

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-22989- -4	FECHA: 2015-03-27 12:17:56
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

Asunto: Radicación: 14-22989- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 3290
 Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/002916				
Fecha de Presentación Internacional	11/07/2012				

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 14-022989-00000-0000	4/Febrero/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-022989-00000-0000	4/Febrero/2014
Dibujos:	Radicado No. 14-022989-00000-0000	4/Febrero/2014
Prioridad:	EP 11290320.8	11/Julio/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para

las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado No. 14-022989-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “Una nueva composición terapéutica que contiene apomorfina como principio activo”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar una formulación de apomorfina con una mejorada tolerancia en el sitio de inyección.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica en forma de solución que comprende i) apomorfina como sustancia activa; ii) un codisolvente miscible en agua; iii) un antioxidante; y iv) agua.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/00, 9/08, 9/10, 9/107, 31/473, 25/16.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 18 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

La reivindicación 17 define la composición con referencia a su uso como medicamento destinado a reducir los “episodios off” en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, por lo que no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 15 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “codisolvente miscible en agua”, “un antioxidante”, “un alcohol”, “un poliol”, “un poliéter”, “una mezcla de los mismos”, “dioles”, “trioles”, “derivados de ciclodextrina”, “derivados de polietilenglicol”, “ácidos y sus sales”, “vitaminas y derivados de vitaminas”, “aminoácidos”, “sulfitos”, “secuestrantes de radicales fenólicos libres”, “un tensioactivo”, “ésteres grasos de polioxietilensorbitán”, “derivados de polietilenglicol o poloxámeros”, “un modificador de pH”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se recuerda a la solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes, definidos a su vez por sus características técnicas esenciales, y proporciones dentro de la misma.

La reivindicación 18 carece de concisión porque utilizan las expresiones “tensioactivo opcional”, “codisolvente”, “antioxidante”, “modificador de pH”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se requiere definir estos agentes por sus características técnicas esenciales.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: julio 11 de 2011, y se encontraron los siguientes

documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5,939,094	"Transdermal administration of apomorphine"	17/Agosto/1999
D2	Shayne Cox Gad	"Pharmaceutical Manufacturing Handbook: production and processes"	Marzo/2008

D1¹ divulga una composición farmacéutica que comprende apomorfina en solución acuosa (Col. 2, líneas 51-53).

D2² enseña procedimientos para la fabricación de formas farmacéuticas líquidas, que comprende la adición de codisolventes y tensioactivos para lograr la solubilidad del fármaco (Pág. 326, Párrs. 3-6).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica en forma de solución que comprende i) apomorfina como sustancia activa; ii) un codisolvente miscible en agua; iii) un antioxidante; y iv) agua, en la que el pH de la composición es superior a 4.

Características esenciales	D1
Una composición farmacéutica en forma de solución que comprende i) apomorfina como sustancia activa;	Una composición farmacéutica en forma de solución que comprende: apomorfina como sustancia activa; (Resumen y Col. 2, líneas 51-53)
ii) un codisolvente miscible en agua;	un codisolvente miscible en agua; (Col. 7, líneas 26-28)
iii) un antioxidante; y	un antioxidante; y (Col. 7, líneas 33-35)
iv) agua,	agua, (Col. 7, líneas 20-21)

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una composición farmacéutica que comprende: i) apomorfina en solución acuosa (Col. 2, líneas 51-53); ii) un codisolvente miscible en agua como etanol, polietilenglicol y propilenglicol (Col. 7, líneas 26-28); iii) un antioxidante, como ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fosfórico (Col. 7, líneas 33-35); y iv) agua.

Es importante tener en cuenta que el pH es un resultado alcanzar con los componentes que definen la composición reclamada y no puede ser considerada como una característica esencial de esta; Sin embargo el documento D1 también divulga que el pH de la composición es entre 7 y 8, preferiblemente 7.4 (Col. 7, líneas 20-21).

¹ [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19990817&CC=US&NR=5939094A&KC=A)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19990817&CC=US&NR=5939094A&KC=A

² <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0470259582.html>

El documento D1 también divulga que la apomorfina puede estar en una concentración de 10 mg/g (Col. 13, línea 45), que el codisolvente como etanol, puede estar en una concentración del 30% (Col. 14, tabla 1) y que la composición puede contener un modificador de pH como hidróxido de sodio (Col. 7, línea 24).

En consecuencia, la reivindicación 1 y las reivindicaciones 2 – 15 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 19 consiste en un procedimiento para la fabricación de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, estando dicho procedimiento definido por las siguientes etapas con el siguiente orden:

- i. El tensioactivo opcional se pesa, seguido del codisolvente en el mismo contenedor;
- ii. El antioxidante se pesa (solo) y se disuelve en agua desgasificada.
- iii. La solución del antioxidante se añade al codisolvente solo o a una mezcla de codisolventes con tensioactivo en agitación.
- iv. Se añade una cantidad de agua desgasificada y, después, la solución se ajusta a un pH de aproximadamente $7,5 \pm 0,5$ y, más preferentemente, cercano a 7.
- v. La apomorfina se pesa y se introduce en la solución anterior y se agita hasta que tiene lugar la disolución completa.
- vi. El pH se controla y se ajusta si es necesario de acuerdo con los valores de pH definidos en la reivindicación, usando un modificador de pH.
- vii. Por último, se añade la cantidad restante de agua desgasificada para alcanzar el volumen requerido.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un procedimiento para la fabricación de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, estando dicho procedimiento definido por las siguientes etapas con el siguiente orden: a) El tensioactivo opcional se pesa, seguido del codisolvente en el mismo contenedor;	Un procedimiento para la fabricación de una composición de apomorfina en solución acuosa que comprende las siguientes etapas: i) La apomorfina se pesa y se disuelve en el codisolvente; ii) Se adiciona el antioxidante. iii) El pH de la solución se ajusta entre 7 y 8. (Col. 13, Ej. 1, líneas 20-33)	Procedimiento para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, que comprende la adición de cosolventes y tensioactivos para lograr la solubilidad del fármaco (Pág. 326, Párrs. 3-6)
b) El antioxidante se pesa (solo) y se disuelve en agua desgasificada.		
c) La solución del antioxidante se añade al codisolvente solo o a una mezcla de codisolventes con tensioactivo en agitación.		
d) Se añade una cantidad de agua desgasificada y, después, la solución se ajusta a un pH de aproximadamente $7,5 \pm 0,5$ y, más preferentemente, cercano a 7.		
e) La apomorfina se pesa y se introduce en la solución anterior y se agita hasta que tiene lugar la		

disolución completa.		
f) El pH se controla y se ajusta si es necesario de acuerdo con los valores de pH definidos en la reivindicación, usando un modificador de pH.		
g) Por último, se añade la cantidad restante de agua desgasificada para alcanzar el volumen requerido.		

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña un procedimiento para la fabricación de una composición de apomorfina en solución acuosa que comprende las siguientes etapas: i) la apomorfina se pesa y se disuelve en el codisolvente; ii) se adiciona el antioxidante; y iii) el pH de la solución se ajusta entre 7 y 8 (Col. 13, Ej. 1, líneas 20-33).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 19 y el procedimiento del documento D1 consiste en que la apomorfina se adiciona a la mezcla preparada del tensioactivo opcional, el antioxidante y el codisolvente.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al procedimiento reclamado en esta solicitud porque no permite obtener una composición más homogénea o más estable, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un procedimiento para la preparación de una solución de apomorfina alternativo al ya conocido en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un procedimiento para la fabricación de una composición de apomorfina en solución acuosa, y que el documento D2 enseña procedimientos para la fabricación de formas farmacéuticas líquidas, que comprende la adición de codisolventes y tensioactivos para lograr la solubilidad del fármaco (Pág. 326, Párrs. 3-6), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, en un proceso rutinario de preformulación, adicionar la apomorfina en una mezcla preparada del codisolvente y el antioxidante, para llegar así al procedimiento reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 19 es obvia y no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5,939,094	1 – 16 y 19	Novedad y Nivel inventivo
D2	Shayne Cox Gad	19	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-03-31

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo

PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK

Production and Processes

SHAYNE COX GAD, PH.D., D.A.B.T.

Gad Consulting Services
Cary, North Carolina

 **WILEY-INTERSCIENCE**
A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION

PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK

**Production and
Processes**

PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK

Production and Processes

SHAYNE COX GAD, PH.D., D.A.B.T.

Gad Consulting Services
Cary, North Carolina



WILEY-INTERSCIENCE

A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION

Copyright © 2008 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved

Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
Published simultaneously in Canada

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning, or otherwise, except as permitted under Section 107 or 108 of the 1976 United States Copyright Act, without either the prior written permission of the Publisher, or authorization through payment of the appropriate per-copy fee to the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, (978) 750-8400, fax (978) 750-4470, or on the web at www.copyright.com. Requests to the Publisher for permission should be addressed to the Permissions Department, John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, (201) 748-6011, fax (201) 748-6008, or online at <http://www.wiley.com/go/permission>.

Limit of Liability/Disclaimer of Warranty: While the publisher and author have used their best efforts in preparing this book, they make no representations or warranties with respect to the accuracy or completeness of contents of this book and specifically disclaim any implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose. No warranty may be created or extended by sales representatives or written sales materials. The advice and strategies contained herein may not be suitable for your situation. You should consult with a professional where appropriate. Neither the publisher nor author shall be liable for any loss of profit or any other commercial damages, including but not limited to special, incidental, consequential, or other damages.

For general information on our other products and services or for technical support, please contact our Customer Care Department within the United States at (800) 762-2974, outside the United States at (317) 572-3993 or fax (317) 572-4002.

Wiley also publishes its books in a variety of electronic formats. Some content that appears in print may not be available in electronic formats. For more information about Wiley products, visit our web site at www.wiley.com.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data is available.

ISBN: 978-0-470-25958-0

Printed in the United States of America

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

4.3

LIQUID DOSAGE FORMS

MARIA V. RUBIO-BONILLA¹, ROBERTO LONDONO¹, AND ARCESIO RUBIO²

¹*Washington State University, Pullman, Washington*

²*Caracas, Venezuela*

Contents

- 4.3.1 Introduction
- 4.3.2 Generalities
 - 4.3.2.1 Dosage Form
 - 4.3.2.2 Liquid Dosage Form
 - 4.3.2.3 Dispersed Systems
 - 4.3.2.4 Solutions
 - 4.3.2.5 Manufacturing of Nonparenteral Liquid Dosage Forms
 - 4.3.2.6 Optimizing Drug Development Strategies
 - 4.3.2.7 Unit Operation or Batch
 - 4.3.2.8 Batch Management
 - 4.3.2.9 Steps of Liquids Manufacturing Process
 - 4.3.2.10 Protocols
- 4.3.3 Approaches
- 4.3.4 Critical Aspects of Liquids Manufacturing Process
 - 4.3.4.1 Physical Plant
 - 4.3.4.2 Equipment
 - 4.3.4.3 Particle Size of Raw Materials
 - 4.3.4.4 Compounding: Effects of Heat and Process Time
 - 4.3.4.5 Uniformity of Oral Suspensions
 - 4.3.4.6 Uniformity of Emulsions
 - 4.3.4.7 Microbiological Quality
 - 4.3.4.8 Filling and Packing
 - 4.3.4.9 Stability
 - 4.3.4.10 Process Validation
- 4.3.5 Liquid Dosage Forms
- References

Location of Bottom Discharge Valve in Batching Tank The bottom discharge valve should be located exactly at the bottom of the tank. In some cases valves have been found to be several inches to a foot above the bottom of the tank [6].

For a tank suspected of having substantial deposits at the bottom, a fiber-optic camera can be inserted in the tank to provide a view and positive confirmation of the tank bottom condition. These camera and light vision systems are sanitary equipment able to provide a computational real-time visual inspection of the inside tank under process conditions or pressure vessel. In addition, they are used to control several parameters during the manufacturing process, such as product level and thickness, solids level, uniformity of suspensions, foam, and interface and/or cake detection [31].

Batching Equipment to Mix Solution Ingredients of solutions have to be completely dissolved. For instance, it has been observed that some low-solubility drugs or preservatives can be kept in the “dead leg” below the tank, and the initial samples have reduced potency [6]. When there is inadequate solubility of the drug in the chosen vehicle, the dose is unable to contain the correct amount of drug in a manageable size unit, that is, one teaspoonful or one tablespoonful. Thus, ingredients as well as handling and storage conditions should be chosen to manage the problem [14].

In solutions, the most important physical factors that influence the solubility of ingredients are type of fluid, mixing equipment, and mixing operations. Generalized Newtonian fluids are ideal fluids for which the ratio of the shear rate to the shear stress is constant at a particular time. Unfortunately, in practice, usually liquid dosage forms and their ingredients are non-Newtonian fluids in which the ratio of the shear rate to the shear stress varies. As a result, non-Newtonian fluids may not have a well-defined viscosity [32].

When all the ingredients are miscible liquids, the combination and distribution of these components to obtain a homogeneous mixture are called blending. Whenever possible, ingredients should be added together and the impeller mixer often is located near the bottom of the vessel [21]. Mixing of high-viscosity materials requires higher velocity gradients in the mixing zone than regular blending operations. In fact, the fundamental laws of physics regarding the performance of Newtonian fluids in the production process may be studied using computational tools. For example, VisiMix is a software that is routinely used to calculate shear rates [2].

Finally, if it is determined that there is a bigger problem of insolubility coming from the formulation, then addition of cosolvents, surfactants, as well as the preparation of the ionized form of an acid or base, drug derivatization, and solid-state manipulation are approaches to manipulating the solubility of the drug [14].

Batching Equipment to Mix Suspension In the case of suspensions, the flow necessary to overcome settling in a satisfactory suspension depends on the mixing equipment and is predicted by Stokes’s law. Thus, to use the Stokes’s law, suspensions are considered as Newtonian fluids if the percentage of solids is below 50%. Mixing equipment uses a mechanical device that moves through the liquid at a given velocity. Dispersing and emulsifying equipment is categorized as “high-shear” mixing equipment. The maximum shear rate with such equipment occurs very close to the