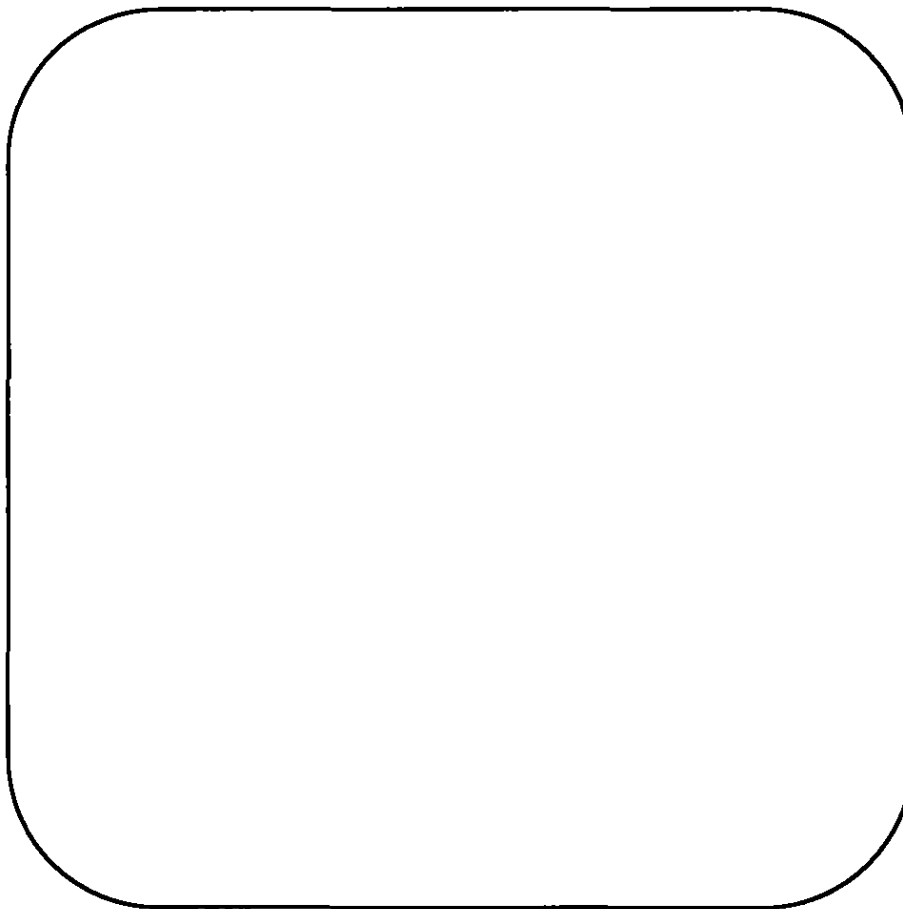
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/016040 A1
2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

CAVELIER

ABOGADOS

C/OFI 10 SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

Pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels; marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR

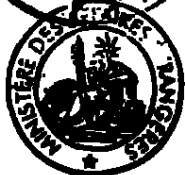
LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Lequel certifie que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi (nosotras),

Pour le Ministre et par délégation désigné (s) / Yo (nosotras), abajo firmado (s)

AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à / domiciliado (s) en Antony, France



por el presente nombramos a **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas; y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Je soussigné M^r **Henri POMMERY**

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le / Dado y firmado hoy

à / en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorisons les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et dénominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officiels ou personnes sans mandat.

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le / Dado y firmado hoy

à / en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Magali LE PENNEC

© CAVELIER ABOGADOS

W/P-PODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.6)

AVENTIS PHARMA S.A.
Fondé de Pouvoir

03 ENE 2007

PAOLO MENDOZA

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le / Dado y firmado hoy

à / en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Magali LE PENNEC



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito Cónsul General de Colombia en París, vistos los documentos presentados por los interesados,

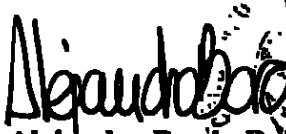
CERTIFICA:

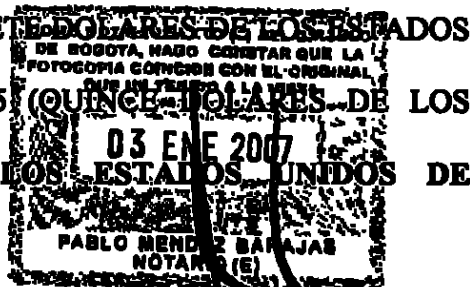
Que el señor Richard REQUENA, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía AVENTIS PHARMA S.A. es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora Magali LE PENNEC quien en su calidad de Apoderada de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

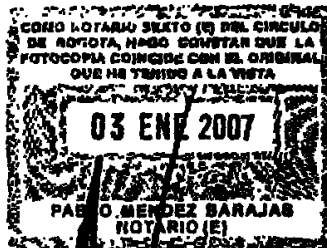
Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

ms: 12157-ECI-OCI-7

Intestación Oficial No.
264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Ministeio No. 2480/97

IN SE ARQUE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 DEC 12 A 10 24
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
608553
CUIA FRUSTRACION EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por AVENTIS PHARMA S.A. domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

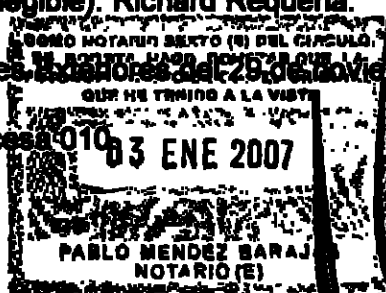
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa.



**Traductor Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Ministerio No. 2680/91**

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en París, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Francéses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía AVENTIS PHARMA S.A. y certifica que la Señora Magali LE PENNEC desempeña el cargo de Apoderada de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en París. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

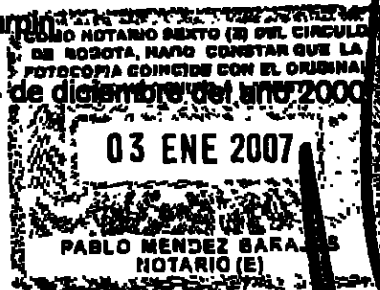
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCO - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2480/91



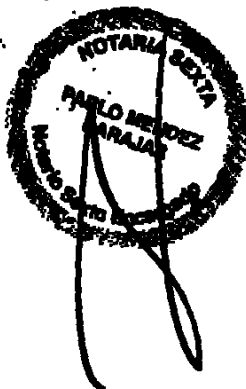
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

Jean Jacques H. Turpin

IDENTIFICADOS CON C.C. No(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 15 DIC. 2000



NO SE AGENE
RESPONSABILIDAD DEL NOTARIO

2000 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Paulo Mendez Barajas
495453

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SAMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TENIO A LA VISTA

13 ENE 2007

PAULO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER

AB GAD S

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

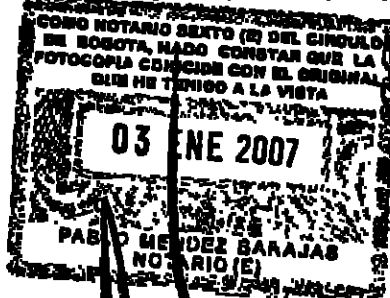
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Sentado de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

Ante M^{te} JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente: German
Cavelier y Emilio
Ferreiro

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 pla
cc # 438.019.45 a g.

y la(s) Licencia(s) Militar(es) TP # 832
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

German Cavelier

Emilio Ferreiro



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 février 2006 (16.02.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/016040 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/455 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001730

(22) Date de dépôt international : 5 juillet 2005 (05.07.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0407590 8 juillet 2004 (08.07.2004) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : NOCENT,
Mathieu [FR/FR]; 8A, rue de Bournonville, F-60220 Com-
piègne (FR). BONHOMME, Thierry [FR/FR]; 131, rue
du Premier Septembre, F-60280 Margny Les Compiègne
(FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(74) Mandataire : RABOIN, Jean Christophe; Aventis
Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony
(FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

WO 2006/016040 A1

(54) Title: COMPOSITIONS CONTAINING NICORANDIL, PREPARATION METHOD AND USE

(54) Titre : COMPOSITIONS CONTENANT DU NICORANDIL, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns compositions containing Nicorandil, compositions obtained by said method and use thereof. The invention concerns in particular a method for preparing compositions containing Nicorandil, compositions obtained by said method, tablets obtained by direct compression, and their use as medicine.

(57) Abrégé : Procédé de préparation de compositions contenant du Nicorandil, compositions obtenues par ce procédé et utilisation. La présente invention concerne notamment un procédé de préparation de compositions contenant du Nicorandil, des compositions obtenues par ce procédé, des comprimés obtenus par compression directe, et leur utilisation comme médicament.

1

**COMPOSITIONS CONTENANT DU NICORANDIL. PROCEDE DE
PREPARATION ET UTILISATION**

La présente invention concerne notamment des compositions contenant du Nicorandil, leur procédé de préparation, des comprimés contenant ces compositions, et leur utilisation comme médicament.

Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne une composition contenant du Nicorandil, qui a l'avantage de permettre une simplification importante du procédé industriel de fabrication de comprimés le contenant.

10 Le procédé utilisé actuellement au niveau industriel pour la préparation de comprimés de Nicorandil (DCI) (Ikorel ®) passe par une étape de granulation précédant l'étape de formation du comprimé.

Un procédé comprenant une étape de granulation est décrit dans le brevet EP 0230932 B1. Dans ce brevet, les exemples 1, 2, 4, 5, et 6 décrivent des procédés mettant en œuvre une étape de granulation. D'une manière générale, on constate que l'utilisation d'une étape de granulation permet d'obtenir des comprimés ayant une meilleure stabilité que lorsque cette étape est absente (tableaux 1 à 7, exemples 3, 7, 8). C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles il a été choisi d'utiliser un procédé par granulation pour le produit commercial.

Des excipients commerciaux permettent habituellement d'obtenir des compositions acceptables pour une compression directe. En général, ces excipients sont sous forme granulée, et sont commercialisés sous l'appellation « pour compression directe ». Malheureusement, en raison de problèmes de stabilité inhérents au principe actif, il n'a pas été possible, jusqu'à maintenant, de disposer d'une formulation pour compression directe permettant l'obtention de comprimés suffisamment stables dans le temps. L'exemple 3 du brevet EP 0230932 B1 décrit un procédé dans lequel, lors d'une première étape, le principe actif est mélangé à de l'acide stéarique, puis le mélange est micronisé. Toutefois, la stabilité des compositions obtenues n'est pas satisfaisante (tableau 3, page 5 : 97,3 % après 3 mois à 40°C, 0 % d'humidité résiduelle).

2

A titre de comparaison, l'exemple 2 (99,4 %) est celui qui a la stabilité la plus proche de la composition commerciale.

5 Dans EP 0230932 B1, page 2, lignes 32-36, il est écrit qu'une solution acceptable au problème de stabilité des comprimés peut être obtenue par le mélange entre du Nicorandil et un acide ou alcool aliphatique saturé. Toutefois, cette solution ne donne pas pleinement satisfaction, comme on peut le constater à la lecture des résultats de mesure de stabilité, discutés précédemment.

10 Contre toute attente, il a été trouvé qu'il est possible d'obtenir une composition pour compression directe qui ait une stabilité équivalente à la meilleure composition obtenue via une étape de granulation, qui est la composition commerciale.

15 Cette composition pour compression directe comprend du principe actif (Nicorandil) et un acide aliphatique supérieur saturé ou un alcool supérieur saturé non micronisé. Un acide aliphatique supérieur saturé ou un alcool supérieur saturé acceptable doit être solide à température ambiante, c'est à dire à une température proche de 20 à 25°C. Des acides ou alcools aliphatiques supérieurs saturés préférés seront encore solides à une température voisine de 40°C, de préférence de 50°C.

20 Des acides aliphatiques saturés particulièrement préférés peuvent être choisis parmi l'acide palmitique et l'acide stéarique.

Des alcools aliphatiques saturés particulièrement préférés peuvent être choisis parmi les alcools hexadécanoïques et octadécanoïques, de préférence l'hexadécan-1-ol et l'octadécan-1-ol.

25 Une composition selon l'invention comprend avantageusement (I) du Nicorandil, et (II) un lubrifiant choisi parmi un acide aliphatique supérieur saturé et ses sels et/ou alcool supérieur saturé, solide à température ambiante, dans laquelle le lubrifiant n'est pas micronisé.

Un lubrifiant préféré est de l'acide stéarique.

30 Une composition selon l'invention peut en outre comprendre un désintégrant et un diluant.

3

Un désintégrant préféré est du croscarmellose sodique.

Un diluant préféré est du mannitol.

Une composition selon l'invention comprend avantageusement, en poids, 10 % de Nicorandil, et un lubrifiant, solide à température ambiante, non micronisé.

Une composition selon l'invention comprend de préférence 8 % d'acide stéarique non micronisé.

Une composition selon l'invention comprend avantageusement un désintégrant, de préférence 5 % de croscarmellose sodique.

10 Une composition selon l'invention comprend avantageusement un diluant, de préférence du mannitol, en particulier 76 % en poids.

Selon un second aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition selon son premier aspect.

15 En particulier, le procédé de préparation selon le second aspect de l'invention comprend une première étape dans laquelle, en poids, 30 parties de Nicorandil, 15 parties de croscarmellose sodique, 35 parties de mannitol et 3 parties d'amidon de maïs sont mélangées pour former un premier pré-mélange.

Le premier pré-mélange est, de préférence, calibré.

20 Le procédé selon l'invention peut comprendre en outre une deuxième étape dans laquelle le premier pré-mélange calibré est mélangé à 193 parties en poids de mannitol pour former un deuxième pré-mélange.

25 Le procédé selon l'invention peut comprendre en outre une troisième étape dans laquelle le deuxième pré-mélange est mélangé à 24 parties en poids d'acide stéarique non micronisé.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne une composition pour compression directe, obtenue par un procédé selon son second aspect.

4

Selon un quatrième aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'un comprimé comprenant du Nicorandil, comprenant une première étape (i) dans laquelle une composition pour compression directe selon son troisième aspect est disposée dans une empreinte d'un moule, comprenant une

5 seconde étape (ii) dans laquelle une contre-empreinte du moule est appliquée contre l'empreinte de sorte que la composition pour compression directe est captive dans une enceinte de volume V1 du moule, et comprenant en outre une troisième étape (iii) dans laquelle le volume V1 du moule est réduit à un volume V0 inférieur au volume V1 par compression jusqu'à

10 l'obtention d'un comprimé.

Le procédé selon son quatrième aspect comprend avantageusement une quatrième étape (iv), dans laquelle l'empreinte et la contre-empreinte sont disjointes et le comprimé est extrait de l'enceinte.

Selon un cinquième aspect, l'invention concerne un comprimé obtenu selon son quatrième aspect.

15

Selon un sixième aspect, l'invention concerne un conditionnement pour comprimés selon le cinquième aspect acceptable, en particulier un blister ou un flacon.

Les avantages de l'invention seront plus particulièrement illustrés par l'exemple suivant :

20

Une composition acceptable comprenant du Nicorandil selon l'état de la technique peut être préparée comme suit :

1) Composition commerciale :

Nom des composants	Formule théorique Centésimale (%)	Unité Opératoire (kg)
Nicorandil	10,00	24,10

/

Croscamellose sodique	5,00	12,00
Mannitol 200 SD	76,00	183,14
Amidon de maïs	1,00	2,40
Acide stéarique micronisé	8,00	19,48
Unité opératoire	100	241,10 soit 2 411 000 comprimés d'Ikorel 10mg ou 1 205 500 comprimés d'Ikorel 20mg

Tableau 1

2) Procédé de préparation de l'état de la technique (procédé commercial) :

Phase 1 : Préparation du granule neutre Ikorel (tableau 2, ci-après)

Tableau 2

Matières	Quantités	Opérations
- Mannitol simple	430,379 kg	PESEE DES MATIERES PREMIERES
- Amidon de maïs	5,640 kg	
- Acide stéarique	33,981 kg	
- Mannitol + Acide stéarique	464,360 kg	MELANGE et PRECHAUFFAGE
- Eau purifiée froide	7,527 kg	PREPARATION DE LA SOLUTION DE MOUILLAGE
- Eau purifiée en ébullition	82,735 kg	
- Amidon de maïs	5,640 kg	
N.A	470 kg	GRANULATION
N.A	470 kg	SECHAGE ET RE- FROIDISSEMENT
N.A	Environ 470 kg	CALIBRAGE
N.A	400 kg (élimination du surplus)	CHARGEMENT EN CONTAINER

Phase 2 : Fabrication des comprimés d'Ikorel

Matières	Quantités	Opérations
- Nicorandil - Acide stéarique - Croscarmellose sodique	24,10 kg 5,00 kg 12,00 kg	PESEE DES MATIERES PREMIERES
- Nicorandil - Grain Neutre Ikorel	24,10 kg 80,00 kg	PREMELANGE
- Prémélange Nicorandil / Grain Neutre - Acide stéarique - Croscarmellose sodique	104,10 kg 5,00 kg 12,00 kg	CALIBRAGE
- Prémélange calibré - Grain Neutre Ikorel	121,10 kg 120,00 kg	MELANGE FINAL
- Mélange final	241,10 kg	REFROIDISSEMENT DU MELANGE FINAL
- Mélange final	241,10 kg	COMPRESSION

Tableau 3

Une composition acceptable comprenant du Nicorandil selon l'invention peut être préparée comme suit :

10
17

8

1) Composition selon l'invention.:

Nom des composants	Formule théorique Centésimale (%)	Unité Opératoire (kg)
Nicorandil	10,00	30,00
Croscarmellose sodique	5,00	15,00
Mannitol 200 SD	76,00	228,00
Amidon de maïs	1,00	3,00
Acide stéarique non micronisé	8,00	24,00
<u>UNITE OPERATOIRE</u>	100	300,00 soit 3 000 000 comprimés d'Ikorel 10mg ou 1 500 000 comprimés d'Ikorel 20mg

Tableau 4

2) Procédé de préparation selon l'invention :

MATIERES	Quantités	Opérations
- Nicorandil - Croscarmellose sodique - Mannitol 200 SD - Mannitol 200 SD - Amidon de maïs - Acide stéarique non micronisé	30,00 kg 15,00 kg 193,00 kg 35,00 kg 3,00 kg 24,00 kg	PESEES
- Nicorandil - Croscarmellose sodique - Mannitol 200 SD - Amidon de maïs	30,00 kg 15,00 kg 35,00 kg 3,00 kg	PRE-MELANGE 1
- Pré-mélange 1	83,00 kg	CALIBRAGE

- Pré-mélange 1 calibré + Mannitol 200 SD	83,00 kg 193,00 kg	PRE-MELANGE 2
- Pré-mélange 2 + Acide stéarique non micronisé	278,00 kg 24,00 kg	MÉLANGE FINAL
- Mélange final	300,00 kg	REFROIDISSEMENT DU MÉLANGE FINAL
- Mélange final	300,00 kg	COMPRESSION

Tableau 5

Comparaison entre la stabilité de la composition commerciale et de la composition selon l'invention lorsque les compositions sont sous forme de comprimés en vrac, stockées en minibag:

5 1) Composition commerciale :

Date d'échantillonnage	Teneur en eau (%)	Nicorandil (mg/comprimé)	Impuretés (µg/comprimé)	Valeur de dissolution (UV, en %)
t = 0	0,2	9,7	12	98
1 mois	0,2	9,7	47	102
2 mois	0,4	9,8	74	104
3 mois	0,3	9,7	102	102
4 mois	0,3	9,5	141	101
5 mois	0,3	9,7	175	101

Tableau 6

10.

2) Composition selon l'invention :

Date d'échantillonnage	Teneur en eau (%)	Nicorandil (mg/comprimé)	Impuretés (µg/comprimé)	Valeur de dissolution (UV, en %)
t = 0	0,3	10,0	43	108
1 mois	0,1	9,9	52	103
2 mois	0,2	9,8	75	103
3 mois	0,1	9,6	101	103
4 mois	0,1	9,7	101	99
5 mois	0,1	9,7	124	98

Tableau 7

Discussion :

5 Les comprimés en vrac obtenus par le procédé selon l'invention sont plus stables que les comprimés commerciaux.

Les teneurs en eau, facteur important de stabilité, sont systématiquement plus faibles pour le lot de produit obtenu via le procédé selon l'invention.

Les quantités de Nicorandil sont aussi stables dans le temps pour les comprimés selon l'invention que pour les comprimés commerciaux.

10 On note des valeurs d'impuretés plus élevées à t = 0 pour les comprimés selon l'invention par rapport aux comprimés commerciaux. Toutefois, l'augmentation du taux d'impuretés est plus lente au cours du temps pour les comprimés selon l'invention. Ainsi, à cinq mois, des valeurs d'impuretés hors-normes sont obtenues pour le lot commercial, ce qui n'est pas le cas du lot
15 selon l'invention.

Enfin, les valeurs de dissolution sont stables dans les deux cas.

Stabilité comparée des comprimés en fonction des conditions de stockage, à 6 mois, 40°C, 75 % HR, en blisters :

	Nicorandil (mg/comprimé)	Impuretés (µg/comprimé)
Lot 20 CMP		
T0	9,9	30
T 3mois	8,3	1499
T 6mois	7,2	2670
Lot 21 CMP		
T0	10,0	33
T 3mois	7,7	2492
T 6mois	5,0	2665
Lot 22 CMP		
T0	9,9	24
T 3mois	7,9	1834
T 6mois	6,9	2336
Lot LOP107 CD		
T0	10,0	43
T 3mois	8,0	1548
T 6mois	7,1	2319

Tableau 14

Les lots 20, 21, et 22 CMP sont obtenus par le procédé commercial actuel. Le
5 lot LOP107 CD est un lot obtenu par le procédé selon l'invention, décrit plus haut.

Les figures 1 à 3 sont des représentations graphiques de l'évolution de la
teneur en Nicorandil en fonction du temps, pour, respectivement des
comprimés conservés en blisters à 25°C, 60 % HR ; 30°C, 65 % HR ; et
10 40°C, 75 % HR ; ces dernières correspondant aux valeurs présentées dans le
tableau 14.

Les figures 4 à 6 sont des représentations graphiques de l'évolution de la
teneur en impuretés en fonction du temps, pour, respectivement des
comprimés conservés en blisters à 25°C, 60 % HR ; 30°C, 65 % HR ; et
15 40°C, 75 % HR ; ces dernières correspondant aux valeurs présentées dans le
tableau 14.

12

Discussion :

Que ce soit à 25°C, 60 % HR, ou à 30°C, 65 % HR à t = 6 mois, la teneur en principe actif du lot obtenu par le procédé selon l'invention est équivalente à celle mesurée dans les lots obtenus par le procédé actuel. Il en est de même pour les concentrations en impuretés.

A 40°C, 75 % HR, à t = 6 mois, la teneur en principe actif du lot obtenu par le procédé selon l'invention est meilleure ou équivalente à celle mesurée dans les lots obtenus par le procédé actuel. Il en est de même pour les concentrations en impuretés.

10 Conclusion :

Les comprimés en vrac, fabriqués selon le procédé par compression directe, et stockés en minibag, sont plus stables que les comprimés commerciaux.

De cette étude additionnelle, il apparaît que les comprimés selon l'invention présentent des qualités de stabilité tout à fait remarquables vis-à-vis des comprimés selon le procédé actuel. Il est nécessaire de rappeler que les conditions de stabilité considérées ici sont des conditions drastiques pour ce produit, pour lequel des conditions strictes de conservation sont préconisées (température < 25°C).

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant (i) du Nicorandil, et (ii) un lubrifiant choisi parmi un acide aliphatique supérieur saturé et ses sels et/ou alcool supérieur saturé, solide à température ambiante, caractérisée en ce que le lubrifiant n'est pas micronisé.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le lubrifiant est de l'acide stéarique.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un désintégrant et un diluant.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le désintégrant est du croscarmellose sodique.
5. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le diluant est du mannitol.
6. Composition comprenant, en poids, 10 % de Nicorandil, et un lubrifiant, solide à température ambiante, non micronisé.
7. Composition selon la revendication 6, comprenant 8 % d'acide stéarique non micronisé.
8. Composition selon la revendication 6, comprenant en outre un désintégrant.
9. Composition selon la revendication 8, comprenant 5 % de croscarmellose sodique.
10. Composition selon la revendication 6, comprenant en outre un diluant.
11. Composition selon la revendication 10, comprenant 76 % de mannitol.
12. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend une première étape dans laquelle, en poids, 30 parties de Nicorandil, 15 parties de croscarmellose sodique, 35 parties de mannitol et 3 parties d'amidon de maïs sont mélangées pour former un premier pré-mélange.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce le premier pré-mélange est calibré.
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend une deuxième étape dans laquelle le premier pré-mélange calibré est
5 mélangé à 193 parties en poids de mannitol pour former un deuxième pré-mélange.
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il comprend une troisième étape dans laquelle le deuxième pré-mélange est mélangé à 24 parties en poids d'acide stéarique non micronisé.
- 10 16. Composition pour compression directe, obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 15.
17. Procédé de préparation d'un comprimé comprenant du Nicorandil, caractérisé en ce qu'il comprend une première étape (i) dans laquelle une composition pour compression directe selon la revendication 16 est disposée,
15 à température ambiante, dans une empreinte d'un moule, en ce qu'il comprend une seconde étape (ii) dans laquelle une contre-empreinte du moule est appliquée contre l'empreinte de sorte que la composition pour compression directe est captive dans une enceinte de volume V1 du moule, et en ce qu'il comprend en outre une troisième étape (iii) dans laquelle le
20 volume V1 du moule est réduit à un volume V0 inférieur au volume V1 par compression jusqu'à l'obtention d'un comprimé.
18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une quatrième étape (iv), dans laquelle l'empreinte et la contre-empreinte sont disjointes et le comprimé est extrait de l'enceinte.
- 25 19. Comprimé obtenu selon la revendication 18.

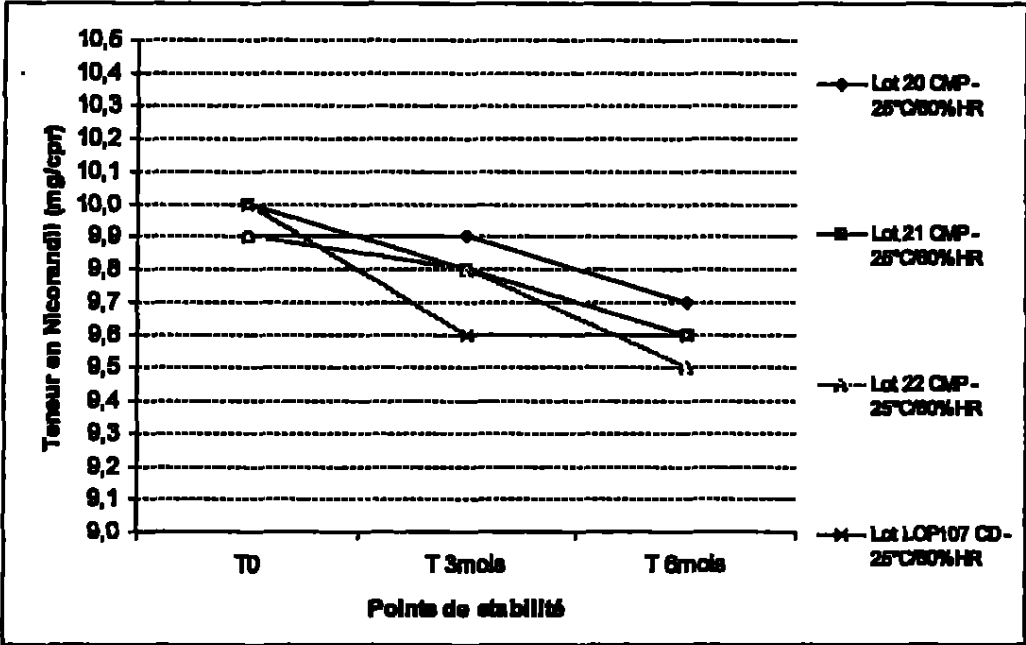


Figure 1

Concentration en Nicorandil en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 25°C, 60 % HR

25

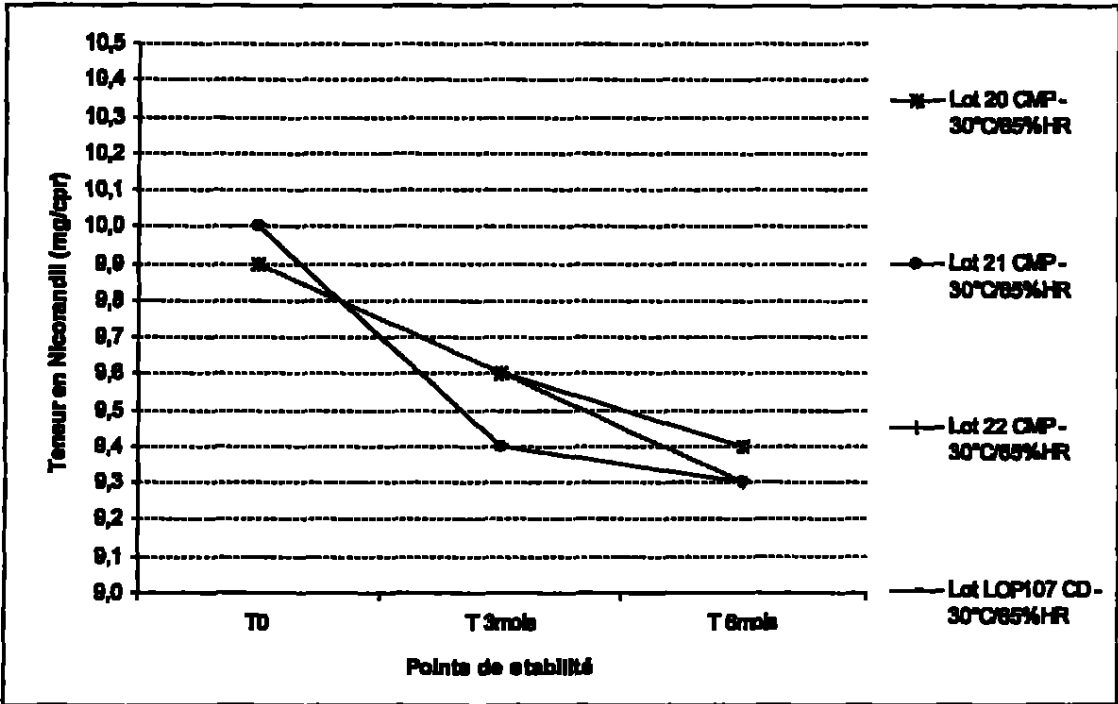


Figure 2

Concentration en Nicorandil en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 30°C, 65 % HR

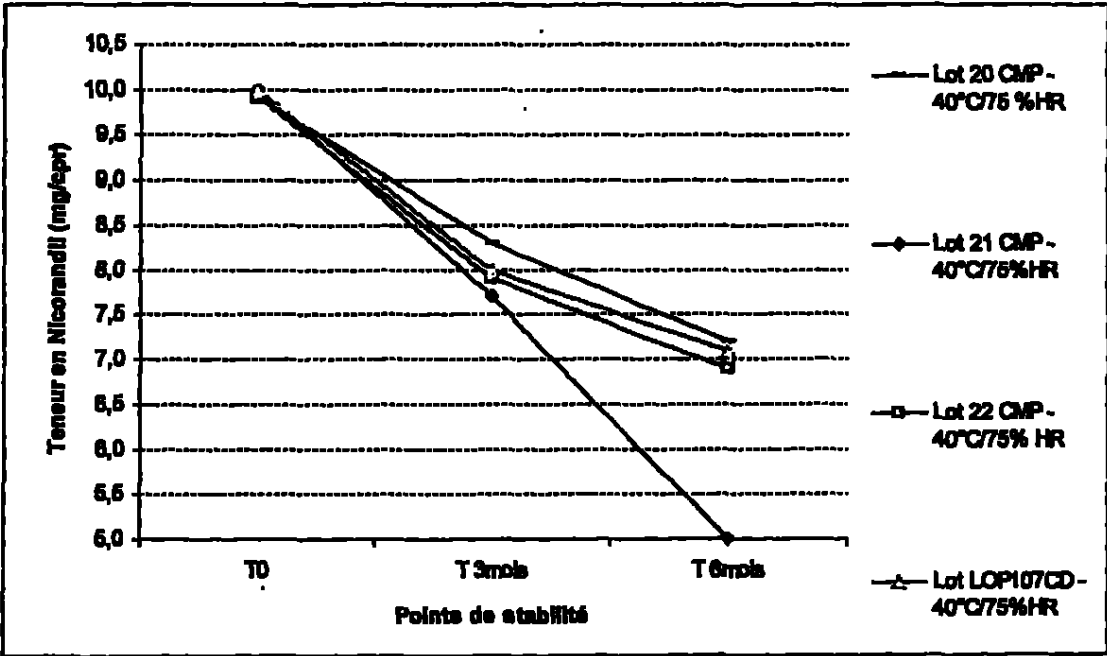


Figure 3

Concentration en Nicorandil en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 40°C, 75 % HR

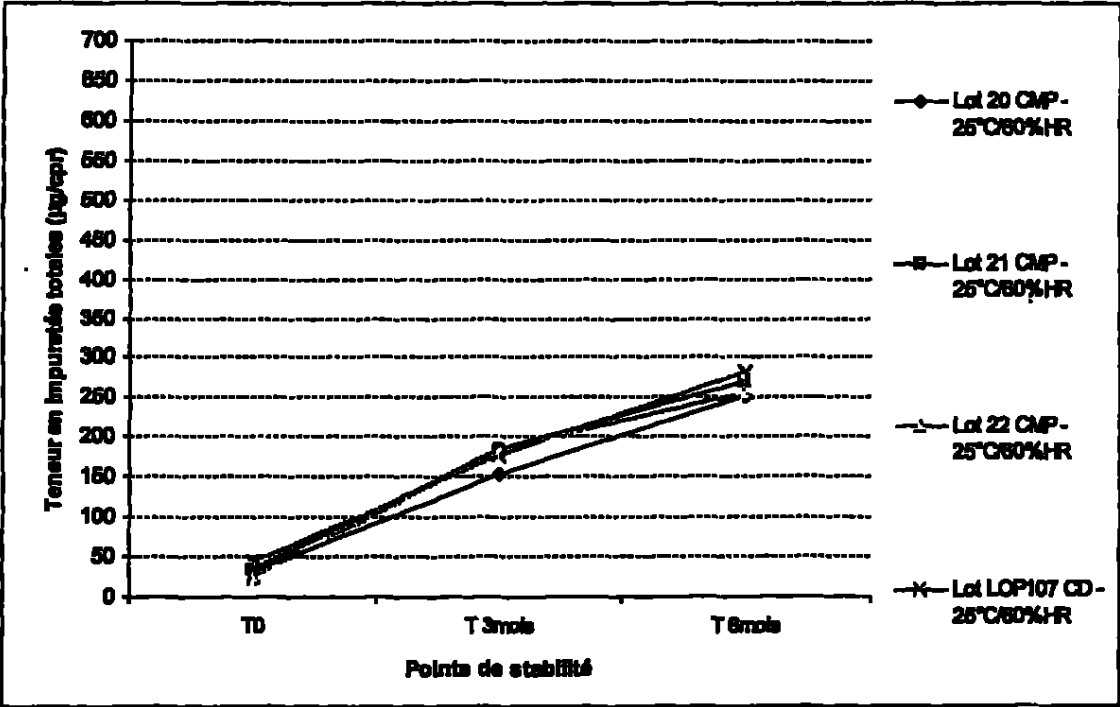


Figure 4

Concentration en impuretés en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 25°C, 60 % HR

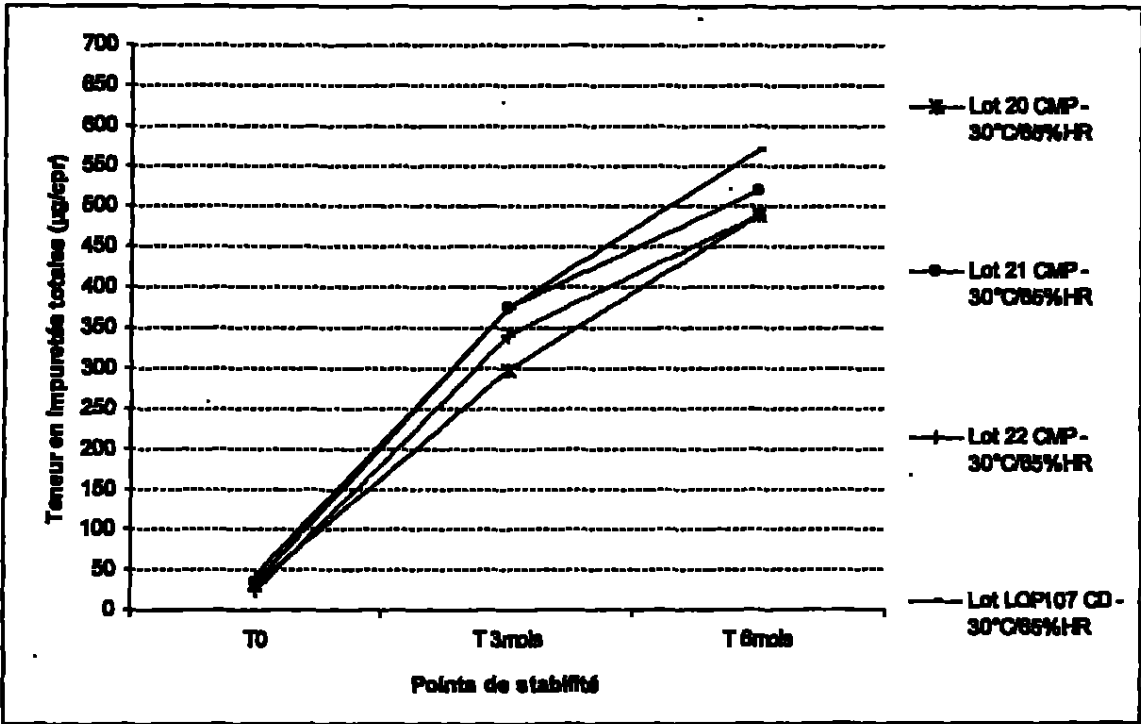


Figure 5

Concentration en impuretés en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 30°C, 65 % HR

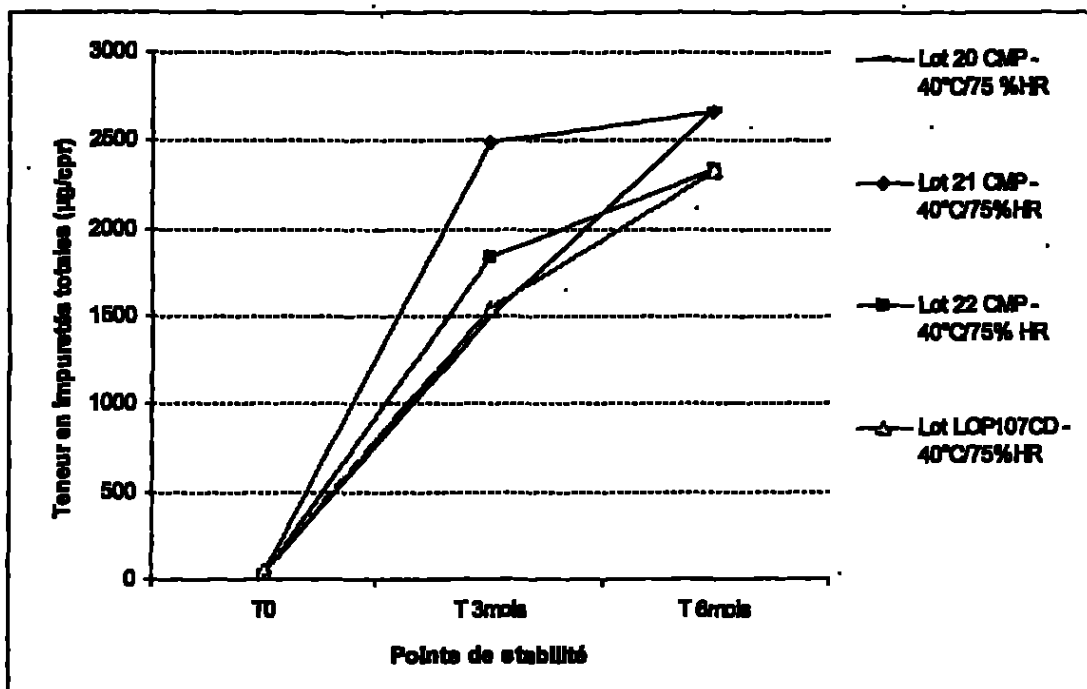


Figure 8

Concentration en impuretés en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 40°C, 75 % HR

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación
internacional
WO 2006/016040 A1

(43) Fecha de publicación internacional
16 Febrero 2006 (16.02.2006)

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2005/001730

(22) Fecha de presentación internacional:
5 Julio 2005 (05.07.2005)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0407580 8 Julio 2004 (08.07.2004) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue
Raymond Aron, F-92160 Antony Cedex (FR).

(72) Inventores; e
(76) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
NOCENT, Mathieu [FR/FR]; 8A, rue de Bourmonville, F-
60220 Compiègne (FR). BONHOMME, Thierry [FR/FR];
131, rue du Premier Septembre, F-60280 Margny Les
Compiègne (FR).

(74) Agente : RABOIN, Jean-Christophe; Aventis Pharma S.A.,
Direction Brevets, 20 avenue Raymond Aron, F-92160
Antony (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— Con informe de búsqueda internacional.
— Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de
las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las
modificaciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia
a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: COMPOSICIONES QUE CONTIENEN NICORANDIL, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y
UTILIZACIÓN

(57) Resumen: Procedimiento de preparación de composiciones que contienen Nicorandil, composiciones
obtenidas por este procedimiento y utilización. La presente invención se refiere particularmente a un
procedimiento de preparación de composiciones que contienen Nicorandil, a las composiciones obtenidas por
este procedimiento, a los comprimidos obtenidos por compresión directa y a su utilización como
medicamento.

WO 2006/016040 A1

X

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN NICORANDIL, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN

La presente invención se refiere particularmente a composiciones que contienen Nicorandil, a su procedimiento de preparación, a los comprimidos
5 que contienen estas composiciones y a su utilización como medicamento.

Más particularmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a una composición que contiene Nicorandil, que tiene la ventaja de permitir una simplificación importante del procedimiento industrial de fabricación de comprimidos que lo contienen.

10 El procedimiento utilizado actualmente a nivel industrial para la preparación de comprimidos de Nicorandil (DCI) (Ikorel ®) posee una etapa de granulación anterior a la etapa de formación del comprimido.

Un procedimiento que comprende una etapa de granulación se describe en la patente EP 0230932 B1. En esta patente, los ejemplos 1, 2, 4, 5, y 6
15 describen procedimientos que introducen una etapa de granulación. De forma general, se constata que la utilización de una etapa de granulación permite obtener comprimidos que tienen mejor estabilidad que cuando esta etapa no está presente (tabla 1 a 7, ejemplos 3, 7, 8). Esta es, además, una de las razones por las que se ha elegido utilizar un procedimiento por
20 granulación para el producto comercial.

Los excipientes comerciales permiten obtener habitualmente composiciones aceptables para una compresión directa. En general, estos excipientes están en forma granulada, y se comercializan con el apelativo « para compresión directa ». Desgraciadamente, debido a problemas de estabilidad inherentes
25 al principio activo, no ha sido posible, hasta el momento, disponer de una formulación para compresión directa que permita la obtención de comprimidos suficientemente estables en el tiempo. El ejemplo 3 de la patente EP 0230932 B1 describe un procedimiento en el que, durante una primera etapa, el principio activo se mezcla con ácido esteárico, a
30 continuación la mezcla se microniza. Sin embargo, la estabilidad de las composiciones obtenidas no es satisfactoria (tabla 3, página 5 : 97,3 % después de 3 meses a 40°C, 0 % de humedad residual).

Como comparación, el ejemplo 2 (99,4 %) es el que tiene la estabilidad más próxima a la composición comercial.

5 En el documento EP 0230932 B1, página 2, líneas 32-36, se escribe que puede obtenerse una solución aceptable al problema de estabilidad de los comprimidos por la mezcla entre Nicorandil y un ácido o alcohol alifático saturado. Sin embargo, esta solución no proporciona satisfacción plena, como puede constatarse de la lectura de los resultados de la medida de estabilidad, discutidos anteriormente.

10 En contra de lo esperado, se ha encontrado que es posible obtener una composición para compresión directa que tenga una estabilidad equivalente a la mejor composición obtenida a través de una etapa de granulación, que es la composición comercial.

15 Esta composición para compresión directa comprende el principio activo (Nicorandil) y un ácido alifático superior saturado o un alcohol superior saturado no micronizado. Un ácido alifático superior saturado o un alcohol superior saturado aceptable debe ser sólido a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura próxima de 20 a 25°C. Los ácidos o alcoholes alifáticos superiores saturados preferidos serán también sólidos a una temperatura próxima a 40°C, preferentemente a 50°C.

20 Los ácidos alifáticos saturados particularmente preferidos pueden elegirse entre el ácido palmítico y el ácido esteárico.

Los alcoholes alifáticos saturados particularmente preferidos pueden elegirse entre alcoholes hexadecanoicos y octadecanoicos, preferentemente hexadecan-1-ol y octadecan-1-ol.

25 Una composición según la invención comprende ventajosamente (i) Nicorandil y (ii) un lubricante elegido entre un ácido alifático superior saturado y sus sales y/o alcohol superior saturado, sólido a temperatura ambiente, en la que el lubricante no está micronizado.

Un lubricante preferido es ácido esteárico.

30 Una composición según la invención puede comprender además un desintegraste y un diluyente.

/

Un desintegrante preferido es croscarmelosa sódica.

Un diluyente preferido es manitol.

Una composición según la invención comprende ventajosamente, en peso, 10 % de Nicorandil y un lubricante, sólido a temperatura ambiente, no micronizado.

Una composición según la invención comprende preferentemente 8 % de ácido esteárico no micronizado.

Una composición según la invención comprende ventajosamente un desintegraste, preferentemente 5 % de croscarmelosa sódica.

10 Una composición según la invención comprende ventajosamente un diluyente, preferentemente manitol, en particular 76 % en peso.

Según un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición según su primer aspecto.

15 En particular, el procedimiento de preparación según el segundo aspecto de la invención comprende una primera etapa en la que se mezclan, en peso, 30 partes de Nicorandil, 15 partes de croscarmelosa sódica, 35 partes de manitol y 3 partes de almidón de maíz para formar una primera mezcla previa.

La primera mezcla previa se calibra, preferentemente.

20 El procedimiento según la invención puede comprender además una segunda etapa en la que la primera mezcla previa calibrada se mezcla a 193 partes en peso de manitol para formar una segunda mezcla previa.

El procedimiento según la invención puede comprender además una tercera etapa en la que la segunda mezcla previa se mezcla a 24 partes en peso de ácido esteárico no micronizado.

25 Según un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición para compresión directa, obtenida por un procedimiento según su segundo aspecto.

Según un cuarto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un comprimido que comprende Nicorandil, que comprende una primera etapa (i) en la que se dispone de una composición para compresión directa según su tercer aspecto en una cavidad de un molde, que
5 comprende una segunda etapa (ii) en la que una contra-cavidad del molde se aplica contra la cavidad de forma que la composición para compresión directa se captura en un recinto de volumen V1 del molde, y que comprende además una tercera etapa (iii) en la que el volumen V1 del molde se reduce a un volumen V0 inferior al volumen V1 por compresión hasta que se obtiene
10 un comprimido.

El procedimiento según su cuarto aspecto comprende ventajosamente una cuarta etapa (iv), en la que la cavidad y la contra-cavidad se separan y el comprimido se extrae del recinto.

Según un quinto aspecto, la invención se refiere a un comprimido obtenido según su cuarto aspecto.
15

Según un sexto aspecto, la invención se refiere a un acondicionamiento para comprimidos según el quinto aspecto aceptable, en particular un blíster o un frasco.

Las ventajas de la invención se ilustrarán más particularmente mediante el siguiente ejemplo:
20

Una composición aceptable que comprende Nicorandil según el estado de la técnica puede prepararse como sigue :

1) Composición comercial :

Nombre de los compuestos	Fórmula teórica	Unidad de Operación (kg)
	Centesimal	
	(%)	
Nicorandil	10,00	24,10

Croscarmelosa sódica :	5,00	12,00
Manitol 200 SD	76,00	183,14
Almidón de maíz	1,00	2,40
Ácido esteárico micronizado	8,00	19,46
Unidad de Operación	100	241,10 bien 2 411 000 comprimidos de Ikorel de 10mg ó 1 205 500 comprimidos de Ikorel de 20mg

Tabla 1

2) Procedimiento de preparación del estado de la técnica (procedimiento comercial) :

Fase 1 : Preparación del gránulo neutro Ikorel (tabla 2, a continuación)

Tabla 2

Materiales	Cantidad	Operaciones
- Manitol simple	430,379 kg	PESADA DE MATERIAS PRIMAS
- Almidón de maíz	5,640 kg	
- Ácido esteárico	33,981 kg	
- Manitol + Ácido esteárico	464,360 kg	MEZCLA Y PRECALENTAMIENTO
- Agua purificada fría	7,527 kg	PREPARACIÓN DE LA DISOLUCIÓN DE HUMECTACIÓN
- Agua purificada en ebullición	82,735 kg	
	5,640 kg	
- Almidón de maíz		
N.A	470 kg	GRANULACIÓN
N.A	470 kg	SECADO Y RE-ENFRIAMIENTO
N.A	Aproximadamente 470 kg	CALIBRADO
N.A	400 kg (eliminación del exceso)	CARGA EN CONTENEDOR

Fase 2 : Fabricación de los comprimidos de Ikorel

Materiales	Cantidades	Operaciones
- Nicorandil - Ácido esteárico - Croscarmelosa sódica	24,10 kg 5,00 kg 12,00 kg	PESADA DE MATERIAS PRIMAS
- Nicorandil - Grano Neutro Ikorel	24,10 kg 80,00 kg	MEZCLA PREVIA
- Mezcla previa de Nicorandil / Grano Neutro - Ácido esteárico - Croscarmelosa sódica	104,10 kg 5,00 kg 12,00 kg	CALIBRADO
- Mezcla previa calibrada - Grano Neutro Ikorel	121,10 kg 120,00 kg	MEZCLA FINAL
- Mezcla final	241,10 kg	REENFRIAMIENTO DE LA MEZCLA FINAL
- Mezcla final	241,10 kg	COMPRESIÓN

Tabla 3

Una composición aceptable que comprende Nicorandil según la invención puede prepararse como sigue :

1) Composición según la invención :

Nombre de los compuestos	Fórmula teórica Centesimal (%)	Unidad de Operación (kg)
Nicorandil	10,00	30,00
Croscarmelosa sódica :	5,00	15,00
Manitol 200 SD	76,00	228,00
Almidón de maíz	1,00	3,00
Ácido esteárico no micronizado	8,00	24,00
<u>UNIDAD DE OPERACIÓN</u>	100	300,00 bien 3 000 000 comprimidos de Ikorel de 10mg ó 1 500 000 comprimidos de Ikorel de 20mg

Tabla 4

2) Procedimiento de preparación según la invención :

MATERIALES	Cantidad	Operaciones
- Nicorandil - Croscarmelosa sódica : - Manitol 200 SD - Manitol 200 SD - Almidón de maíz - Ácido esteárico no micronizado -	30,00 kg 15,00 kg 193,00 kg 35,00 kg 3,00 kg 24,00 kg	PESADA
- Nicorandil - Croscarmelosa sódica : - Manitol 200 SD - Almidón de maíz	30,00 kg 15,00 kg 35,00 kg 3,00 kg	MEZCLA PREVIA 1
- Mezcla previa	83,00 kg	CALIBRADO

9

- Mezcla previa 1 calibrada	83,00 kg	MEZCLA PREVIA 2
+ - Manitol 200 SD	193,00 kg	
- Mezcla previa 2	276,00 kg	MEZCLA FINAL
+ - Ácido esteárico no micronizado	24,00 kg	
- Mezcla final	300,00 kg	REENFRIAMIENTO DE LA MEZCLA FINAL
- Mezcla final	300,00 kg	COMPRESIÓN

Tabla 5

Comparación entre la estabilidad de la composición comercial y de la composición según la invención cuando las composiciones están en forma de comprimidos a granel, almacenados en minibolsa:

5 1) Composición comercial :

Fecha de toma de muestra	Contenido de agua (%)	Nicorandil (mg/comprimido)	Impurezas (µg/comprimido)	Valor de disolución (UV, en %)
t = 0	0,2	9,7	12	98
1 mes	0,2	9,7	47	102
2 meses	0,4	9,8	74	104
3 meses	0,3	9,7	102	102
4 meses	0,3	9,5	141	101
5 meses	0,3	9,7	175	101

Tabla 6

2) Composición según la invención :

Fecha de toma de muestra	Contenido de agua (%)	Nicorandil (mg/comprimido)	Impurezas (µg/comprimido)	Valor de disolución (UV, en %)
t = 0	0,3	10,0	43	108
1 mes	0,1	9,9	52	103
2 meses	0,2	9,8	75	103
3 meses	0,1	9,6	101	103
4 meses	0,1	9,7	101	99
5 meses	0,1	9,7	124	98

Tabla 7

Discusión :

5 Los comprimidos a granel obtenidos por el procedimiento según la invención son más estables que los comprimidos comerciales.

Los contenidos de agua, factor importante de estabilidad, son más bajos sistemáticamente para el lote de producto obtenido a través del procedimiento según la invención.

10 Las cantidades de Nicorandil son más estables en el tiempo para los comprimidos según la invención que para los comprimidos comerciales.

15 Se aprecian valores de impurezas más elevados a t = 0 para los comprimidos según la invención con relación a los comprimidos comerciales. Sin embargo, el aumento del nivel de impurezas es más lento en el tiempo para los comprimidos según la invención. Así, en cinco meses se obtienen valores de impurezas fuera de especificaciones para el lote comercial, que no es el caso del lote según la invención.

11

Por último, los valores de disolución son estables en los dos casos.

Estabilidad comparada de los comprimidos en función de las condiciones de almacenamiento, durante 6 meses, 40°C, 75 % HR, en blísters :

	Nicorandil (mg/comprimido)	Impurezas (µg/comprimido)
Lote 20 CMP		
T 0	9,9	30
T 3 meses	8,3	1499
T 6 meses	7,2	2670
Lote 21 CMP		
T 0	10,0	33
T 3 meses	7,7	2492
T 6 meses	5,0	2665
Lote 22 CMP		
T 0	9,9	24
T 3 meses	7,9	1834
T 6 meses	6,9	2336
Lote LOP107 CD		
T 0	10,0	43
T 3 meses	8,0	1548
T 6 meses	7,1	2319

5

Tabla 14

Los lotes 20, 21 y 22 CMP se obtienen por el procedimiento comercial actual. El lote LOP107 CD es un lote obtenido por el procedimiento según la invención, descrito anteriormente.

10

Las figuras 1 a 3 son representaciones gráficas de la evolución del contenido de Nicorandil en función del tiempo-para, respectivamente, los comprimidos conservados en blísters a 25°C, 60 % HR ; 30°C, 65 % HR ; y 40°C, 75 % HR ; correspondiendo estos últimos a valores presentados en la tabla 14.

Las figuras 4 a 6 son representaciones gráficas de la evolución del contenido de impurezas en función del tiempo para, respectivamente, los comprimidos

conservados en blísters a 25°C, 60 % HR ; 30°C, 65 % HR ; y 40°C, 75 % HR ; correspondiendo estos últimos a valores presentados en la tabla 14.

Discusión :

5 Ya sea a 25°C, 60 % HR, o a 30°C, 65 % HR a t = 6 meses, el contenido de principio activo del lote obtenido por el procedimiento según la invención es equivalente al medido en los lotes obtenidos por el procedimiento actual. Es lo mismo para las concentraciones de impurezas.

10 A 40°C, 75 % HR, a t = 6 meses, el contenido de principio activo del lote obtenido por el procedimiento según la invención es mejor o equivalente al medido en los lotes obtenidos por el procedimiento actual. Es lo mismo para las concentraciones de impurezas.

Conclusión :

15 Los comprimidos a granel, fabricados según el procedimiento por compresión directa, y almacenados en minibolsa, son más estables que los comprimidos comerciales.

20 A partir de este estudio adicional, parece que los comprimidos según la invención presentan calidades de estabilidad notables frente a los comprimidos según el procedimiento actual. Es necesario recordar que las condiciones de estabilidad consideradas aquí son condiciones drásticas para este producto, para el que se preconizan condiciones estrictas de conservación (temperatura < 25°C).

13

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende (i) Nicorandil y (ii) 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.
5
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el lubricante es ácido esteárico.
3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende además un desintegrante y un diluyente.
- 10 4. Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que el desintegrante es croscarmelosa sódica.
5. Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que el diluyente es manitol.
6. Composición que comprende, en peso, 10 % de Nicorandil y un
15 lubricante, sólido a temperatura ambiente, no micronizado.
7. Composición según la reivindicación 6, que comprende 8 % de ácido esteárico no micronizado.
8. Composición según la reivindicación 6, que comprende además un desintegrante.
- 20 9. Composición según la reivindicación 8, que comprende 5 % de croscarmelosa sódica.
10. Composición según la reivindicación 6, que comprende además un diluyente.
11. Composición según la reivindicación 10, que comprende 76 % de
25 manitol.
12. Procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende una primera etapa en la que se mezclan, en peso, 30 partes de Nicorandil, 15 partes de

croscarmelosa sódica, 35 partes de manitol y 3 partes de almidón de maíz para formar una primera mezcla previa.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la se calibra la primera mezcla previa.

5 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que comprende una segunda etapa en la que la primera mezcla previa calibrada se mezcla a 193 partes en peso de manitol para formar una segunda mezcla previa.

10 15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por que comprende una tercera etapa en la que la segunda mezcla previa se mezcla a 24 partes en peso de ácido esteárico no micronizado.

16. Composición para compresión directa, obtenida por un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15.

15 17. Procedimiento de preparación de un comprimido que comprende Nicorandil, caracterizado por que comprende una primera etapa (i) en la que se dispone de una composición para compresión directa según la reivindicación 16, a temperatura ambiente en una cavidad de un molde, y por que comprende una segunda etapa (ii) en la que se aplica una contra-
20 cavidad del molde contra la cavidad de forma que la composición para compresión directa se captura en un recinto de volumen V1 del molde, y por que comprende además una tercera etapa (iii) en la que el volumen V1 del molde se reduce a un volumen V0 inferior al volumen V1 por compresión hasta que se obtiene un comprimido.

25 18. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado por que comprende además una cuarta etapa (iv), en la que la cavidad y la contra-cavidad se separan y el comprimido se extrae del recinto.

19. Comprimido obtenido según la reivindicación 18.

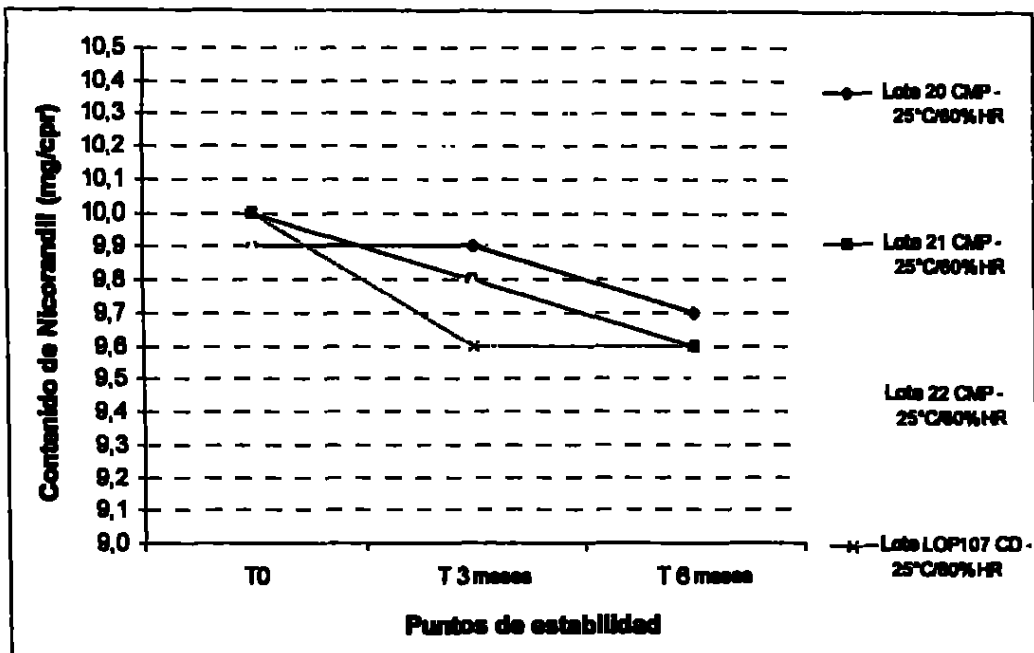


Figura 1

Concentración de Nicorandil en función del tiempo para los lotes almacenados en blísters a 25°C, 60 % HR

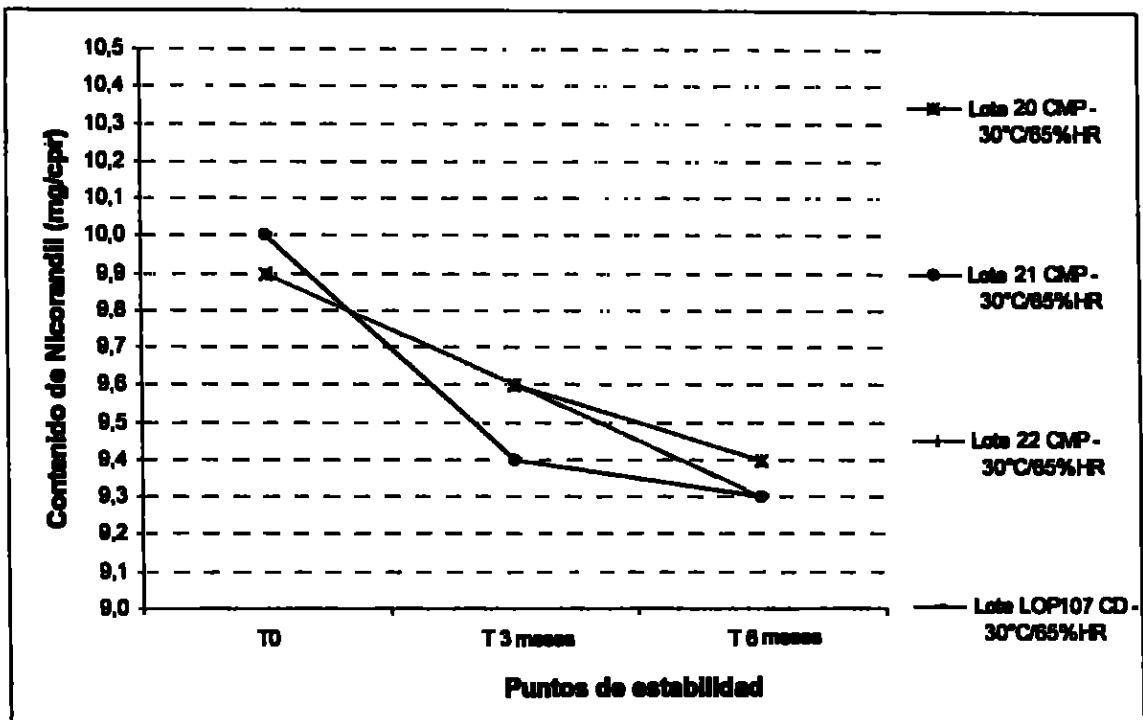


Figura 2

Concentración de Nicorandil en función del tiempo para los lotes almacenados en blisters a 30°C, 65 % HR

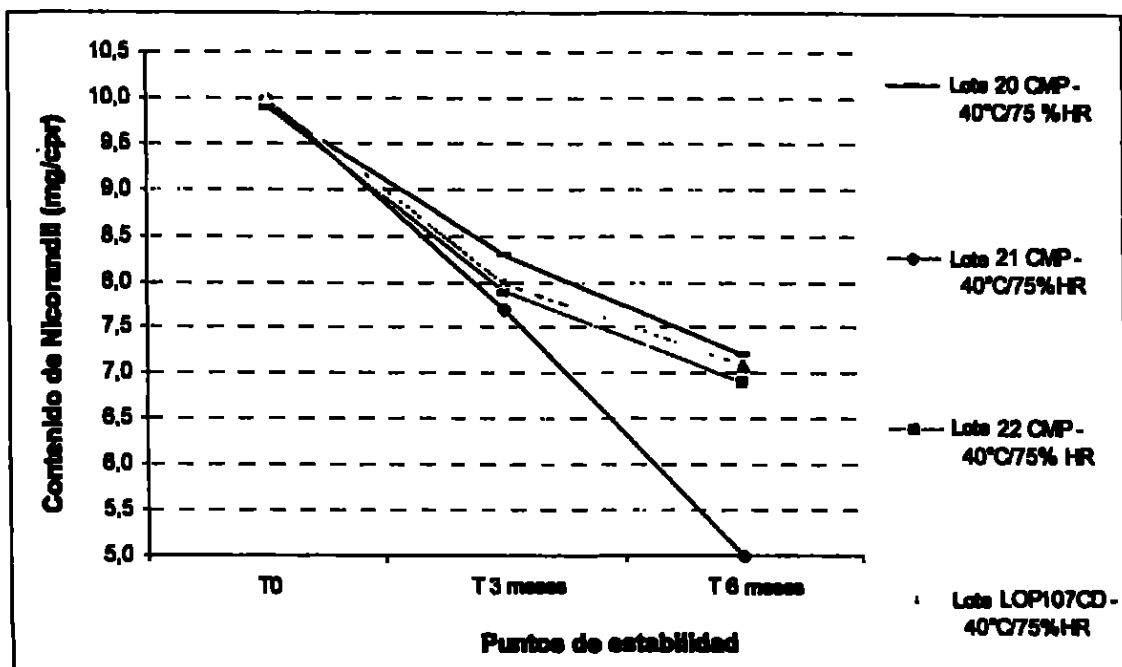


Figura 3

Concentración de Nicorandil en función del tiempo para los lotes almacenados en blisters a 40°C, 75 % HR

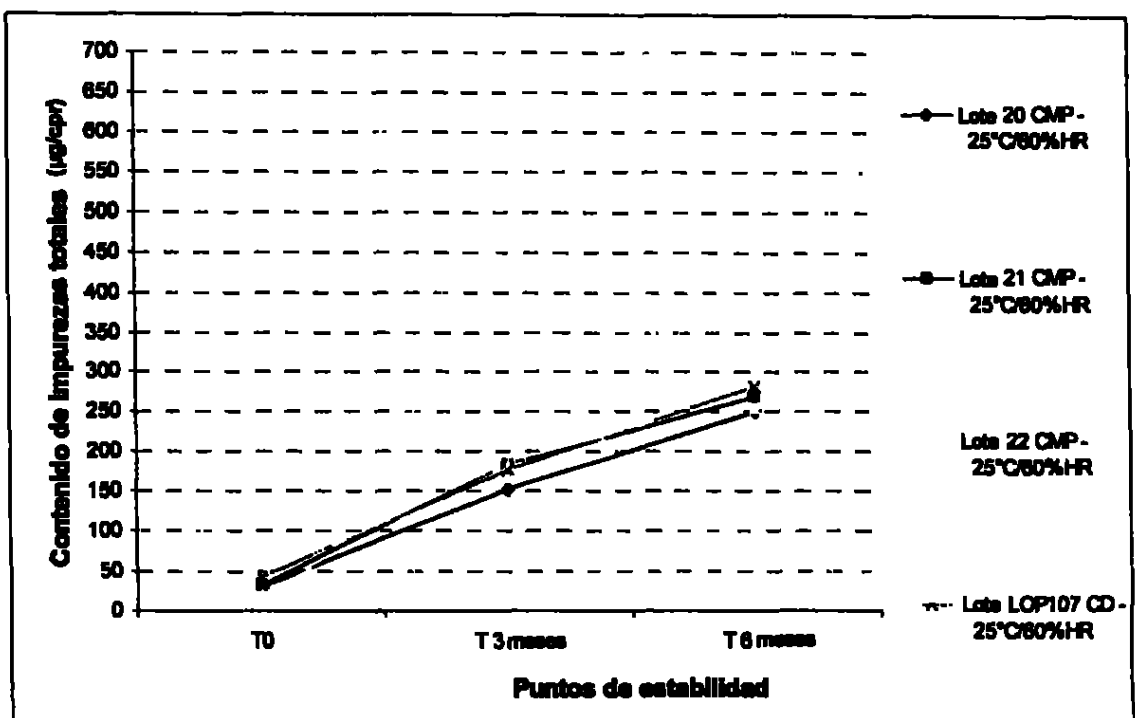


Figura 4

Concentración de impurezas en función del tiempo para los lotes almacenados en blisters a 25°C, 60 % HR

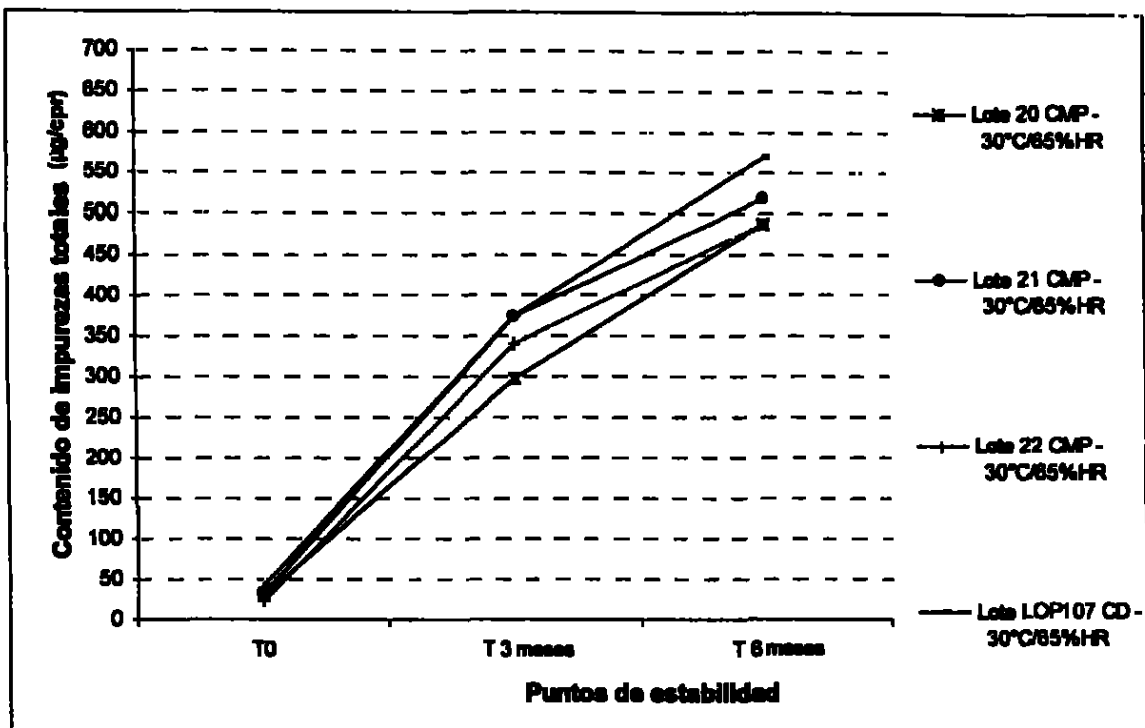


Figura 5

Concentración de impurezas en función del tiempo para los lotes almacenados en blisters a 30°C, 65 % HR

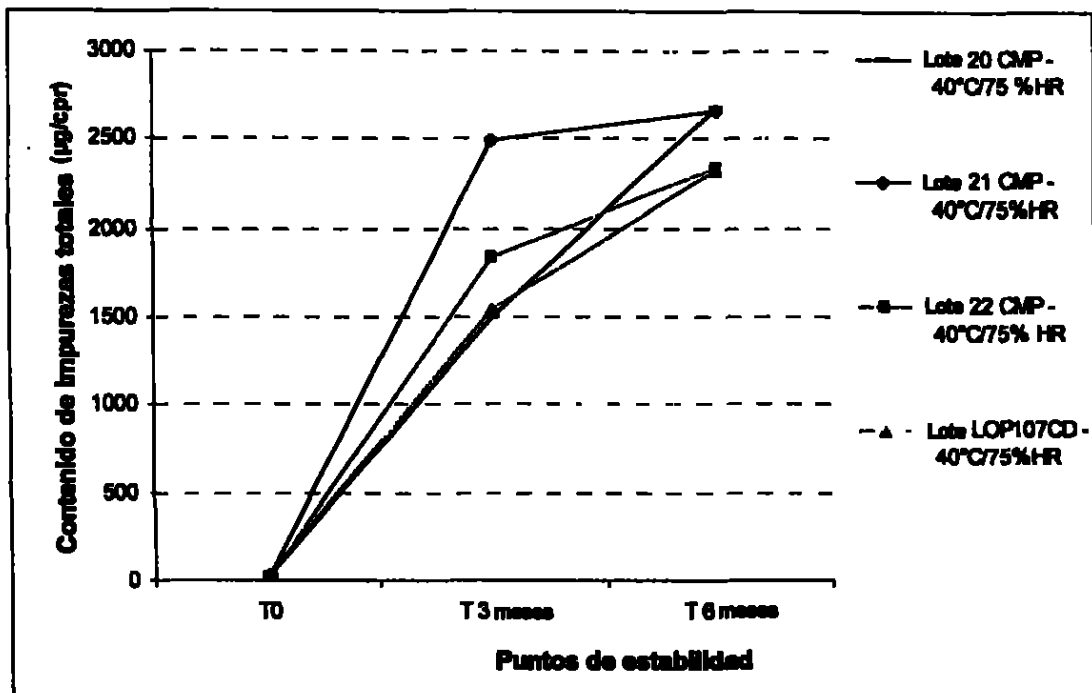


Figura 6

Concentración de impurezas en función del tiempo para los lotes almacenados en blisters a 40°C, 75 % HR

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/20 A61K47/12 A61K31/455		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 4 822 808 A (Y. IIDA ET AL.) 18 Apr11 1989 (1989-04-18) claims examples column 2, line 32 - line 56	1-10 1-19
X Y	EP 0 846 465 A (CHUGAI SEIYAKU KK, JP) 10 June 1998 (1998-06-10) column 4, line 13 - page 7, line 5	1-10 1-19
X Y	EP 1 077 065 A (CHUGAI SEIYAKU KK,JP) 21 February 2001 (2001-02-21) claims examples 2,5,6	1-8,10 1-19
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to be specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 January 2006		Date of mailing of the international search report 02/02/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2018 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 681 epo nl, Fax (+31-70) 340-2018		Authorized officer Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/001730

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4822808	A	18-04-1989	AR 241514 A1 31-08-1992
			AU 591958 B2 21-12-1989
			AU 6764887 A 23-07-1987
			CA 1285486 C 02-07-1991
			CN 87100285 A 19-08-1987
			CS 8700282 A2 16-07-1991
			DE 3769662 D1 06-06-1991
			DK 19187 A 18-07-1987
			EG 18088 A 30-08-1992
			EP 0230932 A2 05-08-1987
			ES 2054623 T3 16-08-1994
			FI 870131 A 18-07-1987
			GR 3002288 T3 30-12-1992
			HK 66193 A 16-07-1993
			HU 44435 A2 28-03-1988
			KR 9400232 B1 12-01-1994
			MX 167912 B 22-04-1993
			NO 870212 A 20-07-1987
			NZ 218917 A 27-10-1989
			PT 84124 A 01-02-1987
			SG 64893 G 06-08-1993
EP 0846465	A	10-06-1998	AT 228841 T 15-12-2002
			AU 710937 B2 30-09-1999
			AU 6670596 A 12-03-1997
			DE 69625210 D1 16-01-2003
			DE 69625210 T2 14-08-2003
			ES 2187666 T3 16-06-2003
			WO 9706800 A1 27-02-1997
			TW 458776 B 11-10-2001
			US 5905086 A 18-05-1999
EP 1077065	A	21-02-2001	AT 272395 T 15-08-2004
			AU 748359 B2 06-06-2002
			AU 3730099 A 06-12-1999
			CN 1301151 A 27-06-2001
			DE 69919155 D1 09-09-2004
			DE 69919155 T2 04-08-2005
			WO 9959552 A1 25-11-1999
			TW 592730 B 21-06-2004
			US 6544554 B1 08-04-2003

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

53

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

23 AOUT 2006

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT PRÉLIMINAIRE
INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ
(règle 71.1 du PCT)

Destinataire : RABOIN Jean-Christophe AVENTIS PHARMA Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron 92165 Antony Cedex FRANCE		Date d'expédition (jour/mois/année)	22.08.2006
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2004/0021/JCR		NOTIFICATION IMPORTANTE	
Demande internationale No. PCT/FR2005/001730	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05.07.2005	Date de priorité (jour/mois/année) 08.07.2004	
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.			

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport préliminaire international sur la brevetabilité pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. NOTIFICATION IMPORTANTE

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport préliminaire international sur la brevetabilité. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les détails applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentsaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Fonctionnaire autorisé Laffite-de Jong, S Tel. +31 70 340-4827	
---	---	---

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/PEA/418	
Demande internationale No. PCT/FR2005/001730	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05.07.2005	Date de priorité (jour/mois/année) 08.07.2004
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. A61K9/20 A61K47/12 A61K31/455		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☐ un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) feuilles, définies comme suit : ☐ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.18 et l'instruction administrative 807). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listing de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listing de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).		
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base du rapport ☐ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☐ Cadre n° VI Certains documents cités ☐ Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 05.05.2006	Date d'achèvement du présent rapport 22.08.2006	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl Fax +31 70 340 - 3018	Fonctionnaire autorisé Scarponi, U N° de téléphone +31 70 340-	

Formulaire PCTAPEA/409 (janvier 2004)

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**Demande internationale n°
PCT/FR2005/001730

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration**Nouveauté**

Oui: Revendications 11-19

Non: Revendications 1-10

Activité inventive

Oui: Revendications

Non: Revendications 1-19

Possibilité d'application Industrielle

Oui: Revendications 1-19

Non: Revendications

2. Citations et explications (règle 70.7) :**voir feuille séparée**

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATI NAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2005/001730

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 : US 4 822 808 A (Y. IIDA ET AL.) 18 avril 1989 (1989-04-18)

D2 : EP 0 846 465 A (CHUGAI SEIYAKU KK, JP) 10 juin 1998 (1998-06-10)

D3 : EP 1 077 065 A (CHUGAI SEIYAKU KK,JP) 21 février 2001 (2001-02-21)

Sauf indication contraire, la référence est faite aux passages appropriés soulignés dans le Rapport International de Recherche.

V.1. La présente Demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-10 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT en considération des documents D1-D3. En effet, ces documents décrivent les mêmes compositions de Nicorandil que la présente Demande, avec les mêmes excipients dans les mêmes proportions.

V.2. L'objet des revendications 11-19 est nouveau (Article 33(2) PCT), parce que on n'a pas trouvé dans l'art antérieur un seul document qui décrit des compositions de Nicorandil contenant un pourcentage de mannitol qui soit exactement 76%, et un procédé de préparation desdites compositions en plusieurs étapes et utilisant des excipients exactement dans les pourcentages revendiqués dans les revendications 11-19.

V.3. L'objet des revendications 1-19 n'implique pas une activité inventive telle que définie par l'article 33 (3) PCT.

En effet, les documents D1-D3 apparaissent être d'importance particulière quant à l'activité inventive des revendications 1-19 de la présente Demande. Ces documents résolvent en effet non seulement le même problème que la présente Demande, à savoir la préparation des compositions stables de Nicorandil, mais aussi proposent la même solution, à savoir la préparation des compositions de Nicorandil à base d'un lubrifiant tel que l'acide stéarique (même tout simplement calibré et pas micronisé), d'un désintégrant tel que le croscarmellose sodique, d'un diluant tel que le mannitol, ce qui entraîne une absence d'activité inventive de la présente Demande vis-à-vis des documents D1-D3 (Article 33 (3) PCT).

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande Internationale n°

PCT/FR2005/001730

Plus particulièrement, et spécialement au sujet de la revendication 11 de la présente Demande, il faut noter que l'exemple 2 du document D1 décrit un comprimé de Nicorandil dont le pourcentage de mannitol est 72.4%, et le document D3 décrit un noyau de comprimé de Nicorandil dont le pourcentage de mannitol est 74.4%.

En ce qui concerne les revendications 12-19 de la présente Demande, revendications qui portent sur un procédé en plusieurs étapes de préparation des compositions et des comprimés de Nicorandil, il faut noter que les exemples du document D1 décrivent aussi un procédé de préparation des compositions et des comprimés de Nicorandil en plusieurs étapes, la seule différence étant que dans le document D1 on prépare deux compositions séparées d'excipients et d'agent actif, qui sont après mélangées, tandis que dans la présente Demande on prépare d'abord une composition d'agent actif qui ensuite est mélangée avec des quantités supplémentaires des mêmes excipients, ce qui semble constituer pour la personne du métier un choix normal et une option de routine pour obtenir lesdites compositions, et donc pour résoudre le problème posé sans qu'une activité inventive soit impliquée.

Donc la présente Demande ne semble pas remplir les conditions énoncées dans l'article 33 (1) PCT, l'objet des revendications 1-19 n'impliquant pas une activité inventive telle que définie par l'article 33 (3) PCT, sauf si le Déposant parvenait à démontrer l'existence d'un effet inattendu des compositions de la présente Demande et de leur procédé de préparation et pour autant que la nouveauté de la revendication indépendante 1 puisse être restaurée.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

40-1 39

De la: AUTORIDAD DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

DESTINATARIO:

RABOIN Jean-Christophe
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
FRANCIA

PCT

NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 del PCT)

Fecha de expedición
(día/mes/año)

22.08.2006

Referencia del expediente del solicitante o agente
FRAY2004/0021/JCR

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2005/001730

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
05.07.2005

Fecha de prioridad (día/mes/año)
08.07.2004

Solicitante

AVENTIS PHARMA S.A.

1. Se notifica al solicitante que la administración encargada del examen preliminar internacional ha establecido el informe preliminar internacional sobre la patentabilidad para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si los hubiere, de estos anejos.
2. Se está transmitiendo una copia del informe y sus anejos, si es que los hubiera, a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las oficinas designadas.
3. Cuando sea requerido por cualquiera de las oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de ninguno de los anejos) y transmitirá dicha traducción a las oficinas interesadas.

4. NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Para abordar la fase nacional ante cada oficina designada, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de tasas nacionales) dentro del plazo de 30 meses a contar desde la fecha de prioridad (o más tarde en lo que concierne a ciertas oficinas) (artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el formulario PCT/IB/301).

Cuando una traducción de la solicitud internacional deba ser remitida a una oficina designada, debe comprender la traducción de cualquier anejo del informe de examen preliminar internacional sobre patentabilidad. Corresponde a la solicitante establecer la traducción en cuestión y remitirla directamente a cada oficina designada interesada.

Para más detalles acerca de los plazos aplicables y requisitos de las Oficinas designadas, véase el Volumen II de la Guía para Solicitantes de PCT.

Se señala al solicitante que el artículo 33(5) establece que los criterios de novedad, de actividad inventiva y de aplicabilidad industrial como se definen en el artículo 33(2) a (4) no sirven más que con fines del examen preliminar internacional y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes con el fin de decidir si, en ese Estado, la invención es patentable o no" (véase igualmente el artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden, por ejemplo, tener relación con excepciones a la patentabilidad, así como a las exigencias con relación a la explicación suficiente de la invención, la claridad de las reivindicaciones y su fundamento en la descripción.

Nombre y dirección postal de la administración encargada del
examen preliminar internacional



Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pay Bas
Tél. +31 70 340 – 2040 Tlx 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 – 3018

Funcionario autorizado

Lafitte-de Jong, S

Tel. +31 70 340-4827



INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(Artículo 36 y regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente	PARA ACCIÓN ADICIONAL		Véase formulario PCT/IPEA/416																								
Solicitud Internacional nº PCT/FR2005/001730	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05.07.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.07.2004																									
Clasificación Internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV.A81K9/20 A81K47/12 A81K31/455																											
Solicitante AVENTIS PHARMA S.A.																											
1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME comprende un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada. 3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. ☐ un total de (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) hojas, descritas a continuación: ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT). ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario. b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).																											
4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Recuadro I</td> <td>Base del informe</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro III</td> <td>Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Recuadro V</td> <td>Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro VII</td> <td>Defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro VIII</td> <td>Observaciones relativas a la solicitud internacional</td> </tr> </table>				☒	Recuadro I	Base del informe	☐	Recuadro II	Prioridad	☐	Recuadro III	Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial	☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención	☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración	☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados	☐	Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional	☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional
☒	Recuadro I	Base del informe																									
☐	Recuadro II	Prioridad																									
☐	Recuadro III	Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial																									
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración																									
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional																									
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional																									
Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional 05.05.2006		Fecha de terminación del presente informe 22.08.2006																									
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos Tél. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 – 3016		Funcionario autorizado Scarponi, U  Número de teléfono: +31 70 340-																									

Recuadro I. Base del informe

1. Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó

- ☐ de una traducción de la solicitud internacional al idioma siguiente, que es el idioma de una traducción proporcionada con los fines de:
- ☐ la búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1.b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ el examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los elementos* de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han enviado a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, páginas:

1-12

como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, N°:

1-19

como se depositaron inicialmente

- ☐ en lo que se refiere a una lista de secuencia(s) y/o tabla(s) relativa(s), ver recuadro suplementario relativo a la lista de secuencia(s)

3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N°s
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

* En caso de que se aplique el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración	Novedad	Sí:	Reivindicaciones	11-19
		No:	Reivindicaciones	1-10
	Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	
		No:	Reivindicaciones	1-19
	Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-19
		No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

véase hoja separada

Con relación al punto V.

Declaración motivada en cuanto a la novedad, la actividad Inventiva y la aplicabilidad Industrial ; citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US 4 822 808 A (Y. IIDA ET AL.) 18 abril 1989 (1989-04-18)

D2: EP 0 846 465 A (CHUGAI SEIYAKU KK, JP) 10 junio 1998 (1998-06-10)

D3: EP 1 077 065 A (CHUGAI SEIYAKU KK,JP) 21 febrero 2001 (2001-02-21)

Salvo indicación en contra, la referencia se hace a los pasajes apropiados subrayados en el Informe de Búsqueda Internacional

V.1. La presente Solicitud no cumple las condiciones enunciadas en el Artículo 33(1) PCT, no siendo el objeto de las reivindicaciones 1-10 conforme al criterio de novedad definido por el Artículo 33(2) PCT en consideración de los documentos D1-D3. En efecto, estos documentos describen las mismas composiciones de Nicorandil que la presente Solicitud, con los mismos excipientes en las mismas proporciones.

V.2. El objeto de las reivindicaciones 11-19 es nuevo (Artículo 33(2) PCT), por que no se ha encontrado en la técnica anterior un solo documento que describa composiciones de Nicorandil que contengan un porcentaje de manitol que sea exactamente 76%, y un procedimiento de preparación de dichas composiciones en varias etapas y que utiliza excipientes exactamente en los porcentajes reivindicados en las reivindicaciones 11-19.

V.3. El objeto de las reivindicaciones 1-19 no implica una actividad inventiva tal como la definida por el artículo 33 (3) PCT.

En efecto, los documentos D1-D3 parecen ser de importancia particular en cuanto a la actividad inventiva de las reivindicaciones 1-19 de la presente Solicitud. Estos documentos resuelven en efecto no solamente el mismo problema que la presente Solicitud, es decir, la preparación de composiciones estables de Nicorandil, sino también proponen la misma solución, es decir, la preparación de composiciones de Nicorandil a base de un lubricante tal como el ácido esteárico simplemente calibrado y no micronizado), de un desintegrante tal como croscarmelosa sódica, de un diluyente tal como manitol, lo que entraña una ausencia de actividad inventiva de la presente Solicitud frente a los documentos D1-D3 (Artículo 33 (3) PCT).

64

Más particularmente, y especialmente con respecto a la reivindicación 11 de la presente solicitud, es necesario señalar que el ejemplo 2 del documento D1 describe un comprimido de Nicorandil cuyo porcentaje de manitol es 72,4%, y el documento D3 describe un núcleo de comprimido de Nicorandil cuyo porcentaje de manitol es 74,4%.

En lo que se refiere a las reivindicaciones 12-19 de la presente Solicitud, las reivindicaciones que tratan sobre un procedimiento de varias etapas de preparación de composiciones y de comprimidos de Nicorandil, debe señalarse que los ejemplos del documento D1 describen también un procedimiento de preparación de composiciones y de comprimidos de Nicorandil en varias etapas, siendo la única diferencia que en el documento D1 se preparan dos composiciones separadas de excipientes y de agente activo, que se mezclan después, mientras que en la presente Solicitud se prepara primero una composición de agente activo que a continuación se mezcla con cantidades suplementarias de los mismos excipientes, lo que parece constituir para la persona experta en la materia una elección normal y una opción de rutina para obtener dichas composiciones, y por tanto para resolver el problema propuesto sin que esté implicada ninguna actividad inventiva.

Por tanto, la presente Solicitud no parece cumplir las condiciones enunciadas en el artículo 33 (1) PCT, no implicando el objeto de las reivindicaciones 1-19 una actividad inventiva tal como la definida en el artículo 33 (3) PCT, salvo si el Solicitante llegar a demostrar la existencia de un efecto inesperado de las composiciones de la presente Solicitud y de su procedimiento de preparación y además que la novedad de la reivindicación independiente 1 pueda restaurarse.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) 0407590 (32) 08/07/2004 (33) FR		(51) Int Cl: A61K 9/20 (71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A. (72) Inventor(es) MATHIERU NOCENT THIERRY BONHOMME (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08/01/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05/07/2005 No. de solicitud PCT/FR2005/001730		(87) Publicación internacional Fecha: 18/02/2006 N° publicación: WO 2006/018040 A1	
(54) Título: COMPOSICIONES QUE CONTIENEN NICORANDIL, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN			

Reivindicación(es):

- Composición que comprende (I) Nicorandil y (II) 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.
- Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el lubricante es ácido esteárico.
- Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende además un desintegrante y un diluyente.
- Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que el desintegrante es croscarmelosa sódica.
- Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que el diluyente es manitol.
- Composición que comprende, en peso, 10 % de Nicorandil y un lubricante, sólido a temperatura ambiente, no micronizado.
- Composición según la reivindicación 6, que comprende 8 % de ácido esteárico no micronizado.
- Composición según la reivindicación 6, que comprende además un desintegrante.
- Composición según la reivindicación 8, que comprende 5 % de croscarmelosa sódica.
- Composición según la reivindicación 8, que comprende además un diluyente.
- Composición según la reivindicación 10, que comprende 76 % de manitol.
- Procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende una primera etapa en la que se mezclan, en peso, 30 partes de Nicorandil, 15 partes de croscarmelosa sódica, 35 partes de manitol y 3 partes de almidón de maíz para formar una primera mezcla previa.
- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la se calibra la primera mezcla previa.
- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que comprende una segunda etapa en la que la primera mezcla previa calibrada se mezcla a 193 partes en peso de manitol para formar una segunda mezcla previa.

668

Rad: 07-001210-00000-0000
Esc: 2007-01-05 16:15:57 Usd. 2000 NUEVE REACCIONES
TIB. 11 PATENTILITR
LVB: 3/31 ASERIALTUNALI
ACI 411 MILENTALUM 10005: 67

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 99,162
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2006

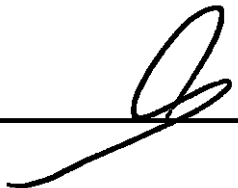
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272329	27/12/2006	33,470,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

12457 841 011 3
COLO 0795-801-0024

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 153
FECHA : ENERO 3 DE 2007

Rad: 07-001210-00000-0000
Rec. 2007-01-03 10:15:37 Dep. 2000 NUEVE MIL PESOS
LIB. 11 PATENTE
LVS. 210 1 ASSENAJUALII
Act 411 PRESENTACION Fecha: 01

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	55767481	03/01/2007	1,297,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTR	19,000.00
		TOTAL :	\$ 19,000.00

SOM: DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

601012459 841 001 9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Camera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@alc.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

69

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

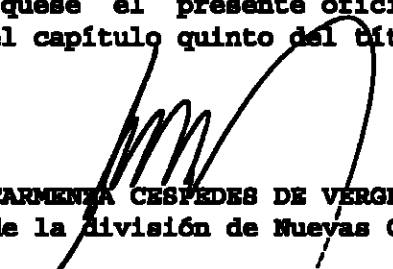
REFERENCIA	Radicación No.	07 1210
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/001730
	Fecha inicio fase nacional	08/02/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1531

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 FEB. 2007
adpa10