

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136791-00004-0000

Fecha: 2009-09-29 15:51:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Ref.: Expediente No. 07-136.791

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y CON UNA CARGA DE DROGA ELEVADA DE (4-CLOROFENIL)[4-(4-PIRIDILMETIL)FTALAZIN-1-IL] NO MICRONIZADO, Y SUS SALES".

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

Nuestra Ref.: P2007/000211

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 600

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$452.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución No. 55819 del 26 de Diciembre de 2008.

Atentamente,

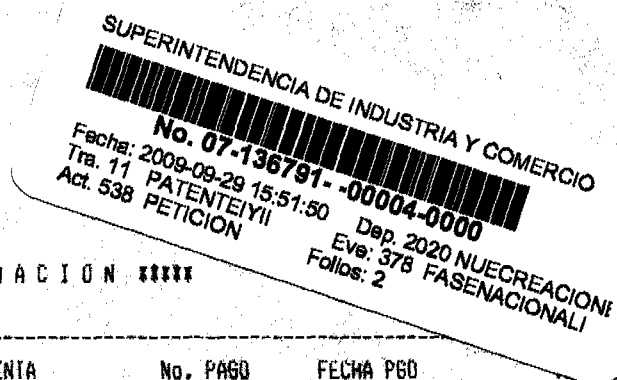
J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexo: Recibo por \$452.000 pesos

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 73,298
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800085	29/09/2009	4,392,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN
			TOTAL : 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-136791

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 602 DE

FECHA 31 DE MARZO DE 2009 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 02 DE JULIO DE 2009

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ **NO** X

Review article

Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes:
a reviewA. Faure^a, P. York^{b,*}, R.C. Rowe^b^aJanssen Research Foundation, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium^bDrug Delivery Group, The School of Pharmacy, University of Bradford, Bradford, UK

Received 5 February 2001; accepted in revised form 7 May 2001

Abstract

In this paper the techniques for process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes are reviewed. For wet granulation in high-shear mixers, specific methods based on the liquid saturation and the consistency of the wet mass are described. Both parameters can be used to quantify the deformability of the wet granules, and relate well with the particle size of the end granules. In practice, the power consumption of the high-shear mixer is used for the monitoring of the wet granulation process, whilst for scale-up, it is helpful to use the underlying relationship between power consumption and saturation level or wet mass consistency. In fluid bed granulation the granulation process is different and the moisture content in the bed is the key parameter to control. This can be monitored directly by near infrared probes or indirectly with temperature probes. As a large number of inter-related variables can be adjusted to modify the process, computerized techniques have become popular for fluid-bed process control – fuzzy logic, neural networks, and models based on experimental design techniques are several examples. In addition, engineering techniques based on particle size population balance modelling are under development for both fluid bed and high-shear granulation. © 2001 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Wet granulation; High-shear mixers; Fluid bed; Scale-up; Process control

1. Introduction

Wet granulation is a process still widely used in the pharmaceutical industry. It has not been replaced by direct compression technology, partly because of development cost considerations and habits, and partly because it remains in some cases an attractive technique. It provides better control of drug content uniformity at low drug concentrations, as well as control of product bulk density and ultimately compactibility (brittle fracture), even for high drug contents.

Processing takes place in one of two types of closed granulating systems: fluid bed granulators or high-shear mixers. The two techniques differ technically on the mode of solid agitation, and fundamentally on the mode of granule growth. In fluid bed granulation, the powder mix is maintained as a fluidized bed by a flow of air injected upwards through the bottom screen of the granulator. The binding solution is sprayed above the powder bed, in a direction

opposite to the air flow. Other spraying directions can be used on the same equipment for solids coating. The granules result from the adhesion of solid particles to the liquid droplets that hit the bed. Partial drying by the fluidizing air occurs continuously during granulation. The process continues until all the powder has been agglomerated, and it needs to be stabilized as far as moisture balance is concerned. The equilibrium may not be constant, however, as the moisture content of the granules could be increasing slightly throughout the process, and the trajectories of the particles may change with changes in the density of the agglomerated powder bed. Complete drying is quickly achieved in the hot air stream when binder spraying is stopped.

In high-shear granulation, an impeller maintains the powder in agitation in a closed vessel, and here also a binder solution is sprayed from the top. As the liquid droplets disperse in the powder, they form the first nuclei of future granules. The agitation forces prevent the development of large agglomerates, because they would be too fragile to sustain the shear. However, as mixing and spraying proceed, the existing agglomerates undergo densification, whereby the internalized binder is squeezed out to the surface of the wet agglomerates. This has two consequences. It

* Corresponding author. The School of Pharmacy, University of Bradford, West Yorkshire, BD7 1DP, UK. Tel.: +44-1274-234738; fax: +44-1274-234769.

E-mail address: p.york@bradford.ac.uk (P. York).

makes the agglomerates harder, and their surface more adhesive, and hence granule growth enters a new, more efficient phase. The process is stopped somewhere in this phase before an excess of liquid or excessive densification provokes a phase inversion, i.e. a slurry or uncontrollable growth ('balling' phenomenon). The drying step traditionally takes place after transferring the damp mass into another piece of equipment (fluid bed dryer), but the use of single-pot technology (drying in place) is now spreading. The granules formed are understandably denser than those obtained in fluid bed granulation.

By definition, process scale-up is the transfer of a controlled process from one scale to another. It implies that the process on the small scale is understood and controlled, and ideally that some basic rules can be followed to quickly obtain optimization and control of the process at the bigger scale. This paper will therefore review elements of process control as well as scale-up.

2. Which parameters need to be controlled?

Table 1 lists the main variables affecting the quality of the granules and eventually that of the tablets. For convenience, those variables have been classified in five groups. The first group is usually disregarded: the nature and characteristics of the ingredients entering the formulation are almost always fixed.

Category 2 regroups the process variables which are machine-dependent. In high-shear granulation, the fast dispersion of the binder is taken for granted. The spraying conditions are therefore not critical. The coalescence into granules is mainly affected by the mixing conditions and the proportion of liquid used. That the spraying conditions do not matter is not exactly true, but in practice the system usually 'recovers' even when the binder is added as a single event [1,2]. The principal difficulty with wet granulation in high-shear mixers is to decide 'when to stop': hence, the importance of control of the end-point.

In fluid bed granulation, the spreading of the binder liquid droplets in the powder bed is much more crucial, because it is this phenomenon that controls most of the agglomeration. Here droplet size, contact with the powder bed and humidity in the bed are key parameters. The situation is further complicated by the fact that the variables listed in category 2 for fluid bed granulation are very much inter-related. For example, bed temperature and humidity depend on the temperature and humidity of the inlet air, the temperature and amount of water sprayed, and the extent of evaporation observed, itself a function of droplet size, spray rate and air flow rate. The principal difficulty with wet granulation in fluid bed granulation is to obtain a stable regime by carefully balancing the different input variables.

The parameters from category 3 which are associated with the drying step of the wet granules have been given considerably less attention. Wet granules may be tray-dried,

fluid bed-dried, or dried in the high-shear mixer using gas stripping (dry air or nitrogen), microwave drying, infrared drying or a combination thereof. Drying in fluid bed granulators is relatively simple, and the drying end-point is detected by a sudden rise in bed and outlet air temperature, and an equalization of the outlet air dew point to that of the inlet air. In single-pot high-shear granulation, it is reasonable to expect that some crushing and attrition could take place during drying. In this case the drying conditions would have to be considered in scaling-up the whole granulation process. A discussion on this issue is provided in the review paper from Stahl [3]. In most publications concerning the scale-up of wet granulation processes, drying conditions were fixed: wet granules produced at different scales were dried in the same conditions, e.g. small scale tray drying or fluid bed drying.

The granule properties represent the fourth category of variables. Granules have been systematically characterized in the dried state, and the effects of variables from categories 1 and 2 on the granule characteristics have been listed. The effect of variables from category 3 has nearly always been considered negligible.

The particle size distribution (PSD) of the granules is the main characteristic which has been examined. Because the ultimate application is tableting, bulk density and porosity are also considered [4,5]. Residual moisture content has its importance, as well as granule strength [6–8]. The drug content uniformity in the granules is not often considered. It would be nevertheless important to know if the drug is well incorporated into the agglomerates [9], especially in the cases where the drug content is very low, and for hydrophobic drug substances.

Finally, the post-drying treatment of the granules (category 5 variables) may affect the characteristics of the tablets. The granules may be sieved, and mixed with other excipients (e.g. a lubricant). Tableting conditions will clearly also affect the quality of the tablets. Ultimately, the tablet characteristics will be a function of the formulation, the conditions of granulation and tableting [10].

In summary, the scale transfer of a pharmaceutical granulation process involves the following parameters: (i) some fixed parameters: parameters related to the starting materials, type and size of agglomerating equipment; (ii) the input variables: spraying conditions, amount of solvent, mixing conditions (energy input and efficiency), and processing time. Assuming the drying step can be scaled-up easily, the properties of the dry granules become the output variables; most commonly those are the d_{50} and geometric standard deviation of the granule size distribution. The scale-up of the tableting operation is altogether a separate activity.

3. Process control and scale-up in high-shear mixers

Several approaches are available for controlling the process at one scale, and for scaling-up to another scale.

180

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

✓ Abogado
J. IAN RAISBECK

ASUNTO

Radicación 07 136 791
Trámite 011
Evento 378
Actuación 519
Oficio 08958
Folios 5

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐
No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/005600
Fecha de Presentación Internacional 06/Junio/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 46 a 51 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios 52 a 64 como se radicó inicialmente

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata y con una carga de droga elevada de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] no micronizado y sus sales"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una formulación de liberación inmediata con carga elevada de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] no micronizado, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, así como procesos de preparación eficiente de estas formulaciones

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica sólida con carga elevada de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] no micronizado.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/502; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/28; A61P 35/0

3. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

El objeto de la reivindicación 63 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

Expediente 07 136 791 1er Art 45

181

181

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

El uso de la reivindicación 62 no es patentable de acuerdo con los Art citados.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1 – 37 y 58 – 61 no son claras porque se refieren a un valor de tiempo de disolución, que es un resultado a alcanzar, y la invención queda definida por el resultado a alcanzar, por lo que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

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: Junio 07 de 2005

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

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 98 35958	Phthalazines with angiogenesis inhibiting activity	20/Agosto/1998
D2	Faure, A. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 52 (2001) 269–277	Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review	2001

D1 divulga (página 1, renglones 3 – 10) derivados de talazina utilizados en tratamiento de enfermedades proliferativas.

D1 se encuentra disponible en el link http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19980820&CC=WO&NR=9835958A1&KC=A1

D2 divulga (Abstract, folio 178) una revisión sobre el proceso de granulación húmeda.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una formulación farmacéutica sólida que comprende al menos 50% en peso, respecto de la formulación total, de (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, donde al menos 70% del fármaco se disuelve Expediente 07 136 791 1er Art 45

a partir de dicha formulación farmacéutica sólida en 30 minutos, lo que se determina con el método con paletas USP 28, usando amortiguador de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ 0,05 M ajustado a pH 3,0 a 37°C como medio de disolución, y 50 rpm como velocidad de agitación.

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

Características esenciales	D1
formulación farmacéutica sólida de (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] no micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico	formulación farmacéutica sólida de (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ilo] micronizado, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico
comprende al menos 50% en peso del fármaco respecto a la formulación	comprende al menos 50% en peso del fármaco respecto a la formulación

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga composiciones de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] en capsula blanda que contiene 50% en peso del fármaco (pagina 95, ejemplos 85 – 86)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición de D1 consiste en que en la composición de la invención el fármaco no esta micronizado mientras que en D1 si esta micronizado

No hay evidencia que la no micronización del fármaco presente efectos o propiedades adicionales a lo divulgado por D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar la formulación conocida en D1 para conseguir formulaciones alternativas de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo]?”.

Sin embargo, es conocido que la disminución del tamaño de partícula no siempre resulta en una disolución más rápida (remington’s physical pharmacy, 1983, página 575) y por lo tanto no es necesaria.

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría la no micronización del farmaco en la composición de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 37, 58 – 61 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

Conclusión:

La reivindicación 1 – 37 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 38 consiste en un proceso para preparar granulos de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] que contienen al menos el 50% en peso de fármaco y comprende:

- 1. Preparar medio liquido que comprende aglutinante
- 2. Someter la mezcla de polvos de excipientes fármaco a un granulador
- 3. Someter el medio liquido de 1. A un proceso de granulación
- 4. Opcionalmente extruir y dar forma a los granulos

- 5. Opcionalmente secar los granulos
- 6. Opcionalmente adicionar desintegrantes y lubricantes a los granulos
- 7. Opcionalmente recoger los granulos

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 38, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
proceso para preparar granulos de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] que contienen al menos el 50% en peso de fármaco	Proceso para preparar capsulas de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] que contienen al menos el 50% en peso de fármaco
Preparar medio liquido que comprende aglutinante	-
Someter la mezcla de polvos de excipientes fármaco a un granulador	Pulveriza fármacos y excipientes y se mezclan
Someter el medio liquido de 1. A un proceso de granulación	-
Opcionalmente extruir y dar forma a los granulos	-
Opcionalmente secar los granulos	-
Opcionalmente adicionar desintegrantes y lubricantes a los granulos	-
Opcionalmente recoger los granulos	-

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga un proceso para la preparación de cápsulas de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo] en capsula blanda que contiene 50% en peso del fármaco.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 38, y el proceso de D1 consiste en que el proceso de la invención produce una forma de dosificación de gránulos mientras que en D1 está produce capsulas blandas.

El efecto logrado por el proceso de la invención es la obtención de gránulos de(4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo]

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el proceso conocido en D1 para conseguir gránulos de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)ftalazin-1-ilo]?".

Sin embargo, D1 divulga que las preparaciones solidas de administración oral son preparadas por métodos convencionales como la granulación (página 38, renglones 29 – 31) y D2 enseña que la granulación por via humeda es ampliamente utilizada en la industria farmacéutica (página 269 – 270, introducción, folios 178 – 179)

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría la granulación por vía húmeda de D2 en la solución del problema técnico objetivo para llegar así al objeto de la reivindicación 38 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 38 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

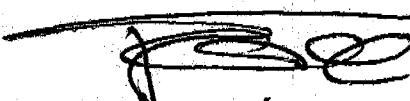
8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 98 35958	1 - 61	Nivel Inventivo
D2	Faure, A. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 52 (2001) 269-277	1 - 61	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.

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

10.3 JUN 2001

CONCEPTO TÉCNICO No. 1800	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202098
-------------------------------------	--