



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 07-032-749

TÍTULO SOLICITADO: "FORMA FARMACÉUTICA DE IBUPROFENO DE
LIBERACIÓN MODIFICADA"

PUBLICACIÓN: Gaceta 594 de 31/07/2008

PRIORIDAD: EP 00113535.9 de junio 27 de 2000

SOLICITANTE: SCOLR PHARMA, INC.

APODERADO: LAURA MICHELSEN NIÑO

TRÁMITE: Pronunciamiento sobre el Recurso de Reposición
contra la Resolución 40630 de Junio 28 de 2012, por
la cual se niega una patente de invención.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.** en el asunto de la referencia, de manera respetuosa, y en atención al Recurso de Reposición presentado por el solicitante contra la Resolución 40630 de Junio 28 de 2012, por la cual se niega la solicitud 07-032-749 el privilegio de patente de invención, me permito remitir información fundamentada para respaldar la decisión de confirmación que en este caso deberá emitir el Despacho.

I. PETICIÓN

Ruego ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 07-032-749, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que dentro de los términos que

oportunamente he presentado a ese Despacho, y de los argumentos que en forma respetuosa planteo en el presente memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

El recurso en contra de la Resolución 40630 de Junio 28 de 2012 por la cual se niega a la solicitud 07-032-749 el privilegio de patente de invención solicitado para el capítulo reivindicatorio de la invención titulada “**FORMA FARMACÉUTICA DE IBUPROFENO DE LIBERACIÓN MODIFICADA**”, presenta los siguientes argumentos:

2.1. D1 y D3 SE REFIEREN EXCLUSIVAMENTE A FORMAS DE LIBERACIÓN DE ORDEN CERO

En relación con el nivel inventivo, el recurrente manifiesta que el problema originalmente planteado no había sido resuelto por las anterioridades D2 y D3:

- 2.1.4 Así las cosas, el examinador aun cuando inicialmente reconoce que el objetivo de la invención es obtener una formulación bimodal, hace caso omiso de esta premisa, y niega la solicitud partiendo del principio que D2 y D3 ya reportaban la combinación de ibuprofeno con una mezcla de polímeros hidrofílicos de diferente viscosidad y una mezcla de aditivos, pero que se refieren exclusivamente a formas de liberación de orden cero.

Siendo así, el examinador parte de este error y falla al ignorar los aditivos específicos que el solicitante señala como la clave para lograr el perfil bimodal buscado. Tan es así, que en el cuadro comparativo mostrado en la página 5 de la Resolución N°40630 se guarda silencio sobre el perfil de liberación

Al contrario de lo que expone el recurrente, es preciso poner de presente que la anterioridad D2 menciona el documento WO87/00044, que revela formulaciones de liberación controlada bimodal (Col. 1, líneas 5 a 10, líneas 29 a 40):

“... In WO No. 87/00044 a sustained release formulation, exhibiting a bimodal controlled release...”

Así las cosas, a la luz del artículo 16 de la Decisión 486, a cuyo tenor el estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, en consonancia con las disposiciones del Manual Andino de Patentes, según el cual “... si un documento se refiere explícitamente a otro documento para proporcionar más detalle sobre alguna característica, se

puede considerar que el contenido del segundo documento relativo a esa característica está incorporado en el primero.”

Según lo expuesto, el documento D2 es plenamente válido y pertinente para afectar la patentabilidad de la solicitud denegada.

Ahora bien, al revisar en detalle lo revelado en la publicación internacional WO87/00044 titulada: “*Sustained release with high and low viscosity HPMC*” de abril 23 de 1991, puede apreciarse que allí se describen composiciones con liberación bimodal que contienen hidroxipropilmetilcelulosas (pág. 16, ln 25-38) e ibuprofeno (Pág.17, ln 17-20):

2. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the carrier base material consists of one or more
15 bimodal hydroxypropylmethylcelluloses selected from the group consisting of:
- Metolose 60SH-4000,
Metolose 65SH-50,
Metolose 65SH-400,
20 Metolose 65SH-1500,
Metolose 65SH-4000,
Metolose 90SH-100,
Metolose 90SH-15000, or
Methocel F4-M.
- 25
3. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the therapeutically active medicament is selected from the group consisting of:
- 30 antihistamines, laxatives, vitamins, decongestants, gastrointestinal sedatives, anti-inflammatory substances, antacids,
7. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the therapeutically active medicament is an anti-inflammatory drug selected from the group consisting of ibuprofen,
20 flurbiprofen, diclofenac, indomethacin, naproxen or naproxen sodium.

Así las cosas, D2 efectivamente cita un documento que revela una formulación bimodal con varias concentraciones de HPMC, y que contiene ibuprofeno, demostrando que en el estado de la técnica D2 y WO87/00044 son relevantes para la materia que buscaba proteger la solicitud denegada, por lo tanto, el análisis del Examinador es válido.

2.2. EL EXAMINADOR IGNORA LOS ADITIVOS ESPECÍFICOS QUE EL SOLICITANTE SEÑALA COMO CLAVE PARA LOGRAR EL PERFIL BIMODAL BUSCADO

En su escrito, el señor recurrente señala que en el examen de patentabilidad se ha fallado al ignorar los aditivos clave que logran el efecto bimodal de la formulación de la solicitud denegada (párr. 2, numeral 2.1.4., recurso), no obstante, en la descripción de la solicitud denegada pareciera que la característica esencial del la formulación fuera el polímero hidrófilo:

... de dosificación sólida para administración oral que comprende un polímero hidrófilo; una cantidad farmacéuticamente eficaz de ibuprofeno en el intervalo de 300 mg a 800 mg uniformemente disperso en el polímero, un aditivo de disolución dispersa en el polímero en una cantidad en el intervalo de 10% a 35% en peso de ibuprofeno, y un aditivo de formulación dispersa en el polímero en una cantidad de 15% a 75% en peso de ibuprofeno. ...”, Descripción, exp 07-032-749

igual en la reivindicación principal denegada (radicada 09 de marzo de 2012):

1. Una forma farmacéutica sólida para la administración oral modificada de ibuprofeno que comprende:
 - Un polímero hidrófilico;
 - Entre 300 mg a 800 mg de ibuprofeno en la forma farmacéutica sólida uniformemente dispersos en dicho polímero;
 - Un aditivo diluyente disperso en dicho polímero hidrófilico en una cantidad en el intervalo del 10% al 35% en peso de ibuprofeno, siendo dicho aditivo diluyente carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa de sodio o una combinación de ellos, o una combinación de cualquiera de dos de dichos aditivos diluyentes; y
 - un aditivo de formulación inerte disperso en dicho polímero hidrófilico en una cantidad en el rango de 15% al 75% en peso de ibuprofeno, dicho aditivo de la formulación comprende celulosa microcristalina, sílice, esterato de magnesio, ácido esteárico, lactosa, almidón pre-gelatinizado, fosfato dicálcico o una combinación de cualquiera de ellos,

en donde dicho polímero hidrófilico comprende una primera hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad mayor a 100 cps y una segunda HPMC que tiene una viscosidad de 100 cps, cada uno de ellas en una concentración de 17% a 42% en peso de ibuprofeno,

donde al menos 20% del ibuprofeno es liberado dentro de las 2 horas siguientes a la exposición a un medio acuoso agitado de una unidad de dosis única, y a partir de ese momento, el resto del ibuprofeno es liberado en una rata relativamente constante por un periodo de al menos 8 horas, y donde al menos el 70% del ibuprofeno es liberado en un periodo no mayor de 14 horas siguientes a la exposición, donde la liberación es determinada usando un medio acuoso agitado, a una velocidad de 50 rpm en un medio KH_2PO_4 a un pH 7.2

En conexión con lo anterior, lo reclamado por la solicitud denegada es una forma farmacéutica que posee un polímero hidrófilico que consiste en una mezcla de HPMC con viscosidades diferentes, en el cual se dispersan: el ibuprofeno, un aditivo diluyente (carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa sódica o combinación entre ellos) y un aditivo de formulación inerte (celulosa microcristalina, sílice, estearato de magnesio, ácido esteárico, lactosa, almidón

pre-gelatinizado, fosfato dicálcico o cualquiera de ellos).

De manera que se puede concluir que, en base a lo revelado por la descripción y la reivindicación principal de la solicitud denegada, la característica que aporta el efecto técnico de liberación bimodal no es dependiente de los aditivos.

Ahora bien, la anterioridad D2 menciona efectivamente los aditivos de formulación inerte (Col. 2, ln 66 a 68, Col. 3, ln 1 a 3), así como también al ibuprofeno y el polímero hidrofílico en mezcla:

The present invention is directed to a carrier base 55 material for therapeutically active medicaments in a solid dosage formulation wherein the carrier base comprises:

(a) a high viscosity HPMC; and

(b) a low viscosity HPMC wherein the high and low 60 viscosity HPMC are in a ratio yielding a zero order release profile for the medicament.

(Col. 1, ln. 55 a 60)

20 The medicament in the present invention may be selected from ibuprofen, or salts of ibuprofen. Most preferably the medicament is ibuprofen lysine which should be taken to mean all stereoisomeric configurations including racemic ibuprofen lysine and (S)-ibuprofen-(S)-lysine; i.e. the salt formed from (S)-ibuprofen and (S)-lysine.

(Col. 2, ln 20 a 25)

65 Fillers such as Avicel, lactose, manitol, dicalcium phosphate, starch or pregelatin starch 1500 may be added to the composition. Binders such as corn starch, pregelatin starch 1500, Klucel LF, methocel E3, E5, gelatin or acacia may be added as necessary by those skilled in the art. Besides magnesium stearate, other

(Col. 2, ln 65 a 68)

Lubricants such as stearic acid, sodium stearate fumerate or calcium stearate may be employed.

(Col. 3, ln 1 a 3)

debido a la similitud entre la formulación reclamada y la divulgada por D2 consideramos acertado por parte del Examinador, escoger éste documento como el más cercano, aunque no revele el uso de un aditivo diluyente.

Ahora bien, es importante resaltar ante ese Despacho que la reivindicación principal no es concisa ni clara para reclamar la formulación ya que lo hace mediante el perfil de liberación, lo que es un resultado a alcanzar:

donde al menos 20% del ibuprofeno es liberado dentro de las 2 horas siguientes a la exposición a un medio acuoso agitado de una unidad de dosis única, y a partir de ese momento, el resto del ibuprofeno es liberado en una rata relativamente constante por un periodo de al menos 8 horas, y donde al menos el 70% del ibuprofeno es liberado en un periodo no mayor de 14 horas siguientes a la exposición, donde la liberación es determinada usando un medio acuoso agitado, a una velocidad de 50 rpm en un medio KH_2PO_4 a un pH 7.2

Así mismo, dicha reivindicación no es concisa al presentar el aditivo diluyente ya que menciona 4 diferentes (carbonato de sodio, glicina, etc...) o combinaciones entre estos, en una proporción entre 10 y 35%, lo que no permite comprender cuál es el aditivo o la combinación, o la proporción adecuada:

- Un aditivo diluyente disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el intervalo del 10% al 35% en peso de ibuprofeno, siendo dicho aditivo diluyente carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa de sodio o una combinación de ellos, o una combinación de cualquiera de dos de dichos aditivos diluyentes; y

De igual manera sucede con el aditivo de formulación inerte, pues no hay claridad en la mezcla de aditivos (celulosa microcristalina, sílice, etc...) ni en las proporciones de dicha combinación:

- un aditivo de formulación inerte disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el rango de 15% al 75% en peso de ibuprofeno, dicho aditivo de la formulación comprende celulosa microcristalina, sílice, estearato de magnesio, ácido esteárico, lactosa, almidón pre-gelatinizado, fosfato dicálcico o una combinación de cualquiera de ellos,

Por tanto, es evidente que la reivindicación principal propone una gran cantidad de opciones en cuanto a aditivos de formulación y diluyentes, al rango de porcentaje y sumado a esto, no hay demostración que la liberación bimodal se vea reflejado en la totalidad de las formulaciones incluidas bajo la reivindicación 1.

En cuanto al documento D3, se observa que se refiere a una tableta de hidroxipropilcelulosa que puede contener ibuprofeno como agente activo y cuya liberación del fármaco puede darse entre diferentes horas (Col. 6, líneas 5 a 17; Col. 22, líneas 13 a 16):

5 The release pattern of active medicament from the carrier of the present invention can be controlled according to the particular medication and its intended therapeutic effect. For a sublingual lozenge or tablet, the release pattern may be varied from about 15 minutes
10 to 4 hours. For orally administered tablets, the rate of release may be 2-4 hours, 4-8 hours, 8-10 hours, 10-12 hours, 15-18 hours, 20-24 hours, etc., as desired. For (Col.6)

9. A composition according to claim 1 in which the active medicament is an anti-inflammatory drug selected from and not limited to ibuprofen, flurbiprofen, diclofenac, indomethacin and naproxen. (Col.22)

Pero la importancia de D3 es que sus formulaciones presentan el efecto de liberación bimodal, es decir, la primera liberación a 2 horas y a las 10 horas de administrado el agente activo (Col. 7, líneas 30 a 62), veamos:

The solutions separated from the tablets were analyzed for the concentration of medicament released from the tablets. The procedure was continued until at least 90% of the tablet has dissolved and/or essentially all of the medicament had been released.

The 650 mg aspirin tablets had the following properties:

Example No.				
		1	2	
Methocel K4M		Untreated	Treated	
Hardness, kg		7.5-8.5	9.0-10.0	
Friability, %		0.4	0.26	
Release rate		Cumulative		
Hour	%	%	%	
1	8.9	8.9	10.8	10.8
2	11.6	20.5	10.8	21.6
3	10.6	31.1	12.0	33.6
4	10.2	41.3	10.7	44.3
5	12.4	53.7	13.5	57.8
6	8.3	62.0	10.7	68.5
7	13.6	75.6	9.4	77.9
8	7.5	83.1	5.5	83.4
9	3.8	86.9	4.3	87.7
10	3.0	89.9	3.3	91.0
13	—	—	—	98.1
14	—	100.9	—	—

Lo que claramente demuestra que la combinación de las enseñanzas reveladas en D3 y D2, permiten que el técnico versado en la materia pueda llegar hasta una formulación de liberación controlada de ibuprofeno, incluso, aquellas formulaciones que no contienen los aditivos diluyentes que el señor recurrente menciona.

2.3. D2 O D3 MENCIONABAN COMPOSICIONES QUE CONTIENEN PVP

Con relación a los aditivos, el PVP y la forma de liberación del activo, el recurrente afirma en el numeral 2.1.5 que:

2.1.5 Sumado a lo anterior, el examinador considera erradamente que los aditivos que se deben incorporar para que una forma farmacéuticas de liberación produzca una descarga inmediata y luego, una acción sostenida en un tiempo mayor o igual a 8 horas, son los mismos que se reportan para una forma farmacéutica de liberación de orden cero, y que su selección no tiene un efecto relevante sobre el perfil de liberación que se logra para cada una de estas composiciones.

En este orden de ideas, concluir a partir de la información de D2 y D3 que la presente invención es obvia, es una afirmación que no solo ignora la diferencia en los perfiles de liberación, sino que pasa por alto que tanto en D2 como D3 es relevante la adición de PVP, mientras que la composición de la presente invención no incluye dicho componente.

No obstante, la publicación internacional WO87/000044 (mencionada en D2) revela una composición de liberación bimodal LIBRE de PVP; en consecuencia, se concluye que las composiciones bimodales libres de PVP ya habían sido divulgadas anteriormente.

En cuanto a los aditivos diluyentes, el señor recurrente afirma que:

- 2.1.6 En vista de la información anterior, es evidente que el examinador pasa por alto el hecho que el aditivo diluyente no comprende PVP, mencionado en D2 y D3, y en su lugar, precisamente para obtener una forma de liberación bimodal, incluye dentro de los componentes de la invención entre 10% y 35% en peso de ibuprofeno de un aditivo diluyente seleccionado del grupo que consiste de carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa de sodio o una combinación de ellos, o una combinación de cualquiera de dos de dichos aditivos diluyentes.

Frente a lo cual, se pone de presente que la reivindicación principal no evidencia los detalles de los aditivos diluyentes presentes en la formulación y que el documento D3 y WO87/000044 ya lograban el efecto de liberación bimodal a pesar de no contener dichos aditivos.

Se puede concluir entonces que la ausencia de PVP no es exclusivo de la solicitud denegada y adicionalmente los aditivos diluyentes en las anterioridades no eran necesarios para lograr el efecto reclamado por la solicitud denegada.

En adición a lo anterior, el recurrente insiste en cuanto a que D2 falla en divulgar o sugerir la inclusión de un "aditivo diluyente" (también numeral 2.1.9. y 2.1.10.):

- 2.1.8 Dentro de este contexto, el solicitante insiste en precisar que el documento D2 falla en divulgar o sugerir la inclusión de un "aditivo diluyente" en la formulación reclamada. Además, D2 está claramente dirigida a formulaciones para lograr una liberación de orden cero, que asegura que el ingrediente activo se libera a una cantidad constante de principio activo a través del tiempo. Esto minimiza las posibles fluctuaciones de picos y valles y los efectos secundarios, a la vez que maximiza el tiempo que la concentración de principio activo permanece dentro de la ventana terapéutica (eficacia). Esto es particularmente importante para la administración durante lapsos de 24 horas de ingredientes activos con un estrecho índice terapéutico. Contrario a este enfoque, la presente solicitud está dirigida a formulaciones para lograr una liberación bimodal, donde se busca un liberar rápidamente una cantidad de compuesto activo y luego, se libera de forma controlada el resto.

Como ya se había mencionado en el presente escrito, el "aditivo diluyente" no parece ser la característica que le otorga el efecto inesperado a la presente invención, de hecho, no hay ejemplos en la descripción que permitan demostrar dicha premisa, y adicionalmente una persona versada en la materia al estar en enfrentada al problema presentado por la presente solicitud acudiría a un listado amplio de excipientes para mejorar la liberación del ibuprofeno y estos serían escogidos de un forma obvia a partir de la materia divulgada en manuales de

excipientes empleados para comprimidos¹:

la remoción de los comprimidos compactados.

Hay tres métodos generales para preparar comprimidos: el de granulación húmeda, el de granulación seca y el de compresión directa. El método de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula del comprimido las características físicas convenientes para la rápida compresión de éstos. Después de ella, los comprimidos deben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad, las que también están influidas por el método de preparación y por los materiales agregados a la formulación. En la preparación de los comprimidos compactados, quien los formula debe conocer el efecto que los componentes y los métodos de preparación tienen sobre la disponibilidad de los componentes activos y, por consiguiente, la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica. En respuesta a una solicitud de los médicos para cambiar un comprimido de dicumamyl por otro que pudiera romperse más fácilmente, una compañía de Canadá lo reformuló para hacer un comprimido más grande con una ranura. El uso posterior del comprimido, con la misma cantidad de droga que el anterior, dio como resultado demandas en las que se argumentaba que eran necesarias dosis mayores que las habituales para producir la misma respuesta terapéutica. Por otra parte, la bibliografía indica que la reformulación de un comprimido comercial de digoxina dio como resultado un comprimido que, si bien poseía la misma cantidad de droga, daba la respuesta clínica deseada con la mitad de su dosis original. Los métodos y principios que pueden utilizarse para determinar los efectos de los excipientes y aditivos en la absorción de las drogas han sido revisados.¹⁰⁰⁵ Véanse los capítulos 38, 53 y 58.

COMPONENTES DE LOS COMPRIMIDOS

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse

Diluyentes

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño útil para la compresión. Los comprimidos compactados de dexametasona contienen 0,75 mg de esteroide por comprimido; por eso es obvio que debe agregarse otro material para que sea posible su elaboración. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados, propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan *comprimidos masticables*. Con la masticación, los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca. Los diluyentes utilizados como excipientes para las fórmulas sometidas a compresión directa han sido sujetos a un proceso previo para darles fluidez y compresibilidad. Este aspecto se trata bajo el título *Compresión directa*, página 1009.

La mayoría de los formuladores de comprimidos de liberación inmediata tienden a utilizar en sus formulaciones sólo uno o dos de los diluyentes seleccionados anteriormente mencionados. Por lo general, éstos se eligen sobre la base de la experiencia y de los factores de costo. Sin embargo, en la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe considerarse la compatibilidad de los diluyentes con la droga; por ejemplo, las sales de calcio, utilizadas como diluyentes para el antibiótico de amplio espectro tetraciclina, interfieren en la absorción de la droga en el tracto gastrointestinal. Si la droga es poco soluble en agua, se recomienda utilizar diluyentes que sean solubles, para evitar posibles problemas de biodisponibilidad. Las sustancias altamente adsorbentes, por ejemplo la bentonita y el caolín, deben evitarse en la ela-

Remington Farmacia/ Remington The Science and Practice of Pharmacy, Volumen 1, Escrito por Alfonso R. Gennaro

Por otro lado, del análisis de los resultados no se puede suponer que el efecto allí presentado obedezca únicamente a los aditivos diluyentes, dado que existen en los ejemplos 1 a 18 otros componentes que pueden afectar dicha respuesta, por esta razón el recurrente se encuentra en un error al argumentar que dicho aditivos son los únicos que otorgan dicha efecto técnico de la formulación y más aún al reclamarlos de forma tan amplia.

2.4. LOS GRADOS Y VISCOSIDADES DE HPMC DE LA PRESENTE INVENCION NO HABÍAN SIDO ANTICIPADOS POR LOS DOCUMENTOS D2 Y D3

El señor recurrente argumenta que los grados de HPMC y la viscosidad de las anterioridades son sustancialmente diferentes a los empleados en las realizaciones de la solicitud denegada:

¹ <http://books.google.com.co/books?id=Av4llsyH-qcC&pg=PA1001&dq=croscarmelosa&hl=es&sa=X&ei=7nwaUf6LJone8wS1soHQAQ&ved=0CC4Q6AEwAA#v=onepage&q=croscarmelosa&f=false>

2.1.15 En general, los grados de HPMC divulgados y utilizados en D3 tienen una viscosidad superior a los 100cps. Ver columna 3, líneas 15 a 25, y los ejemplos divulgan grados de HPMC que tiene viscosidades mayores que 4.000 cps, en general. Esto contrasta con el segundo HPMC como ahora se reivindica en la reivindicación 1 de la presente solicitud, el cual tiene un peso molecular de aproximadamente 25.000 daltons (Por ejemplo, HMPC K100LVP).

El examinador también guarda silencio sobre los argumentos mencionados en el párrafo anterior y limita su análisis a decir que era obvio cambiar unos aditivos por otros.

2.1.16 Al igual que para el documento D2, el solicitante anexó al memorial radicado en marzo de 2012, unos datos graficados para D3. Estas gráficas también fueron ignoradas por el examinador, quien de tener esta información en cuenta, habría podido percibir que los únicos ejemplos graficados son aquellos en los que fueron utilizados polímeros no tratados. Los otros no representados usaban material prehidratado, que fue secado y procesado. Estos últimos serían irrelevantes para la presente invención dado que en ella no se realiza un procesamiento especial del HPMC. Los ejemplos 6, 11 y 12 utilizan HPMCs de bajo peso molecular, pero estos solo validan la patentabilidad de la invención reivindicada. En particular, el perfil de liberación del ejemplo 6 (que no incluye un aditivo diluyente), es claramente lineal, como se muestra en la gráfica anexada. Además, como se establece en la columna 13, líneas 1 a 14, D3 enseña a alejarse del uso de HPMCs de bajo peso molecular y descarta tales formulaciones como "ineficientes".

En relación con lo anterior, se desea exponer que la HPMC ha sido ampliamente utilizada por sus propiedades fisicoquímicas en composiciones orales de liberación prolongada: incluso en la publicación internacional WO87/00044, se describe (página 4) la importancia de la HPMC en el sistema de liberación bimodal, la gran cantidad de variaciones que puede tener en su concentración y su viscosidad, revelando incluso viscosidades desde 40 a 190.00 cps:

20 The preparation of sustained release tablets with bimodal release characteristics consists of thorough mixing of a therapeutic agent with one or more of the hydroxypropylmethylcellulose ethers of the present invention, and any other ingredients which are conventional in tablet making - such as magnesium stearate, stearic acid, Cab-O-sil (colloidal silicon dioxide) etc. Release rate modifiers, as mentioned previously, are also added at this time, if they are desired. All ingredients are mixed thoroughly. The mixture, in an amount sufficient to make a uniform batch of matrix tablets, is subjected to tableting on conventional tableting machines.

30 Those hydroxypropylmethylcellulose ethers effective for the present purpose are the bimodal hydroxypropylmethylcellulose ethers (B-HPMC's), with a methoxy content of 19 to 30%, a hydroxypropoxy content of from 4 to 12%, a viscosity of from 40 to 19,000 cps, an average molecular weight of from 20,000 to 140,000, and demonstrates a bimodal release profile in accordance with the assay described in Procedure I.

Por lo tanto, era obvio para la persona medianamente versada en la materia que modificando las propiedades de viscosidad de la HPMC o la CMC o cualquier otro

polimero se hubieran obtenido variaciones en la liberación del fármaco²:

78 POLYMERS IN ORAL MODIFIED RELEASE SYSTEMS

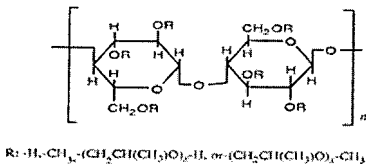


FIGURE 5.4 Chemical structure of HPMC.

Hypromellose Type	Methocel	Metolose	Methoxy Content (%)	Hydroxypropyl Content (%)
1828	None		16.5–20.0	23.0–32.0
2208	K	90SH	19.0–24.0	7.0–12.0
2906	F	65SH	27.0–30.0	4.0–7.5
2910	E	60SH	28.0–30.0	7.0–12.0

HPMC sometimes results in nonuniformity among the tablets during scale-up. When the drugs are highly charged, the release kinetics of the scale-up products may change significantly from the laboratory-made products. In such situations, wet granulation is used to improve the uniformity.

HPMC matrix systems allow greater control and reproducible drug release profiles by manipulation of its chemical and physical properties. HPMC matrix systems absorb water and swell and drug release takes place by diffusion through and/or by erosion of the gel layer. The hydration and gel formation depend on the substitution and molecular weight of polymer, and follow the order HPMC 2208 > HPMC 2910 > HPMC 2906 or Methocel K > Methocel E > Methocel F. HPMC 2208 and HPMC 2910 are used more frequently than HPMC 2906 due to faster hydration and gel formation.

5.2.4.2 Applications in Oral Controlled Release Systems

HPMC is a popular matrix material in oral controlled delivery systems [72]. Its applications include buccal delivery, gastroretentive systems, and colon delivery systems (Table 5.8). HPMC matrices show sustained release pattern by two release mechanisms, that is, diffusion and erosion of the gel

layer. The viscosity of the polymer affects the diffusion pathway. HPMC can be used as a matrix for controlling the release of both hydrophilic and hydrophobic drugs. When hydrophobic drugs are incorporated into HPMC matrix systems, solubilization of the drug should be considered first. For example, controlled release of nifedipine was achieved using a combination of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 2208) and PEG 6000. The crushing strength of the tablet can be markedly increased by increasing compression force in tableting. The release of nifedipine from the PEG–HPMC tablets is significantly delayed with an increase in the amount or viscosity of HPMC.

Buccal delivery systems made of HPMC have been shown to be suitable for drugs that are subjected to first-pass metabolism or unstable within the rest of the gastrointestinal tract. Buccal adhesive tablets and films composed of HPMC show good buccal retention and controlled release characteristics. Propranolol hydrochloride buccal adhesive tablets composed of HPMC K4M, polycarbophil, and lactose showed sustained release kinetics by both diffusion and erosion mechanisms. Mixtures of different polymers with HPMC, such as Carbopol 934, have been used successfully to produce gastroretentive floating delivery systems. An effervescent-based gastric floating delivery system of diltiazem hydrochloride showed 24 h floating and drug release in accordance with the USP dissolution criteria for extended release capsules.

HPMC has been employed as a crystallization inhibitor to prepare supersaturated self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and increase bioavailability of drugs [73]. HPMC containing SEDDS formulation of paclitaxel showed minimal precipitation and improved pharmacokinetics after oral dosing in rats. They showed approximately 10-fold higher maximum concentration (C_{max}) and 5-fold higher oral bioavailability (F approximately 9.5%) than the orally dosed Taxol formulation (F approximately 2.0%) and a SEDDS formulation without HPMC (F approximately 1%). HPMC is also used for developing time-, pH-, and enzyme-controlled colonic drug delivery systems [74]. Compression coats containing a combination of HPMC and spray-dried chitosan acetate have shown to control the release of 5-aminosalicylic acid until the dosage form reaches the colon. Erosion rates and drug release profiles from these capsules depend on the concentration of HPMC.

HPMC capsules are being used to replace gelatin capsules. HPMC capsules are stable and do not cross-link like

Classification	Polymer	Application	References
Buccal adhesive tablets	HPMC K4M	Pentazocine, propranolol HCl, ketorolac, chlorhexidine, omeprazole, insulin	[76–83]
Gastroretentive systems	HPMC, HPMC K100M	Ofloxacin, ketorolac	[59, 73, 84–86]

Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice, editado por Hong Wen,Kinam Park

Así mismo, en el estado de la técnica D3 revela que las composiciones allí reclamadas pueden tener el mismo comportamiento bimodal (Col. 7, líneas 30 a 62) y en el documento WO87/00044 se presentan composiciones capaces de obtener un perfil de liberación bimodal de un activo, por lo tanto, en dicho caso queda demostrado que el efecto de liberación bimodal no está relacionado únicamente a los aditivos diluyentes.

2.5. CONCLUSIÓN

Concluye el solicitante: “ ... no hay razón alguna para que una persona versada en la materia se basara en la información de D2 o D3 o en su combinación, para desarrollar una composición de liberación bimodal, y menos aún, para predecir que los componentes adicionales que debía comprender dicha formulación

2
<http://books.google.com.co/books?id=01kWYalg77QC&pg=PA78&dq=HPMC&hl=es&sa=X&ei=d4AaUbfEGpPU9QSutYCYDw&ved=0CDQQ6AEwAA#v=onepage&q=HPMC&f=false>

incluían un aditivos diluyente y una aditivo de formulación, como lo que se definen en la nueva reivindicación 1..”

Frente a lo anterior, y contrario a lo expresado por el recurrente, se concluye que efectivamente los documentos D2 y D3 presentaban información pertinente para lograr composiciones de liberación bimodal, puesto que revelaban las características estructurales de la formulación denegada y el efecto de liberación bimodal (D3 y WO1987000044).

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho ratifique la negación de la solicitud en comento.

III. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, la siguiente:

- El documento patente WO87/00044 titulado: “*Sustained release with high and low viscosity HPMC*” de abril 23 de 1991, Portada, Páginas 1, 3, 4, 16 y 17.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

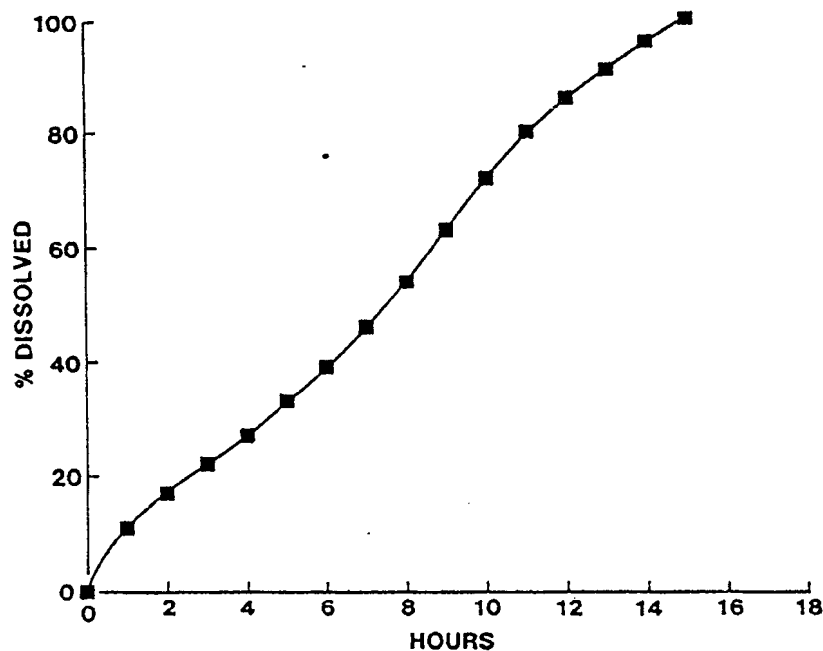
T.P. 44655 del C. S de la J.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁴ : A61K 9/22	A1	(11) International Publication Number: WO 87/ 00044 (43) International Publication Date: 15 January 1987 (15.01.87)
(21) International Application Number: PCT/US86/01360 (22) International Filing Date: 18 June 1986 (18.06.86) (31) Priority Application Number: 751,125 (32) Priority Date: 2 July 1985 (02.07.85) (33) Priority Country: US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 751,125 (CIP) Filed on 2 July 1985 (02.07.85) (71) Applicant (for all designated States except US): THE UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).		(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only) : SHAH, Ashok, C. [IN/US]; 8338 Phoebe, Portage, MI 49002 (US). (74) Agent: JAMESON, William, G.; Patent Law Depart- ment, The Upjohn Company, Kalamazoo, MI 49001 (US). (81) Designated States: AT (European patent), BE (Euro- pean patent), CH (European patent), DE (European patent), FR (European patent), GB (European pa- tent), IT (European patent), JP, LU (European pa- tent), NL (European patent), SE (European patent), US. Published With international search report.

(54) Title: THERAPEUTIC FORMULATIONS WITH BIMODAL RELEASE CHARACTERISTICS



(57) Abstract

A carrier base material to be combined with a therapeutically active medicament and formed into a solid, shaped dosage unit having a bimodal controlled release of medicament upon administration. Specifically, this invention relates to a carrier base material consisting of one or more bimodal hydroxypropylmethylcelluloses (B-HPMC's) having a physical and chemical structure which renders it suitable for use sustained release therapeutic formulations with bimodal release characteristics.

-3-

vinylidene polymer, as molding binder for pencil or crayons. Metolose 90SH-15000 as cement mortar additive, as tile cement additive, as gypsum plaster additive, as plaster additive, as molding product of gypsum cement. Metolose 60SH-4000 as paint remover additive, as shampoo additive, as binder for the extrusion molding of ceramic condenser and ferrite alumina porcelains. Methocel F4-M as additive to general adhesives, dust stickers, spray stickers, caulking compounds, tile and grout adhesives, toothpastes, pie fillings, cements, creams, ointments, ophthalmic preparations, and suspensions.

10 DETAILED DESCRIPTION

The present invention is directed toward a carrier base material for therapeutically active medicaments in a solid dosage formulation that produces a bimodal controlled release profile characterized by a rapid initial release of medicament followed by a substantially constant rate of release for a period of time, after which the release rate is greater than the constant rate previously observed.

15 The advantages of the present invention, a carrier base material and bimodal controlled release formulation prepared therefrom, over conventional sustained release formulations are substantial. Conventional sustained release formulations may exhibit a zero order release profile, where the rate of release of therapeutic agent is essentially constant, or a profile in which the release rate decreases with time. As a conventional controlled release tablet moves through the gastrointestinal tract, drug absorption decreases.

25 An objective of the bimodal controlled release formulation of this invention is to provide for a more uniform delivery of therapeutic agent since it is now possible to increase the rate of drug release at a point when the body's ability to absorb a medicament decreases, thus providing more uniform delivery of the therapeutic agent.

30 Another object of the present invention is to provide a bimodal formulation giving therapeutic blood levels similar to those produced by administration of two smaller doses over an extended period of time.

The bimodal release profile of the active ingredient from the carrier of the present invention can be controlled according to the particular therapeutic agent and its intended therapeutic effect since the initial rate of release, initial time of rate change, and the final release rate for a specific drug, are all a property of the particular

5 B-HPMC(s) utilized. These parameters can be selectively modified by the addition of various excipients that include, but are not limited to, non-bimodal hydroxypropylmethylcellulose (HPMC's), hydroxypropyl-celluloses, lactose, starch, binders, fillers, disintegrating agents and other pharmaceutical compounding agents.

10 The active ingredient can be any type of therapeutic agent which lends itself to controlled release administration. Examples of such agents include antihistamines, laxatives, vitamins, decongestants, gastrointestinal sedatives, anti-inflammatory substances, antacids, anti-infectives, coronary vasodilators, cerebral vasodilators, peripheral vasodilators, psychotropics, antimanics, stimulants, antidiarrheal preparations, antianginal drugs, vasoconstrictors, anticoagulants, antithrombotic drugs, analgesics, anti-pyretics, hypnotics, sedatives, anti-emetics, anti-nauseants, anticonvulsants, 15 neuromuscular drugs, hyper- and hypoglycemic agents, thyroid and anti-thyroid preparations, diuretics, anti-spasmodics, uterine relaxants, mineral and nutritional additives, antiobesity drugs, anabolic drugs, erythropoietic drugs, anti-asthmatics, expectorants, cough suppressants, mucolytics, antiuricemic drugs, etc.

20 The preparation of sustained release tablets with bimodal release characteristics consists of thorough mixing of a therapeutic agent with one or more of the hydroxypropylmethylcellulose ethers of the present invention, and any other ingredients which are conventional in tablet making - such as magnesium stearate, stearic acid, Cab-O-sil (colloidal silicon dioxide) etc. Release rate modifiers, as mentioned previously, 25 are also added at this time, if they are desired. All ingredients are mixed thoroughly. The mixture, in an amount sufficient to make a uniform batch of matrix tablets, is subjected to tableting on conventional tableting machines.

30 Those hydroxypropylmethylcellulose ethers effective for the present purpose are the bimodal hydroxypropylmethylcellulose ethers (B-HPMC's), with a methoxy content of 19 to 30%, a hydroxypropyloxy content of from 4 to 12%, a viscosity of from 40 to 19,000 cps, an average molecular weight of from 20,000 to 140,000, and demonstrates a bimodal release profile in accordance with the assay described in Procedure I. 35

Accordingly, any hydroxypropylmethylcellulose ether having the foregoing specifications, and exhibiting a bimodal release profile in

-16- 16CLAIMS

1. A carrier base material combined with a therapeutically active medicament and shaped and compressed to a solid sustained release pharmaceutical dosage form having a bimodal release profile upon
5 administration, carrier base material being one or more hydroxypropyl-methylcelluloses and up to 50% by weight of the mixture of methylcellulose, sodium carbodimethylcellulose and/or other cellulose ether, and wherein at least one of the hydroxypropylmethylcelluloses, is a bimodal hydroxypropylmethylcellulose (B-HPMC) having a methoxy
10 content of 19-30% by weight, a hydroxypropyl content of 4-12% by weight and an average molecular weight of 20,000-140,000.
2. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the carrier base material consists of one or more
15 bimodal hydroxypropylmethylcelluloses selected from the group consisting of:
- Metolose 60SH-4000,
 - Metolose 65SH-50,
 - Metolose 65SH-400,
 - 20 Metolose 65SH-1500,
 - Metolose 65SH-4000,
 - Metolose 90SH-100,
 - Metolose 90SH-15000, or
 - Methocel F4-M.
- 25
3. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the therapeutically active medicament is selected from the group consisting of:
- antihistamines, laxatives, vitamins, decongestants,
 - 30 gastrointestinal sedatives, anti-inflammatory substances, antacids, anti-infectives, coronary vasodilators, cerebral vasodilators, peripheral vasodilators, psychotropics, antimanics, stimulants, antidiarrheal preparations, antianginal drugs, vasoconstrictors, anticoagulants, antithrombotic drugs, analgesics, anti-pyretics,
 - 35 hypnotics, sedatives, anti-emetics, anti-nauseants, anticonvulsants, neuromuscular drugs, hyper- and hypoglycemic agents, thyroid and anti-thyroid preparations, diuretics, anti-spasmodics, uterine relaxants,

7

mineral and nutritional additives, antiobesity drugs, anabolic drugs, erythropoietic drugs, anti-asthmatics, expectorants, cough suppressants, mucolytics and antiuricemic drugs.

5 4. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the therapeutically active medicament is flurbiprofen.

10 5. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the therapeutically active medicament is adinazolam or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 6. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the therapeutically active medicament is adinazolam mesylate.

20 7. A bimodal sustained release pharmaceutical formulation according to Claim 1 in which the therapeutically active medicament is an anti-inflammatory drug selected from the group consisting of ibuprofen, flurbiprofen, diclofenac, indomethacin, naproxen or naproxen sodium.

25 8. A method for the preparation of a bimodal sustained release pharmaceutical formulation containing a therapeutically active medicament and having a bimodal release profile upon administration, consisting of compressing and shaping a mixture of a therapeutically active medicament and a carrier base material consisting of one or more hydroxypropyl-methylcelluloses and up to 50% by weight of the mixture of methylcellulose, sodium carbodimethylcellulose and/or other cellulose ether, and wherein at least one of the
30 hydroxypropylmethylcelluloses, is a bimodal hydroxypropylmethylcellulose (B-HPMC) having a methoxy content of 19-30% by weight, a hydroxypropyl content of 4-12% by weight and an average molecular weight of 20,000-140,000.

35
