

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

ASUNTO	Radicación	08 000 478
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	18

11178

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒ Capítulo I	Capítulo II ☒

No. Solicitud Internacional	PCT/BR2006/000015
Fecha de Presentación Internacional	06/febrero/2006

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:	Folios 22 a 31	03/enero/2008
Reivindicaciones:	Folios 32 a 33	03/enero/2008
Oposiciones:	Folios 51 a 117	LAFRANCOL S.A. 24/septiembre/2008
Respuesta del solicitante:	Folios 119 a 123	06/octubre/2009
Prioridad:	BR 05 02 736-5	05/Julio/2005

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

Título de la solicitud: "Formulaciones orales que comprenden ondansetrón y endulzantes altamente dosificados"

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar una composición farmacéutica de ondansetrón que permita enmascarar el sabor amargo del principio activo mencionado.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición oral dispersable de ondansetrón con agentes endulzantes de alta potencia.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/403, A 61 K 31/4164, A 61 K 45/08.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El término "uno o más agentes endulzantes" es relativo por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término o rango concreto.

En la reivindicación 2 el rango descrito para la relación del aspartamo con la base libre de Ondansetrón es muy amplio, se sugiere definir las relaciones con base en las referencias probadas en la tabla 1, folio 28.

En la reivindicación 5 el rango descrito para los endulzantes es muy amplio, definir con base en las referencias establecidas.

Descripción (Art 28 D 486)

La Descripción no es clara porque la información que contiene no permite que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención, además no se está definiendo una composición completa sino simplemente evaluando las características organolépticas del ondansetrón.

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol S.A.

Dice el opositor que esta solicitud incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el título II, capítulo I de la decisión 486 de 2000 de la CAN, particularmente en materia de Novedad y/o Nivel Inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como:

- DE 10109763 "Pharmazeutische Salze" publicado el 05/09/2002 y/o su equivalente WO 02/067,651 "Pharmaceutical Salts" publicado el 06/09/2002.
- WO 03/086361.

De acuerdo con el opositor el contenido de la presente solicitud se resume a una formulación farmacéutica convencional donde se enfatiza el uso de ciertos endulzantes que acompañan el principio activo ondansetrón, en su sal dihidrato clorhidrato de Ondansetrón. El uso de sales de fármacos está incluido entre varias de las estrategias de solubilización de fármacos¹, por lo tanto, el uso de dicha sal, no representa aporte alguno a nivel inventivo de la invención, ya que el uso de una u otra sal o derivado de un fármaco, es una elección que se toma luego de aplicar los correspondientes ensayos de preformulación y formulación correspondientes a cada caso.

Afirma el opositor que algunas formas farmacéuticas destinadas a la administración por vía oral, el sabor, el olor, y el color de los medicamentos pueden ser determinantes a la hora de aceptación y administración de la formulación. Así mismo, es sabido que la aceptación de una preparación farmacéutica por parte del paciente puede aumentar si tiene un sabor, olor y color agradables; por ello son comunes en el estado de la técnica el uso de compuestos conocidos como correctivos organolépticos², para enmascarar sabores desagradables y hacer medicamentos mas aceptables. Cuando en el capítulo reivindicatorio se expresa que se utilizan uno o más agentes endulzantes de alta potencia, esto no resulta novedoso, si se tiene en cuenta que en el estado de la técnica se reconoce que la comparación de la potencia de los edulcorantes se realiza mediante pruebas de poder edulcorante, a través de la comparación de la cantidad de sacarosa necesaria para lograr el mismo sabor que 1 gramo de edulcorante en el mismo volumen de agua. Concluye el opositor que el uso de dichos edulcorantes de alta potencia no representan nivel inventivo ni novedad, por lo tanto, es irrelevante reivindicar este aspecto.

Respuestas del Solicitante

Indica el solicitante que los argumentos expuestos por el opositor no tienen fundamento alguno para desvirtuar la patentabilidad de la presente invención ya que menciona de manera general y errónea que la presente solicitud carece de novedad y nivel inventivo porque en el documento *Tecnología Farmacéutica*³ se desarrollan este tipo de productos. Por otro lado, el opositor se limita a enunciar los documentos DE10109763 y WO 03/086361 sin hacer ningún tipo de análisis. Estos documentos no afectan los requisitos de patentabilidad debido a que en ninguno se revela la razón/relación entre el Ondansetrón y el agente endulzante tal y como lo reclama la presente solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

El documento tecnología farmacéutica⁴, si bien presenta el uso del aspartamo como edulcorante para mejorar las características organolépticas en formulaciones farmacéuticas de administración oral no se puede presentar como anterioridad que pueda afectar la novedad y/o el nivel inventivo ya que no se evidencia la fecha del documento citado.

1 Vila Jato José Luis. Tecnología farmacéutica Volumen 1. Pag.195-204

2 Vila Jato José Luis. Tecnología farmacéutica Volumen 2. Pag.347-377.

3 Vila Jato José Luis. Tecnología farmacéutica Volumen 1 y 2.

4 Vila Jato José Luis. Tecnología farmacéutica Volumen 1 y 2.

El documento WO 03/086361 presentado en la oposición desvirtúa el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por cuanto describe el la utilización de edulcorantes en composiciones orales sólidas de ondansetrón, por lo cual se considerará dentro del examen de patentabilidad.

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 05 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 6063802	Ondansetrón Freeze-Dried Dosage Form Compositions for Oral Administration	16/05/2000
D2	WO03086361	Rapidly Dispersing Solid Oral Compositions	23/10/2003
D3	WO00/57857	Rapidly Disintegrable Tablet for Oral Administration	05/10/200

D1

<http://www.google.com/patents?hl=es&lr=&vid=USPAT6063802&id=a7IDAAAAEBAJ&oi=fnd&dq=aspartamo+usp+oral&printsec=abstract#v=onepage&q=aspartamo%20usp%20oral&f=false>

Divulga el uso de los edulcorantes como enmascarantes del sabor amargo en medicamentos con ondansetrón (Col.2, Lin.1-11; Col.3, Lin.8-11)

D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_ES&FT=D&date=20031023&CC=WO&NR=03086361A1&KC=A1

Divulga el uso de aspartamo como edulcorante en una composición oral sólida de ondansetrón (Pág.14, reiv.7).

D3http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20001005&DB=EPODOC&locale=es_ES&CC=WO&NR=0057857A1&KC=A1&ND=5

Divulga el uso de aspartamo como edulcorante en una tableta de administración oral de ondansetrón (Pag.7, tabla 1-1).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica dispersable oral, caracterizada por el hecho de:

- (i) Contener Ondansetrón o sus derivados farmacéuticamente aceptables;
- (ii) Contener uno o más agentes endulzantes de alta potencia o mezclas de estos, en cantidad equivalente, en términos de potencia endulzante, mayor de 0,7 partes de aspartamo por parte de base libre de Ondansetrón.

Comparación de las características técnicas **esenciales**,
con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3
Composición farmacéutica dispersable oral	Tableta liofilizada oral	Sólido oral de rápida dispersión.	Tableta oral de desintegración rápida
Ondansetrón o sus derivados farmacéuticamente aceptables	Ondansetrón Base o un solvato farmacéuticamente aceptable. (Abstract, lin.3-4).	Ondansetrón o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, enantiómeros o mezcla racémica. (Pág.14, lin.1-3).	Ondansetrón (Pág.3, lin31).
Uno o más agentes endulzantes de alta potencia: mayor de 0.7 partes de aspartamo por parte de base libre de ondansetrón	Endulzantes, preferiblemente Aspartamo. (Col.3, Lin.8-12).	Al menos un edulcorante en una proporción entre 1% - 6%. (Pág.14, lin.6).	Aspartamo como agente edulcorante (Pag.7, tabla 1-1).

Los documentos D1, D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan la composición farmacéutica de Ondansetrón empleando como agente endulzante Aspartamo.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones de D1, D2 y D3 consiste en que en D1, D2 y D3 no se define la potencia endulzante del aspartamo en la composición, sin embargo, el propósito en la composición es enmascarar el sabor amargo del ondansetrón, técnica ampliamente conocida en el estado de la técnica por medio de sustancias de sabor dulce⁵, siendo más efectivo el uso de edulcorantes artificiales como el aspartame por cuanto presentan mayor potencia endulzante que el azúcar y es más útil con sustancias muy amargas y difíciles de enmascarar⁶.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D2 consiste en que en D1 se indica claramente que éste tipo de composiciones presenta un sabor libre de sabor amargo como la sal dihidrato clorhidrato de ondandetrón (Col.2, líneas 45-48).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la adición de Aspartamo siempre que quiera disminuir el sabor amargo del medicamento con Ondansetrón, y llegaría de manera obvia al objeto de la presente solicitud ya que es solo un resultado a alcanzar que es enmascarar totalmente el sabor amargo del producto. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 1 no cumple el requisito de novedad (Art. 16), ni de nivel inventivo (Art. 18).

5 Lieberman, et al. Pharamaceutical dosage forms, volumen 1, 1989 (Pág.368, literal A, párrafo 1).
6 Lieberman, et al. Pharamaceutical dosage forms, volumen 1, 1989 (Pág.387, párrafo 3, lin.9-18).

8. Conclusión

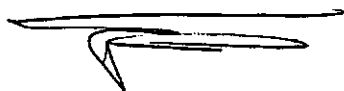
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6063802	1 - 8	Nivel Inventivo
D2	WO03086361	1 - 8	Nivel Inventivo
D3	WO00/57857	1 - 8	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 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 para... y presentarla por escrito

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

27 JUN. 2012

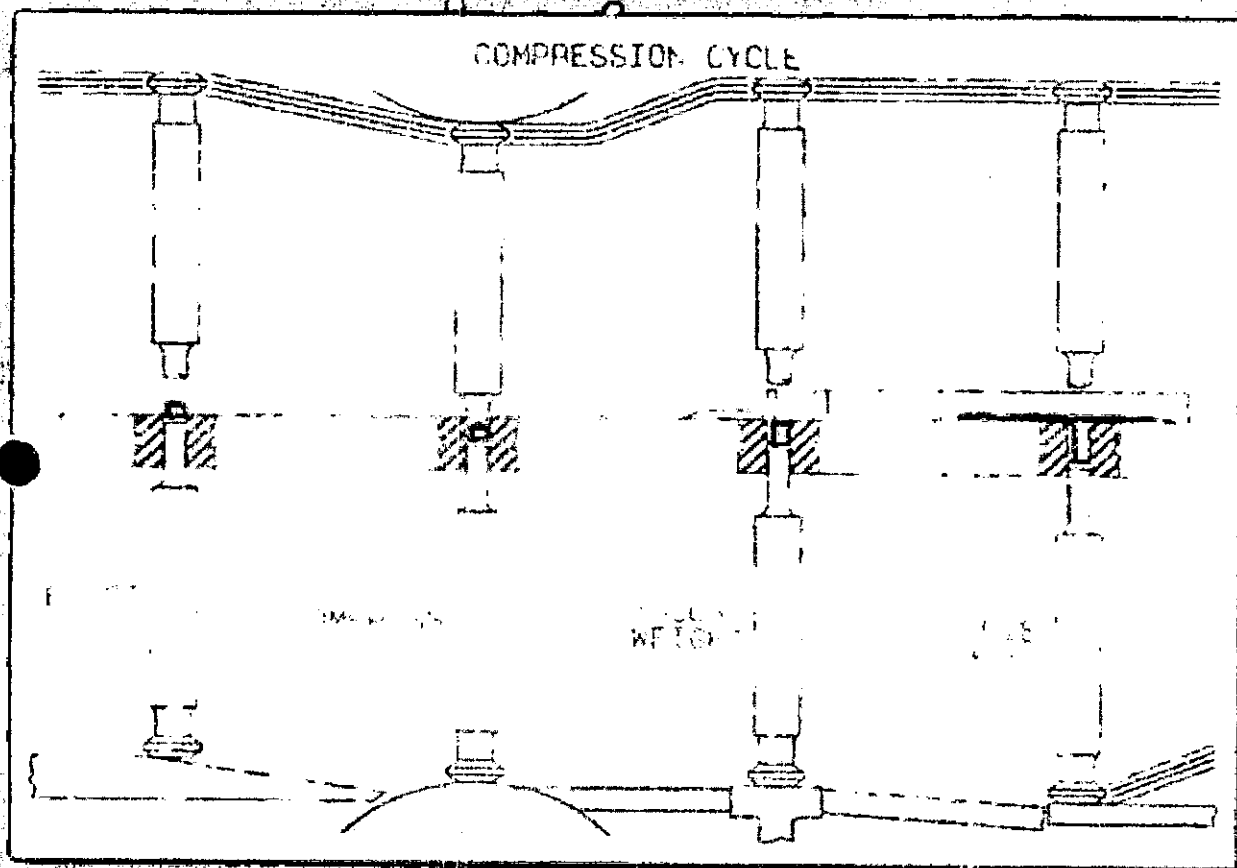
Elaborado por: Juan Pablo Ramos Piñeros 

Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 

Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1

Second Edition, Revised and Expanded

● Edited by Herbert A. Lieberman,
Leon Lachman, and Joseph B. Schwartz



PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS

Tablets

SECOND EDITION, REVISED AND EXPANDED

In Three Volumes

VOLUME 1

EDITED BY

Herbert A. Lieberman

H H Lieberman Associates, Inc
Consultant Services
Livingston, New Jersey

Leon Lachman

Lachman Consultant Services
Westbury, New York

Joseph B. Schwartz

Philadelphia College of Pharmacy and Science
Philadelphia, Pennsylvania



MARCEL DEKKER, INC.

NEW YORK • BASEL • HONG KONG

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Pharmaceutical dosage forms--tablets / edited by Herbert A. Lieberman,
Leon Lachman, Joseph B. Schwartz. -- 2nd ed., rev. and expanded.
p. cm.

Includes index.

ISBN 0-8247-8044-2 (v. 1 : alk. paper)

1. Tablets (Medicine) 2. Drugs--Dosage forms. I. Lieberman,
Herbert A. II. Lachman, Leon. III. Schwartz, Joseph B.

[DNLM: 1. Dosage Forms. 2. Drugs--administration & dosage. QV
785 P535]

RS201.T2P46 1989

615'.191--dc19

DNLM/DLC

for Library of Congress

89-1629

CIP

Copyright © 1989 by MARCEL DEKKER, INC. All Rights Reserved

Neither this book nor any part may be reproduced or transmitted in
any form or by any means, electronic or mechanical, including photo-
copying, microfilming, and recording, or by any information storage
and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

MARCEL DEKKER, INC.

270 Madison Avenue, New York, New York 10016

Current printing (last digit):

10 9 8 7 6

PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA

The swallowing problems associated with the very young may also be assumed to exist among the elderly. Despite this, the authors have been unable to identify a single drug product formulated as a chewable and specifically targeted to this population.

Formulation considerations here would be similar, except that the preference would be different: less sweet, less flavor emphasis, etc.

II. FORMULATION FACTORS

Various factors involved in the formulation of a chewable tablet can be schematically represented as shown in Figure 1. The first four formulation factors shown in the schematic diagram are common to regular (swallowed) and chewable tablets; however, the organoleptic properties of the active drug substance (or substances) are of primary concern here. A formulator may use one or more approaches to arrive at a combination of formula and process that results in a product with good organoleptic properties. Such a product must have acceptable flow, compressibility, and stability characteristics. Generally as the required amount of active substance per tablet gets smaller and less bad tasting, the task of arriving at an acceptable formulation becomes easier due to the fact that a greater number of formulation options are available. Conversely, extremely bad-tasting and/or high-dose drugs are difficult to formulate into chewable tablets.

The factors of flow, lubrication, disintegration, compressibility, and compatibility-stability have been described in depth in Chapters 1 through 4. The organoleptic considerations will be elaborated here.

A. Taste and Flavor

Physiologically, taste is a sensory response resulting from a chemical stimulation of the taste buds on the tongue. There are four basic types of tastes: salty, sour, sweet, and bitter. Salty or sour tastes are derived from substances capable of ionizing in solution [1]. Many organic medicinal compounds stimulate a bitter response even though they may not be capable of ionizing in an aqueous medium. Most saccharides, disaccharides, some aldehydes, and a few alcohols give a sweet taste. Substances incapable of producing a sensory stimulation of the buds are referred to as bland or tasteless.

The term *flavor* generally refers to a specific combined sensation of taste and smell (olfaction). For example, sugar has a sweet taste but no flavor whereas honey has a sweet taste and a characteristic smell—the combination of the two being known as honey flavor.

B. Aroma

Pleasant smells are generally referred to as aromas. For example, a well-formulated, orange-flavored, chewable tablet should have a characteristic sweet and sour taste and an aroma of fresh orange.

Laboratory Methods

(1) Equimolar quantities, or a 10-fold excess of water-soluble substances, are dissolved directly in concentrated hot or cold aqueous solutions of the cyclodextrins. The inclusion compounds crystallize out immediately or upon slow cooling and evaporation.

(2) Water-insoluble drugs are dissolved in a non-water-miscible organic solvent and shaken with a concentrated aqueous solution of cyclodextrins. The inclusion compounds crystallize at the interface between the layers, or as a precipitate. The crystals must then be washed with solvent to remove uncomplexed drug and dried under appropriate conditions to remove residual solvents.

Industrial Method

The drug substance is added to the cyclodextrin and water to form a slurry which undergoes an increase in viscosity with continued mixing. This may concentrate to a paste that can be dried, powdered, and washed. If the inclusion compounds are readily soluble in water, or decompose on drying, it may be advisable to use lyophilization to accomplish drying. This may provide the additional advantages of easy redispersibility and improved dissolution rate.

Inclusion-type complexes can also increase the stability of the guest molecule by shielding it from moisture, oxygen, and light, which can degrade the drug molecule via hydrolysis, oxidation, and photodegradation, respectively.

J. Molecular Complexes

Molecular complex formation involves a drug and a complexing organic molecule and, like inclusion complexes, can be used in the masking of the bitter taste or odor of drugs by forming complexes that would lower the aqueous solubility of the drug and thus the amount of drug in contact with the taste buds.

Higuchi and Pitman [14] reported the formation of a molecular complex between caffeine and gentisic acid leading to a decrease in caffeine solubility. One would consequently expect a decrease in the bitter taste of caffeine if the above complex were used in a chewable caffeine tablet formulation.

IV. EXCIPIENTS

The subject of tablet excipients in general has been extensively covered in Chapters 3 and 4. Special consideration, however, needs to be given to those materials that form the basis for chewable tablet formulation. The acceptability in the marketplace of chewable tablets will be primarily determined by taste and, to a lesser degree, appearance. Therefore, appropriate selection and use of components that impact on these properties are of extreme importance. Of course, the formulator must not become so concerned with these properties as to lose sight of other pharmaceutical and biomedical considerations; the resultant product must be as pure, safe, efficacious, and stable as any other.

the mouth, imparts a mild cooling sensation due to its negative heat of solution. This combined with an exceptionally smooth consistency has made mannitol the excipient of choice for chewable tablet formulations. In powder form, it is suitable only for wet granulation in combination with an auxiliary binder. For direct-compression applications, a granular form ("tablet grade") is available (ICI Americas). Mannitol has a low moisture content, is nonhygroscopic, and the equilibrium moisture content remains at approximately 0.5% up to a relative humidity of approximately 85% [17]; these properties, combined with those related to sweetness and mouth-feel, represent significant advantages for the formulation of chewable tablets.

Sorbitol is a slightly sweeter and considerably more hygroscopic isomer of mannitol. For direct compression, it is available commercially as Sorb-Tab (ICI Americas) and Crystalline Tablet Type (Pfizer Chemical). Although similar in that both are aggregated microcrystals covered with dendrites, the structures of these materials are sufficiently different to provide somewhat different compressional characteristics. Relative humidities greater than 50% at 25°C should be avoided. Equilibrium moisture content rises 10-fold (from 2.7 to 28.4%) between 64 and 75% RH [17].

Artificial sweeteners are a class of excipients that are of significant importance to chewable tablet formulations. As noted above, none of the other sugars are as sweet as sucrose, which itself is often not sweet enough to mask the bitterness or sourness of many drugs. Presently, there is considerable regulatory disagreement worldwide concerning the use of these materials; some are approved for use in some countries but not others. Although this formulation problem is not related solely to artificial sweeteners, but in fact to virtually all classes of excipients (and drugs), it is probably a greater problem only with colorants. Three materials appear to be usable from other than a regulatory perspective: aspartame, cyclamate, and saccharin. All have potency (sweetness) levels many times that of sucrose, permitting the use of very low concentrations (less than 1%) to cover most bitter drugs. Other semisynthetic sweeteners, derived from glycyrrhiza, have enjoyed some degree of popularity over the years. These are much sweeter than sucrose but less sweet than saccharin. It is recommended that the formulator validate the current regulatory acceptance of the intended sweetener prior to its use for a particular product and market country.

V. FLAVORING

From the perspective of consumer acceptance, taste is almost certainly the most important parameter of the evaluation of chewable tablets. Taste is a combination of the perceptions of mouth-feel, sweetness, and flavor.

Mouth-feel is affected by the heat of solution of the soluble components (negative being preferable), smoothness of the combination during chewing, and hardness of the tablet. These factors are directly and almost entirely related to the active ingredient and major excipients.

Sweetness, at an appropriate level, is a necessary background to any flavor. The primary contributors to sweetness in a chewable tablet are the drug, natural sweeteners, and artificial sweetness enhancers that may be incorporated in the formulation.