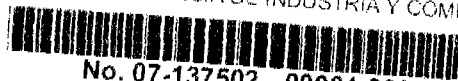


Señora Jefe
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137502- -00004-0000

Fecha: 2009-05-12 11:09:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Re.: Expediente No. 07 137.502
Fase Nacional Solicitud de Patente PCT
a nombre de
EURO-CELTIQUE S.A.
Código 011 - 378 - 538

En relación con la solicitud contenida en el Expediente de la referencia y, en particular, con la publicación del extracto de la misma en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 602 de 31 de Marzo de 2009, por medio del presente escrito muy respetuosamente me permito solicitarle se sirva proceder a efectuar el **EXAMEN DE PATENTABILIDAD** de la solicitud aquí contenida.

Para tal efecto, acompaño el comprobante de pago por concepto de la tasa respectiva, Recibo No. 34,565

De Usted Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-137502

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

CAPÍTULO 94

Sistemas de liberación sostenida de drogas

Charles S. L. Chiao

Joseph R. Robinson

El objetivo de todo sistema de suministro de drogas es hacer llegar una cantidad terapéutica de ella al sitio correspondiente del organismo, para alcanzar con rapidez la concentración buscada del agente y después mantenerla. Es decir, el sistema debe suministrar el medicamento a un ritmo impuesto por las necesidades del organismo a lo largo del tratamiento. En términos ideales este objetivo señala los dos aspectos más importantes de la administración de drogas: *ubicación espacial* y *suministro temporal*. La primera se relaciona con la orientación de una droga hacia un órgano o tejido específicos, mientras que el suministro temporal hace referencia al control de la velocidad con que se la hace llegar al tejido blanco. Un sistema de suministro de liberación sostenida bien diseñado puede contribuir mucho a resolver estos dos problemas. Por esta razón la ciencia y la tecnología responsables del desarrollo de productos farmacéuticos de liberación sostenida siguen siendo un área de mucha atención en los laboratorios industriales y académicos. En la actualidad hay en el comercio numerosos productos de administración oral y parenteral que dicen ser de liberación sostenida o controlada. El grueso de la investigación se ha orientado a las formas farmacéuticas orales, que satisfacen el aspecto temporal del suministro de la droga, pero muchos de los enfoques en investigación puede permitir también la ubicación espacial. Este capítulo definirá y explicará el carácter de la farmacoterapia de liberación sostenida, esbozará en forma sucinta las propiedades fisicoquímicas y biológicas relevantes de una droga que inciden en la liberación sostenida y revisará los tipos más comunes de formas farmacéuticas parenterales y orales de ese tipo. Además, se presentará una breve exposición sobre algunos métodos empleados en la actualidad para desarrollar sistemas de suministro orientados a un blanco.

Farmacoterapia convencional

Para apreciar la utilidad de la farmacoterapia de liberación sostenida conviene revisar algunos as-

pectos fundamentales del suministro convencional de drogas.¹ Consideremos la administración de una sola dosis de una droga hipotética cuya distribución y destino siguen un modelo farmacocinético unicompartimental. Según la vía de administración, una forma farmacéutica convencional de la droga; por ejemplo, solución, suspensión, cápsula, comprimido, etc., probablemente determine un nivel sanguíneo de la droga en función del tiempo, similar al ilustrado en la fig. 94-1. El término "nivel sanguíneo de la droga" hace referencia a su concentración en sangre o plasma, pero en el eje de ordenadas también se podría graficar la concentración en cualquier tejido. En la figura se observa que la administración por inyección intravenosa o por vía extravascular, por ejemplo, oral, intramuscular o rectal, no mantiene niveles sanguíneos del agente en el rango terapéutico durante períodos prolongados. La breve duración de la acción se debe a la incapacidad de las formas farmacéuticas convencionales de controlar el suministro temporal. Si se intenta mantener los niveles sanguíneos en el rango terapéutico por períodos más prolongados aumentando, por ejemplo, la dosis inicial de una inyección intravenosa, como muestra la línea de puntos de la figura, se pueden alcanzar niveles tóxicos de entrada. Obviamente, este enfoque es indeseable e inadecuado. Uno alternativo es administrar la droga en forma repetida con un intervalo de dosificación constante, como en el tratamiento en varias dosis. La figura 94-2 representa esta alternativa para la vía oral. En este caso, el nivel sanguíneo de la droga y el tiempo requerido para alcanzarlo dependen de la dosis y del intervalo de dosificación. El tratamiento con dosis múltiples presenta varios problemas inherentes:

1. Si el intervalo de dosificación no es apropiado para la vida media biológica de la droga, puede haber grandes "picos" y "valles" de su nivel sanguíneo. Por ejemplo, las drogas de vida media corta requieren mayor frecuencia de administración para mantener niveles terapéuticos constantes.

síntomas tóxicos, hasta varios miles. Las drogas muy "potentes", cuyo rango de concentración terapéutica es estrecho, tienen un valor de IT bajo. Por lo general, cuanto mayor es el valor del IT, más segura es la sustancia. Las drogas con valores muy pequeños de IT suelen ser malos candidatos a la formulación en productos de liberación sostenida, sobre todo por las limitaciones técnicas para controlar con precisión la velocidad de liberación. Se considera que una droga es relativamente segura si su valor de IT supera 10. El aprobarbital, la digitoxina, el fenobarbital y la digoxina son ejemplos de sustancias con $IT < 10$.

Magnitud de la dosis. Como el sistema de liberación sostenida está diseñado para evitar las dosis repetitivas, es natural que contenga mayor cantidad de droga que la forma convencional respectiva. La dosis administrada típica de una droga convencional dará alguna indicación de la cantidad total requerida en el preparado de liberación sostenida. En los casos en que se requieren grandes dosis convencionales, el volumen de la dosis sostenida puede ser tan grande que no resulta práctico o es inaceptable, según la vía de administración. Lo mismo es válido para cuando se precisa una gran velocidad de liberación a partir del sistema de liberación sostenida, como ocurre con las drogas de vida media corta. Para la vía oral, el volumen del producto está limitado por la aceptación del paciente, mientras que en las vías intramuscular, intravenosa o subcutánea, la limitación depende de la tolerancia en el sitio de inyección. También se debe mencionar que para las drogas con un bajo índice terapéutico, la incorporación de cantidades superiores a DT_{50} puede ser potencialmente peligrosa si el sistema falla.

Formas farmacéuticas orales

Para los sistemas de liberación sostenida, la vía de administración oral es la que recibió la mayor atención. Esto se debe en parte a que hay más flexibilidad para diseñar la forma farmacéutica por vía oral que por vía parenteral. La aceptación de la primera por parte del paciente es bastante alta. Se trata de una vía

de administración relativamente segura respecto de la mayor parte de las vías parenterales, y las limitaciones que imponen la esterilidad y la posible lesión en el sitio de administración son mínimas. En esta sección, se analizan los métodos más comunes utilizados para lograr liberación sostenida de drogas administradas por vía oral.

Sistemas de difusión

En estos sistemas, la velocidad de liberación depende de la difusión de la droga a través de un polímero insoluble en agua. Hay dos tipos de dispositivos de difusión: *dispositivos de reservorio*, en los que un centro de droga está rodeado de una membrana polimérica, y *dispositivos de matriz*, en los que la droga disuelta o dispersa se distribuye con uniformidad por una matriz polimérica inerte. Corresponde mencionar que en la práctica actual, muchos dispositivos de difusión también se basan en cierto grado de disolución para determinar la velocidad de liberación. Los sistemas que emplean disolución se tratarán luego en esta sección.

Dispositivos de reservorio. La liberación a partir de un dispositivo de reservorio está regida por la primera ley de difusión de Fick:

$$J = -D \frac{dC_m}{dx} \quad (18)$$

donde J es el flujo de droga a través de una membrana en la dirección de la concentración descendente (cantidad/área-tiempo), D es el coeficiente de difusión de la droga en la membrana (área/tiempo) y dC_m/dx es el cambio de concentración de la droga en la membrana a lo largo de una distancia x . Si se asume que la sustancia a cada lado de la membrana está en equilibrio con la respectiva capa superficial de ésta, como muestra la figura 94-6,⁹ entonces la concentración que se encuentra inmediatamente dentro de la superficie de la membrana se puede relacionar con aquella ubicada en la región adyacente mediante las expresiones

$$K = C_{m(0)}/C_{(0)} \text{ en } x = 0 \quad (19)$$

$$K = C_{m(l)}/C_{(l)} \text{ en } x = l \quad (20)$$

donde K es el coeficiente de partición. Asumiendo que D y K son constantes, la ecuación 18 puede ser integrada para tener:

$$J = DK\Delta C/l \quad (21)$$

donde ΔC es la diferencia de concentración a través de la membrana.

Si la actividad de la droga dentro del reservorio se mantiene constante y el valor de K es menor que 1, se puede lograr una liberación de orden cero. Esto sucede cuando la droga existe como un sólido; es decir, su actividad es la unidad. La ecuación que describe la li-

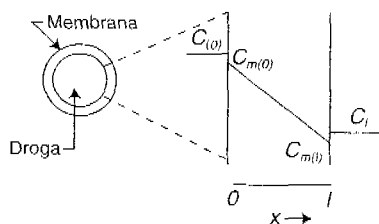


Fig. 94-6. Representación esquemática de un dispositivo de difusión a partir de un reservorio. $C_{m(0)}$ y $C_{m(l)}$ representan concentraciones de la droga en las superficies internas de la membrana, y $C_{(0)}$ y $C_{(l)}$ representan concentraciones en las regiones adyacentes. (Reproducido con autorización.⁹)

responde a una placa plana. Para la geometría de la placa, la ecuación que describe la liberación es:

$$dM_t/dt = ADKAC/l \quad (22)$$

donde M_t es la masa de droga liberada después del tiempo t , dM/dt es la velocidad de liberación en estado estable en el momento t , A es la superficie del dispositivo, y D , K y l corresponden a las definiciones previas. Se pueden escribir ecuaciones similares para dispositivos geométricos cilíndricos o esféricos. Con el fin de obtener una velocidad de liberación constante, se deben mantener constantes el área, la longitud del trayecto de difusión, la concentración y el coeficiente de difusión; es decir, todos los términos de la derecha de la ecuación 22. A menudo, esto no sucede en la práctica real, porque uno o más de los términos anteriores se modificarán en el producto; por ende, se suele observar una liberación de orden no cero.

Los métodos comunes para desarrollar dispositivos tipo reservorio son la microencapsulación de partículas y la cobertura a presión de los comprimidos que contienen centros de droga. En la mayoría de los casos, las partículas revestidas por microencapsulación forman un sistema en el que la droga está contenida en la película de revestimiento, así como en el centro. Por lo general, la liberación implica una combinación de disolución y difusión, en la que la primera es la que controla la velocidad de liberación. Si se elige de manera correcta el material de encapsulación, la difusión será el proceso controlador. Se analizará mejor la microencapsulación en relación con los sistemas que emplean disolución. Algunos materiales utilizados como revestimiento de barrera de membrana, solos o en combinación, son gelatina endurecida, metil y etilcelulosa, polihidroximetacrilato, hidroxipropilcelulosa, polivinilacetato y diversas ceras. El cuadro 94-2 presenta ejemplos de algunos productos comercializados que usan un reservorio de droga encapsulado. Es probable que la liberación a partir de estos productos se base sobre todo en la difusión, pero también puede haber disolución.

Dispositivos de matriz. Higuchi describió la velocidad de liberación de una droga dispersa como un sólido en una matriz inerte.^{13,14} La figura 94-7 representa el modelo físico de una placa planar. En este modelo se asume que la droga sólida se disuelve desde la capa superficial del dispositivo, en primer término; cuando la sustancia de esta capa se agota, comienza la depleción por disolución de la capa siguiente y la difusión a través de la matriz hacia la solución externa. De esta manera, la interfase entre la región que contiene la droga disuelta y la que la contiene dispersa se desplaza hacia el interior como un frente. Las presunciones que se efectúan para derivar el modelo matemático son las siguientes:

Plateau CAPS

capsulas		
Nico-400	Ácido nicotínico	Jones
Nitro-Bid	Nitroglicerina	Marion
Cerespan capsulas	Clorhidrato de papaverina	Rhone-Poulenc
Histaspan capsulas	Maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilefrina, nitrato de metilescopolamina	Rorer
Nitrospan capsulas	Nitroglicerina	Rhone-Poulenc
Measurin comprimidos	Ácido acetilsalicílico	Rorer
Bronkodyl S-R capsulas	Teofilina	Sanofi-Winthrop

1. Durante la liberación se mantiene un estado pseudoestable.
2. La cantidad total de droga presente por unidad de volumen en la matriz, C_0 , es sustancialmente mayor que la solubilidad de saturación de la droga por unidad de volumen en la matriz, C_s ; es decir, hay exceso de soluto.
3. El medio de liberación es una cubeta perfecta en todo momento.
4. Las partículas de droga tienen un diámetro mucho más pequeño que la distancia promedio de difusión.
5. El coeficiente de difusión se mantiene constante.
6. No hay interacción entre la droga y la matriz.

De acuerdo con la figura 94-7, el cambio en la cantidad de droga liberada por unidad de superficie, dM , ante el cambio de espesor de la zona agotada, dh , es:

$$dM = C_0 dh - (C_s/2) dh \quad (23)$$

donde C_0 y C_s corresponden a las definiciones previas. Sin embargo, según la primera ley de Fick:

$$dM = (D_m C_s / h) dt \quad (24)$$

donde D_m es el coeficiente de difusión en la matriz. Si se igualan las ecuaciones 23 y 24, se las resuelve para h y se sustituye ese valor de h de nuevo en la forma integrada de la ecuación 24, se obtiene una ecuación para M :

$$M = [C_s D_m (2C_0 - C_s) t]^{1/2} \quad (25)$$

De modo similar, una droga liberada a partir de una matriz porosa y granular se describe por

$$M = [D_m C_s (\epsilon/T) (2C_0 - \epsilon C_s) t]^{1/2} \quad (26)$$

donde ϵ es la porosidad de la matriz, T , la tortuosidad, C_s es la solubilidad de la droga en el medio de

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado:
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

ASUNTO: Radicación No. 07 137 502
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 430
 Oficio
 Folios

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II
No. Solicitud Internacional	PCT/US2006/005574		
Fecha de Presentación Internacional	09/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 4 a 30 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 37 a 38 como se radicó inicialmente.

Prioridad: US 60/688,905 (Junio 09, 2005)

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "Composiciones farmacéuticas de un esteroide neuroactivo y métodos para le uso del mismo"

El problema planteado en esta solicitud es composiciones farmacéuticas de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-()1'-imidazolil-5 α -pregnan-20-ona o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que proporciona niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos del activo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-()1'-imidazolil-5 α -pregnan-20-ona o solvato en un rango de 5 ng/ml a 500 ng/ml.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/58

3. Análisis de la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Claridad:

Se anota que la reivindicación 1 reclama la composición definiéndola por el nivel plasmático que alcanza, lo cual es un resultado a alcanzar por la composición y no define de manera precisa la composición sobre la cual se está buscando la protección.

Se sugiere definir la composición por medio de los elementos técnicos que la constituyen y las proporciones de cada uno de estos.

Concisión:

En la reivindicación 1 se observa la expresión: "en una rango desde alrededor de 5 ng/ml hasta alrededor de 500 ng/ml", dado que esta expresión no es concisa, se sugiere eliminar el término alrededor. La misma observación se hace para las reivindicaciones 2, 3, 4 y 6.

La reivindicación 8 reclama una composición caracterizada por la enfermedad que puede tratar un medicamento que la contiene. Se considera que esta reivindicación no adiciona ningún elemento característico que ayude a la concisión de esta reivindicación.

Reivindicaciones 9 a 10 no adicionan materia a lo reclamado. Se sugiere que sean eliminadas.

4. 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 09, 2005; y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO0066614	<i>3 α-hydroxy-3 β-methoxymethyl-21-heterocycle substituted steroids with anesthetic activity</i>	09/11/2000
D2	Farmacia de Remington 19 edición	<i>Capítulo 94. Sistemas de liberación sostenida de drogas, p.2535-2549</i>	1998

D1 divulga compuestos esteroides sustituidos por 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-heterociclo para su uso como sedantes, hipnóticos y anestésicos (p.1, ln.6-8), presenta la formula general I (p.3). Revela el compuesto 3 α -hidroxi-21-(1'imidazolil)-3 β -metoximetil-5 α -pregnan-20-ona (p.4, ln.15). Enseña que pueden ser empleados en composiciones que pueden variar entre 0.01 a 50 mg (p.8, ln. 3-8)

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=0066614A1&KC=A1&FT=D&date=20001109&DB=&locale=en> EP

D2 define y explica el carácter de la farmacoterapia de liberación sostenida, y además las características de las formas farmacéuticas orales que logran realizar una liberación sostenida de fármaco, dentro de los cuales menciona los dispositivos de matriz como por ejemplo los sistemas de disolución encapsulados, los cuales pueden prepararse cubriendo partículas o gránulos de droga con polímeros de diverso espesor que se

El efecto que logra el hacer de la composición un comprimido matricial hidrofílico, multiparticulados extruidos por fusión encapsulados, un comprimido matricial hidrofóbico, granulación extruida por fusión o perlas controladas es que proporciona niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar las composiciones reveladas en D1 para conseguir una nivel plasmático terapéutico sostenido del 3 α -hidroxi-21-(1'imidazolil)-3 β -metoximetil-5 α -pregnan-20-ona".

Sin embargo, la utilización de tecnologías apropiadas para obtener un nivel plasmático del activo de manera sostenida como por ejemplo las formulaciones de liberación controlada, ya era revelada por D2.

En consecuencia, el experto en la materia, modificaría la composición revelada por D1 que contiene entre otras la 3 α -hidroxi-21-(1'imidazolil)-3 β -metoximetil-5 α -pregnan-20-ona en una formulación de liberación controlada como las presentadas por D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 7 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

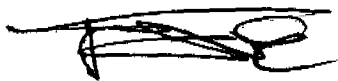
6. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0066614	1-6 7, 10	Novedad Nivel Inventivo
D2	Farmacia de Remington 19 edición	7, 10	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 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.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 1581	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------