

467  
165

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA  
MIEMBROS DE LA FIRMA  
**BAKER & MCKENZIE**

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4  
TELÉFONO: (57-1) 332-2600  
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA  
WWW.BAKERINFO.COM  
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

Señores

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

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

8

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00097632 00000002      Folios: 6  
Fecha (AM): 2001-03-29 17:32:20  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00.097.652.

Solicitud de Patente de Invención titulada:

“FORMA DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS  
ACCIONADA POR UN HIDRGEL”.

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

**RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 023**  
**DE FECHA 29 DE MARZO DE 2001, OFICIO No. 0793**

CARLOS R. OLARTE, 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 en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del término legal:

#67  
#68  
166 21

- 2 -

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, adjunto el documento de cesión del derecho de patente otorgado por los inventores a Pfizer Products Inc., debidamente legalizado y traducido.

2. En atención a la última observación del Examinador, me permito presentar un Petitorio Modificado, en el cual indico claramente el domicilio de los inventores.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexos: Documento de Cesión.  
Petitorio.

467  
167  
✓

TRADUCCION OFICIAL No. 047/01 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 5 de febrero de 2001 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Traspaso de Invento a PFIZER PRODUCTS INC. Certificación notarial suscrita por Kenneth Greenwood, Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y legalizaciones subsiguientes.

-----

TRASPASO

Por contraprestación vallosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida conforme a las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **Eastern P Int Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo nuestro derecho, título e Interés en y sobre nuestro Invento de una nueva y útil Mejora en **FORMA DE DOSIS PARA DROGA IMPULSADA P R HIDROGEL**, en cuanto hace a la República de Colombia, tal como se Indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC.** de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

(Fdo.) Leah Elizabeth Appel  
Lugar, fecha y firma - Leah Elizabeth APPEL

13 Noviembre 2000  
Bend, Oregon, EUA

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

464  
470  
168

(Fdo.) Ronald Arthur Beyerinck  
Lugar, fecha y firma - Ronald Arthur BEYERINCK

1 Noviembre 2000  
Bend, Oregon, EUA

(Fdo.) Mark Brian Chidlaw  
Lugar, fecha y firma - Mark Brian CHIDLAW

31 Octubre 2000  
Bend, Oregon, EUA

(Fdo.) William John Curatolo  
Lugar, fecha y firma - William John CURATOLO

25 Octubre 2000  
Groton, Connecticut, EUA

(Fdo.) Dwayne Thomas Friesen  
Lugar, fecha y firma - Dwayne Thomas FRIESEN

21 Noviembre 2000  
Bend, Oregon, EUA

(Fdo.) Kelly Lincoln Smith  
Lugar, fecha y firma - Kelly Lincoln SMITH

1 Noviembre 2000  
Bend, Oregon, EUA

(Fdo.) Avinash Govind Thombre  
Lugar, fecha y firma - Avinash Govind THOMBRE

25 Octubre 2000  
Groton, Connecticut, EUA

[Sello]

Certificado, verificado y autenticado  
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 13 días del mes de enero de 2001

KENNETH GREENWOOD  
NOTARIO PUBLICO  
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherida, oblea dorada  
con el sello notarial)

MARIA TERESA LARA E.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01018  
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

**REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**

No. **D654943**

Fecha **16 de enero de 2001**

Este documento lleva la firma/sello de **K. Greenwo d**

actuando en calidad de **Notario Público**

470  
471  
169

Firmado por: **J.M.A. Mason**

(Fdo.) J. M. A. Mason

Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad  
para Asuntos Exteriores y de la Commonwealth

4

-----

EN ESPAÑOL: Autenticación del Consulado General de Colombia en Londres,  
bajo el No. 0086-01 de fecha 17 de enero de 2001. Legalización de la firma del  
Cónsul General por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el  
No. 407112 de fecha 2 de febrero de 2001.

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual  
se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.  
c.c. 41.568.055 de Bogotá  
Traductora Oficial según  
Resolución No. 01016 del  
2 de octubre de 1998, del  
Ministerio de Justicia

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION NO. 01016  
DE MINJUSTICIA

217013

**Maquinaria**  
CORTA FIEN-A APARECE EN EL  
DOCT. CHIO DE SEMPERA  
LAS FUNDICIONES INDUSTRIALES

~~SECRET~~ FEB - 1 1947

SEDE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA DC

## ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in HYDROGEL-DRIVEN DRUG DOSAGE FORM so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Leah Elizabeth Appel 18 November 2000 Bend, Oregon, USA  
Place, date and signature - Leah Elizabeth APPEL

Ronald Arthur Beyerinck 1 November 2000 Bend, Oregon, USA  
Place, date and signature - Ronald Arthur BEYERINCK

Mark Brian Chidlaw 31 October 2000 Bend, Oregon, USA  
Place, date and signature - Mark Brian CHIDLAW

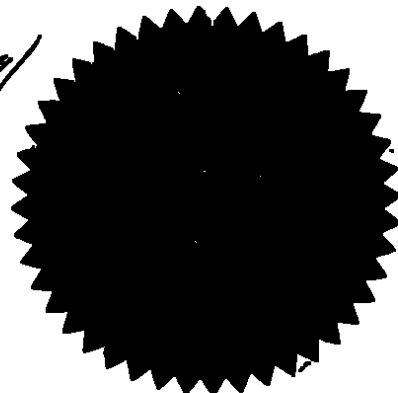
William John Curatolo 25 October 2000  
Place, date and signature - William John CURATOLO Groton, Connecticut, USA

Dwayne Thomas Friesen 21 November 2000 Bend, Oregon, USA  
Place, date and signature - Dwayne Thomas FRIESEN

Kelly Lincoln Smith 1 November 2000 Bend, Oregon, USA  
Place, date and signature - Kelly Lincoln SMITH

Avinash Govind Thombre 25 October 2000  
Place, date and signature - Avinash Govind THOMBRE Groton, Connecticut, USA

Certified Verified And Authenticated  
In The Town Of Egham In Surrey  
This 15<sup>th</sup> Day Of Jan 2001  
KENNETH GREENWOOD  
NOTARY PUBLIC  
HORNE ENGALL AND FREEMAN





1993

*Maria Teresa Lara R.*  
MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE MINJUSTICIA 047/01

*Jairo Benito*  
JAY A. FLORES  
DOCUMENTO SE  
LAS FIRMAS

Cto P717C R INC

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND****No. D654943****Date 16 January, 2001****This document bears  
the signature/ seal of K Greenwood****Acting in the capacity of Notary Public****Signed by: J. M. A. Mason**  
***For Her Majesty's Principal Secretary of State  
For Foreign and Commonwealth Affairs***



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA  
LONDRES

AUTENTICACION N° 0086-01

EL CONSUL DE COLOMBIA DE FE DE  
QUE J. A. NASON

ESBOJA EN LA FECHA LAS FUNCIONES  
DE UNICIONARIO MINISTERIO

Y QUE SU FIRMA Y SELLOS SON LOS  
QUE ACOSTUMBRA EN SUS ACTOS  
OFICIALES

LONDRES

DERECHOS:

EX JAN 2001

PAGADO IMPUESTO

DE TIMBRE

NO SE ASUME EL TEXTO  
RESPONSABILIDAD DEL  
2001 FEB 12 12

JUAN VILARRE  
Consul General



MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

# PETITORIO

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <p>① SOLICITUD DE:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad</p>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |
| <p>② SOLICITANTE (74)</p>                                                                                                                                                                                             | <p>Nombre: <u>PRIZER PRODUCTS INC.</u></p> <p>Dirección: <u>8000 North Road, Grafton,</u></p> <p>Conexión: <u>USA</u></p> <p>Teléfono: <u>978-0000</u> Fax: <u>285-6908</u></p> <p>E-Mail: _____</p> <p>Domicilio: <u>Estado de Connecticut, Estados Unidos de</u></p>                                                                                                | <p>IDENTIFICACION</p> <p>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></p> <p>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número: _____</p>                                        |                                                          |
| <p>③ REPRESENTANTE O APODERADO (74)</p>                                                                                                                                                                               | <p>Nombre: <u>CARLOS R. OLARTE</u></p> <p>Dirección: <u>CALLE 35 No. 7-25 Piso 4</u></p> <p>Teléfono: <u>570-0010</u> Fax: <u>285-6908</u></p> <p>E-Mail: <u>patents.bogota@baharnet.com</u></p>                                                                                                                                                                      | <p>IDENTIFICACION</p> <p>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></p> <p>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número <u>79.782.747</u> TP <u>74.295</u></p> |                                                          |
| <p>④ INVENTOR (85) (72)</p>                                                                                                                                                                                           | <p>Nombre: <u>DIANE M. ROBERT APPEL, (3)RONALD</u></p> <p><u>APPEL, BERNARD, (3)WART, CHRISTINE CHIDLA W</u></p> <p>Dirección: <u>1500 NW Harbor Avenue, Bend, Oregon 97701 (3)</u></p> <p><u>1500 NW Harbor Avenue, Bend, Oregon 97701 Continúa...</u></p> <p>Teléfono: _____ Fax: _____</p> <p>E-Mail: _____</p> <p>Domicilio: <u>Estados Unidos de América</u></p> | <p>IDENTIFICACION</p> <p>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></p> <p>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número: _____</p>                                        |                                                          |
| <p>⑤ Título (54)</p> <p><u>FORMA DE DOSIFICACION DE FARMACOS ACCIONADA POR UN</u></p> <p><u>HIDROGEL</u></p>                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |
| <p>⑥ Clasificación Internacional (59)</p>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |
| <p>⑦ Prioridad</p> <p>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>                                                                                                                          | <p>(33) País de Origen</p> <p><u>US</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>(32) Fecha</p> <p><u>Diciembre 23, 1999</u></p>                                                                                                                                                                     | <p>(31) Número de Solicitud</p> <p><u>60/171,968</u></p> |
| <p>⑧ Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:</p> <p>6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 18 meses <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |
| <p>⑨ Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____</p>                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

~~473~~  
~~474~~  
173

**Continuación de inventores Expediente No. 00097652**

46

- (4) **WILLIAM JOHN CURATOLO, dirección Eastern Poin Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.**
- (5) **DWAYNE THOMAS FRIESEN, dirección 60779 Currant Way, Bend, Oregon 97702, Estados Unidos de América.**
- (6) **KELLY LINCOLN SMITH, dirección 63570 Johnson Road, Bend, Oregon, 97701, Estados Unidos de América.**
- (7) **AVINASH GOVIND THOMBRE, dirección Eastern Poin Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.**
- (8) **ZHENGWEI PENG, dirección 13716 Tradition Street, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América.**
- (9) **MICHAEL DAVID VARNEY, dirección 738 Barbara Avenue Solana Beach, California 92075, Estados Unidos de América**
- (10) **LEI JIA, dirección 11895 Bridgewood Way San Diego, California 92128, Estados Unidos de América.**

**2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION**

Folio 478

Radicación no 00-97852

Concepto Técnico no 1400

Clasificación Internacional de Patentes A61K 9/22/9/36

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI [☒] NO [☐] Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI [☒] NO [☐] Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI [☒] NO [☐] Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI [☒] NO [☐] NO ES APLICABLE [☐] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d).
- SI [☒] NO [☐] Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI [☐] NO [☒] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI [☒] NO [☐] La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI [☒] NO [☐] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [☒] NO [☐] ver hoja(s) anexa(s)

1. Anexa documento que acredita el traspaso por parte de los inventores al solicitante de la patente, a partir del folio No. 470.

EXAMINADOR TÉCNICO  
202047

Bogotá D. C., 31-10-2002

Folio 477

2020  
Bogotá DC

Doctor  
CARLOS R. OLARTE  
Apoderado

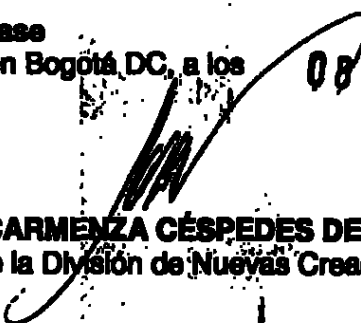
|                    |                       |                 |
|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b> | <b>00-97652</b> |
|                    | <b>Trámite</b>        | <b>002</b>      |
|                    | <b>Evento</b>         | <b>001</b>      |
|                    | <b>Actuación</b>      | <b>416</b>      |
|                    | <b>Oficio No.</b>     | <b>1896</b>     |
|                    | <b>Folios</b>         | <b>001</b>      |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los

08 NOV. 2002

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Nº 525

202047

478

176

|                                                           |  |
|-----------------------------------------------------------|--|
| +-----+                                                   |  |
| ACCION: Consultar Siguiente Anterior Primero Ultimo Salir |  |
| Ver el Siguiente Registro                                 |  |
| +-----+                                                   |  |
| SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO                                 |  |
| Fecha: 25/04/2006                                         |  |
| +-----+                                                   |  |
| CONSULTA RADICACION TRAMITES DIAS ANTERIORES              |  |
| +-----+                                                   |  |
| No. radicacion 0 97652 0 Sec_eve 0 Sec_act 3              |  |
| +-----+                                                   |  |
| Tramite 2 PATENTES DE INVENCION                           |  |
| Evento 1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO             |  |
| Actuacion 538 PETICION DE EXAMEN                          |  |
| Dep. Origen                                               |  |
| Dep. Destino 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES           |  |
| Solicit/Destinat OLARTE CARLOS R                          |  |
| Tipo Documento 1 CARTA Fecha 22/04/2003                   |  |
| Folios 3                                                  |  |
| Fecha radicacion 2003-04-22 18:03:51 Tipo Radicacion EN   |  |
| Observaciones                                             |  |
| +-----+                                                   |  |
| Encontrados (4/4) registro(s)                             |  |
| +-----+                                                   |  |

~~279~~ 177

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-97652**

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**  
**FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 525, DE**  
**FECHA 28 DE FEBRERO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA**  
**LEY EXPIRA EL 29 DE MAYO DE 2003.**

**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** ☒ ☐

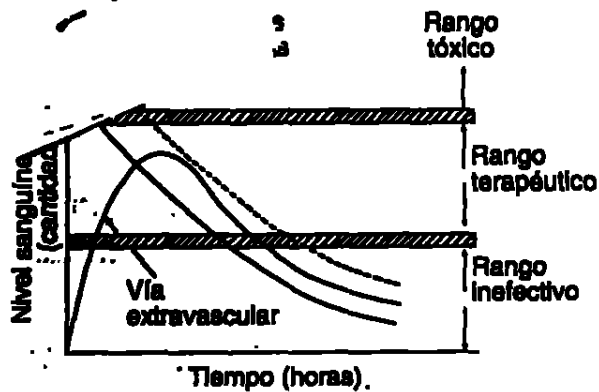


Fig. 94-1. Perfiles típicos del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo, para inyecciones intravenosas y para una vía de administración extravascular.

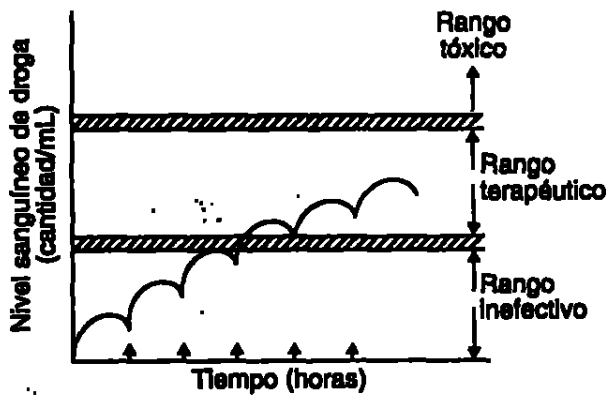


Fig. 94-2. Típico perfil del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo después del tratamiento por vía oral con dosis múltiples.

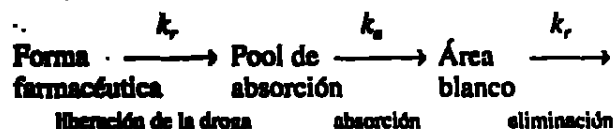
2. El nivel sanguíneo puede no estar dentro del rango terapéutico con suficiente prontitud, una consideración importante en algunas enfermedades.

3. El incumplimiento del paciente de los esquemas de múltiples dosis puede determinar el fracaso de este enfoque.

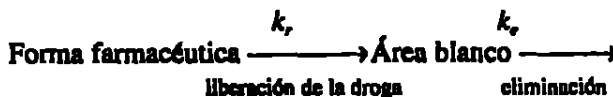
En muchos casos es posible superar los problemas asociados con la farmacoterapia convencional. En este caso, las drogas administradas en formas farmacéuticas convencionales, mediante múltiples dosis, pueden determinar el nivel sanguíneo deseado por períodos prolongados. Sin embargo, esos problemas suelen ser lo bastante significativos como para que la farmacoterapia convencional sea menos conveniente que la de liberación sostenida. Este hecho, unido a la incapacidad intrínseca de lograr ubicación espacial de las formas farmacéuticas convencionales, es un motivo que obliga a investigar sistemas de suministro de drogas de liberación sostenida. La farmacoterapia de liberación sostenida tiene numerosas ventajas potenciales que serán analizadas en la siguiente sección.

### Farmacoterapia de liberación sostenida

Como ya se mencionó, las formas farmacéuticas convencionales son soluciones, suspensiones, cápsulas, comprimidos, emulsiones, aerosoles, espumas, ungüentos y supositorios. A los fines de esta exposición, se puede considerar que todas liberan de inmediato sus componentes activos hacia el pool de absorción. Esto se ilustra con el simple esquema cinético siguiente:



El pool de absorción representa una solución de la droga en el sitio de absorción, y los términos  $k_r$ ,  $k_a$  y  $k_e$  son constantes de velocidad de primer orden de liberación, absorción y eliminación global, respectivamente. La liberación inmediata de una forma farmacéutica convencional implica que  $k_r \gg k_a$  o, alternativamente, que la absorción de la droga a través de una membrana biológica como el epitelio intestinal, es el paso limitante de la velocidad de suministro de la droga a su área blanco. En las formas farmacéuticas de liberación no inmediata,  $k_r \ll k_a$ ; es decir, la liberación de la droga de la forma farmacéutica es el paso limitante de la velocidad. Esto hace que el esquema cinético anterior se reduzca a



En esencia, la fase absorptiva del esquema cinético se torna insignificante respecto de la fase de liberación. Así, el esfuerzo por desarrollar un sistema de liberación no inmediata debe estar dirigido fundamentalmente a modificar la velocidad de liberación cambiando el valor de  $k_r$ . En este capítulo se considerarán más adelante las numerosas maneras como se ha intentado esto.

Los sistemas de liberación no inmediata se pueden dividir en cuatro categorías:

1. Liberación retardada.
2. Liberación sostenida.
  - a. Liberación controlada.
  - b. Liberación prolongada.
3. Liberación específica de sitio.
4. Liberación en el receptor.

Los sistemas de liberación retardada son los que utilizan dosificaciones repetitivas, intermitentes, de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma farmacéutica. Los ejemplos

REXINGTON

para mantener un nivel sanguíneo constante de droga. Es importante reconocer que si bien en algunos casos puede ser conveniente una liberación de orden cero, la de orden no cero puede ser clínicamente equivalente a la liberación constante en muchos casos. Aparte del grado de variación intraindividual e interindividual, se observa que, para muchas drogas, cambios modestos de sus niveles tisulares no determinan una mejoría del rendimiento clínico. Así, desde el punto de vista clínico un nivel no constante puede ser indistinguible de uno constante.

Para lograr rápidamente un nivel terapéutico y mantenerlo durante un determinado período, la administración consta de dos partes: una dosis de ataque inicial,  $D_i$ , que libera de inmediato la droga, y una dosis de mantenimiento o sostenida,  $D_m$ . Así, la dosis total,  $W$ , requerida para el sistema es:

$$W = D_i + D_m \quad (2)$$

Para un sistema en el que la dosis de mantenimiento libera droga mediante un proceso de orden cero durante un período especificado, la dosis total<sup>2</sup> es:

$$W = D_i + k^0 T_d \quad (3)$$

donde  $k^0$  es la constante de velocidad de orden cero para la liberación de la droga y  $T_d$  es el período total deseado para la liberación sostenida de una dosis. Si la dosis de mantenimiento inicia la liberación de la droga en el momento de la dosificación ( $t = 0$ ), se sumará a la provista por la dosis inicial, lo que aumentará el nivel inicial de la droga. En este caso, se necesita un factor de corrección para tener en cuenta la droga adicional de la dosis de mantenimiento:

$$W = D_i + k^0 T_d - k^0 T_p \quad (4)$$

El factor de corrección,  $k^0 T_p$ , es la cantidad de droga provista durante el período desde  $t = 0$  hasta el momento del nivel pico de la droga,  $T_p$ . No se requiere factor de corrección si la forma farmacéutica se elabora de manera tal que la dosis de mantenimiento no comienza a liberar droga hasta el momento  $T_p$ .

Ya se ha mencionado que el objetivo ideal de un sistema de liberación sostenida es un nivel tisular o sanguíneo perfectamente invariable en función del tiempo. La manera de lograrlo, en el caso más sencillo, mediante una dosis de mantenimiento que libere la droga según una cinética de orden cero. Sin embargo, pueden obtener aproximaciones satisfactorias de un nivel constante de droga mediante combinaciones adecuadas de la dosis inicial y la de mantenimiento, que libere su droga por un proceso de primer orden. La dosis total para un sistema de este tipo es:

$$W = D_i + (k_1 C_d / k_2) V_d \quad (5)$$

donde  $k_1$  es la constante de velocidad de primer orden para la liberación de la droga (tiempo<sup>-1</sup>), y  $k_2$ ,  $C_d$  y  $V_d$

son como se definió antes. Si la dosis de mantenimiento comienza a liberar droga a  $t = 0$ , se requiere un factor de corrección como en el caso de orden cero. En esta circunstancia, la expresión correcta es:

$$W = D_i + (k_1 C_d / k_2) V_d - D_m k_1 T_p \quad (6)$$

Con el fin de mantener los niveles sanguíneos de la droga dentro del rango terapéutico, durante todo el curso de tratamiento, la mayoría de los sistemas de liberación sostenida se administran, al igual que las formas convencionales, en dosis múltiples en lugar de únicas. Para un sistema de liberación sostenida ideal que libera la droga según una cinética de orden cero, el esquema de dosis múltiples es análogo al indicado para una infusión intravenosa constante, como se analizó en el capítulo 42. En los sistemas de liberación sostenida con cinética de liberación distinta del orden cero el esquema de dosis múltiples es más complejo y su análisis escapa al alcance de este capítulo; Welling y Dobrinska<sup>3</sup> brindan una exposición más detallada.

### Ventajas posibles de la farmacoterapia sostenida

Todos los productos de liberación sostenida tienen el objetivo de mejorar la farmacoterapia en comparación con sus homólogos de liberación no sostenida. Esta mejoría del tratamiento farmacológico depende de varias ventajas potenciales de los sistemas de liberación sostenida, expuestas en el cuadro 94-1.

Se ha reconocido que el cumplimiento del paciente es un componente necesario e importante para el éxito de la farmacoterapia administrada por el paciente. La minimización o la eliminación de los problemas de cumplimiento es una ventaja obvia del tratamiento de liberación sostenida. Dada la naturaleza de su cinética de liberación, un sistema de este tipo será capaz de utilizar menor cantidad total de droga en el curso de tratamiento que un preparado convencional. Las ventajas de esto son la disminución o la eliminación de efectos colaterales locales o sistémicos, menor potenciación o reducción de la actividad de la droga con la administración crónica y minimización de la acumulación del agente en tejidos orgánicos durante el tratamiento crónico.

Sin duda, la razón más importante de la farmacoterapia sostenida es la mejor eficiencia del tratamiento; es decir, tratamiento óptimo. El resultado de contar con niveles sanguíneos constantes de droga con un sistema de liberación sostenida es alcanzar pronto el efecto deseado y mantenerlo por un período prolongado. La reducción o la eliminación de las fluctuaciones de los niveles sanguíneos permiten un mejor manejo de la patología. Además, el método por el que se logra la liberación sostenida puede mejorar la biodisponibilidad de algunas drogas. Por ejemplo, los agentes susceptibles de inactivación enzimática o de descom-

Cu  
terc  
—  
1. E  
2. A  
a.  
b.  
c.  
d.  
3. A  
a.  
b.  
c.  
d.

4. E

pos  
sutr  
la li  
"ve.  
may  
ben  
to g  
trat:  
esp  
farr  
dro  
dos  
dad  
sost  
farr  
cial  
un  
logi  
enf  
jo f

Pr  
pai  
so:

nida  
ble  
adn  
enf  
mie  
riat  
lim  
al c  
del  
pro  
ra c

**Cuadro 94-1. Ventajas potenciales de la farmacoterapia sostenida**

1. Evita los problemas de cumplimiento del paciente
2. Administra menos cantidad total de droga
  - a. Minimiza o elimina los efectos colaterales locales
  - b. Minimiza o elimina los efectos colaterales sistémicos
  - c. Se logra menos potenciación o reducción de la actividad de la droga con el uso crónico
  - d. Minimiza la acumulación de la droga con la dosificación crónica
3. Mejora la eficiencia del tratamiento
  - a. Cura o controla la enfermedad con más rapidez
  - b. Mejora el control de la enfermedad; es decir, reduce la fluctuación del nivel de droga
  - c. Mejora la biodisponibilidad de algunas drogas
  - d. Aprovecha efectos especiales; por ej., aspirina de liberación sostenida para el alivio matinal de la artritis, tomando la dosis antes de acostarse
4. Economía

posición bacteriana pueden ser protegidos por encapsulamiento en sistemas de polímeros adecuados para la liberación sostenida. En las drogas que tienen una "ventana específica" de absorción, se puede lograr mayor biodisponibilidad localizando el sistema de liberación sostenida en determinadas regiones del tracto gastrointestinal. Asimismo, la mayor eficiencia del tratamiento puede depender de un efecto terapéutico especial que no se podría conseguir con una forma farmacéutica convencional (véase cuadro 94-1).

La última ventaja potencial enumerada en el cuadro 94-1, la de la economía, puede analizarse desde dos puntos de vista. Aunque el costo inicial por unidad de la mayor parte de los sistemas de liberación sostenida suele ser más elevado que el de las formas farmacéuticas convencionales, por su carácter especial, el costo promedio del tratamiento a lo largo de un período prolongado puede ser menor. También se logra economizar con la disminución del tiempo de enfermedad y de internación, menos tiempo de trabajo perdido, etcétera.

### Propiedades relevantes de las drogas para la formulación de liberación sostenida

El desarrollo de los sistemas de liberación sostenida está sujeto a numerosas variables de considerable importancia. Entre ellas se encuentran la vía de administración, el tipo de sistema de suministro, la enfermedad tratada, el paciente, la duración del tratamiento y las propiedades de la droga. Todas estas variables están interrelacionadas y esto impone ciertas limitaciones a la elección de la vía de administración, al diseño del sistema de suministro y a la duración del tratamiento. Las limitaciones impuestas por las propiedades de la droga son de particular interés para el científico que desarrolla el sistema. Esas propie-

dades son las que más influyen en el comportamiento de la droga en el sistema de suministro y en el organismo. A los fines de esta exposición, conviene describirlas como fisicoquímicas o biológicas. Es obvio que no hay una distinción nítida entre esas dos categorías, dado que las propiedades biológicas son una función de las propiedades fisicoquímicas. En todos modos, a los efectos de este análisis, se considerarán propiedades fisicoquímicas los atributos que pueden determinarse por experimentos *in vitro*. Se incluirán como propiedades biológicas las que derivan de estudios farmacocinéticos típicos sobre las características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de una droga, y las resultantes de estudios farmacológicos.

#### Propiedades fisicoquímicas

**Solubilidad en agua y  $pK_a$ .** Es bien sabido que para que una droga se absorba primero se debe disolver en la fase acuosa que rodea el sitio de administración y después se debe hacer la partición en la membrana absorbente. Dos de las propiedades fisicoquímicas más importantes de una droga, que inciden en su comportamiento absorbitivo, son su hidrosolubilidad y, si se trata de un ácido o una base débiles (como la mayor parte de las drogas), su  $pK_a$ . Estas propiedades influyen en el desempeño de los productos de liberación no sostenida, pero su participación es aun mayor en los sistemas de liberación sostenida.

La hidrosolubilidad incide en su velocidad de disolución, que a su vez, establece su concentración en solución y, por ende, la fuerza propulsora para la difusión a través de las membranas. La velocidad de disolución se relaciona con la hidrosolubilidad, como muestra la ecuación de Noyes-Whitney que, en condiciones de sumersión, es:

$$dC/dt = k_p A C_s \quad (7)$$

donde  $dC/dt$  es la velocidad de disolución,  $k_p$  es la constante de velocidad de disolución,  $A$  es la superficie total de las partículas de la droga y  $C_s$  es la hidrosolubilidad de su saturación. La velocidad de disolución es constante sólo si la superficie  $A$  se mantiene constante, pero lo importante es que la velocidad inicial es directamente proporcional a  $C_s$ . Por lo tanto, la hidrosolubilidad de una droga se puede utilizar como primera aproximación a su velocidad de disolución. Las drogas con escasa hidrosolubilidad tienen velocidades de disolución bajas y suelen presentar problemas de biodisponibilidad oral.

Se recordará, por el capítulo 16, que la hidrosolubilidad de ácidos y bases débiles depende del  $pK_a$  del compuesto y del pH del medio. Para un ácido débil:

$$S_t = S_0(1 + K_a/[H^+]) = S_0(1 + 10^{pH-pK_a}) \quad (8)$$

donde  $S_t$  es la solubilidad total (tanto de las formas ionizadas como no ionizadas) del ácido débil,  $S_0$  es la

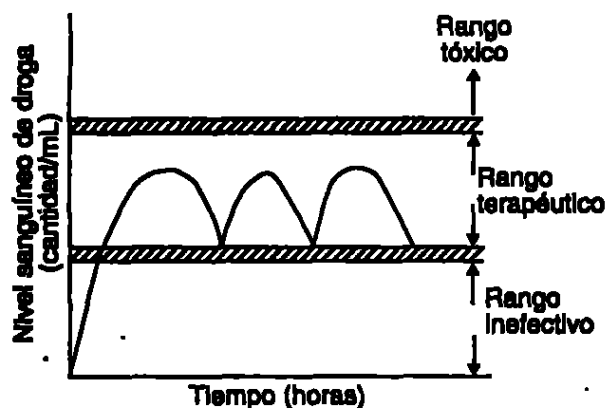


Fig. 94-3. Perfiles típicos del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo, para el suministro de drogas de liberación retardada mediante una forma farmacéutica de acción repetida.

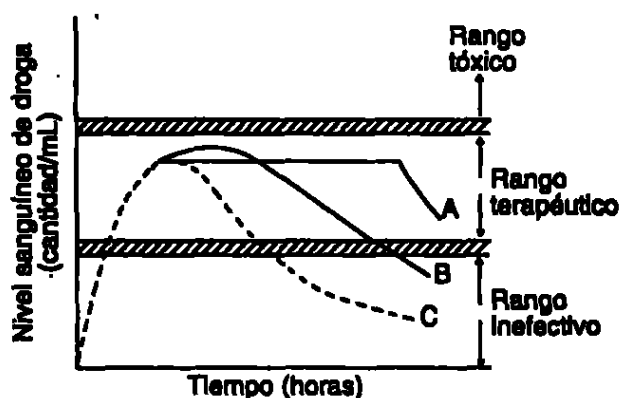


Fig. 94-4. Perfiles típicos del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo, que muestran la relación entre liberación controlada (A), liberación prolongada (B) y liberación convencional (C) de la droga.

de este tipo son los comprimidos y las cápsulas de acción repetida, y las tabletas con cubierta entérica, en las que la liberación cronometrada se obtiene mediante una cubierta que actúa como barrera. Las formas farmacéuticas de liberación retardada no producen ni mantienen niveles sanguíneos uniformes de la droga dentro del rango terapéutico, como muestra la figura 94-3, pero aun así son más efectivas en cuanto a cumplimiento del paciente que las formas farmacéuticas convencionales.

Los sistemas de *liberación sostenida* comprenden cualquier sistema de suministro de drogas que logre liberación lenta del agente a lo largo de un período prolongado. Si los sistemas pueden ejercer cierto control, ya sea de carácter temporal o espacial, o ambos, sobre la liberación de la droga en el organismo, o en otras palabras, si el sistema es efectivo para mantener niveles constantes de la droga en el tejido o las células blanco, se lo considera un sistema de *liberación controlada*. Si no es efectivo en este sentido, pero no obstante prolonga el nivel terapéutico sanguíneo o tisular de la droga por un período prolongado, se lo considera un sistema de *liberación prolongada*. Esto se ilustra en la figura 94-4.

La *liberación específica de sitio y en el receptor* hacen referencia a que la droga es dirigida a una determinada localización biológica. En el caso de la liberación específica en un sitio, el blanco es adyacente al órgano o tejido patológico, o se encuentra en éste; para la liberación en el receptor, el blanco es el receptor particular de una droga dentro de un órgano o tejido. Ambos sistemas satisfacen el aspecto espacial del suministro de drogas.

#### Velocidad de liberación y consideraciones posológicas<sup>2</sup>

Aunque en todos los casos no es necesario ni conveniente mantener un nivel constante de droga en la sangre o el tejido blanco, éste es el objetivo ideal de un sistema de liberación sostenida. De hecho, en al-

gunos casos el tratamiento óptimo se obtiene mediante niveles de drogas oscilantes y no constantes. Un ejemplo de esto es la antibioticoterapia, en la que sólo se requiere actividad de la droga durante las fases de crecimiento del microorganismo. De todos modos, un nivel constante de droga será efectivo para curar o controlar la enfermedad, y esto es válido para la mayor parte de los tratamientos.

El objetivo de desarrollar un sistema de liberación sostenida es suministrar la droga a la velocidad necesaria para alcanzar y mantener un nivel sanguíneo constante del medicamento. Esa velocidad debe ser análoga a la alcanzada mediante infusión intravenosa continua, en la que la droga es administrada a una velocidad constante igual a la de su eliminación. Esto implica que la velocidad de suministro debe ser independiente de la cantidad de droga que permanece en la forma farmacéutica y constante a lo largo del tiempo. Es decir, la liberación debe seguir una cinética de *orden cero*, como se observa en la siguiente ecuación:

$$k_0^{\circ} = \text{Velocidad de entrada} = \text{Velocidad de salida} = k_e \cdot C_d \cdot V_d \quad (1)$$

donde  $k_0^{\circ}$  es la constante de velocidad de orden cero para la liberación de la droga (cantidad/tiempo),  $k_e$  es la constante de velocidad de primer orden para la eliminación global de la droga ( $\text{tiempo}^{-1}$ ),  $C_d$  es el nivel de droga deseado en el organismo (cantidad/volumen) y  $V_d$  es el volumen de distribución de la droga. Los valores de  $k_e$ ,  $C_d$  y  $V_d$  necesarios para calcular  $k_0^{\circ}$  se obtienen de estudios farmacocinéticos de dosis única cuidadosamente diseñados. La ecuación 1 proporciona el método para calcular la constante de velocidad de orden cero necesaria para mantener un nivel sanguíneo o tisular constante de droga para el caso más simple en que ésta se elimina según una cinética de primer orden. En cambio, en muchas participan cinéticas de eliminación más complejas y otros factores que afectan su destino y excreción. A su vez, esto incide en el carácter de la cinética de liberación

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:

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

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  $dC/dx$  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,<sup>9</sup> 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

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

$$K = C_{m(1)}/C_{(1)} \text{ en } x = l \quad (20)$$

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  $\Delta C$  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-

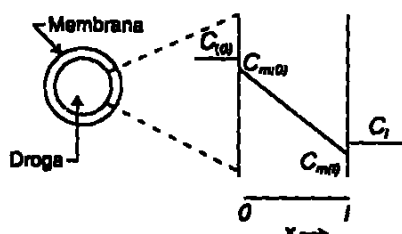


Fig. 94-6. Representación esquemática de un dispositivo de difusión a partir de un reservorio.  $C_{m(0)}$  y  $C_{m(1)}$  representan concentraciones de la droga en las superficies internas de la membrana, y  $C_{m(0)}$  y  $C_{m(1)}$  representan concentraciones en las regiones adyacentes. (Reproducido con autorización.)

REXINGTON

beración variará según la forma del dispositivo. Sólo presentaremos aquí la geometría más simple, que corresponde a una placa rectangular o "emparedado". Para la geometría de la placa, la ecuación que describe la liberación es:

$$dM_t/dt = ADK\Delta C/l \quad (22)$$

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.<sup>10,11</sup> 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:

Cuadro 94-2. Productos de difusión de reservorio

| Producto               | Componente(s) activo(s)                                                             | Fabricante          |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Plateau CAPS cápsulas  |                                                                                     |                     |
| Nico-400               | Ácido nicotínico                                                                    | Jones               |
| Nitro-Bid              | Nitroglicerina                                                                      | Marion              |
| Cerespun cápsulas      | Clorhidrato de papaverina                                                           | Rhone-Poulenc Rorer |
| Histaspan cápsulas     | Maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilefrina, nitrato de metilescopolamina | Rhone-Poulenc Rorer |
| Nitrospan cápsulas     | Nitroglicerina                                                                      | Rhone-Poulenc Rorer |
| Meusurin comprimidos   | Ácido acetilsalicílico                                                              | Sanofi-Winthrop     |
| Bronkodyl S-R cápsulas | 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:

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

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

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

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

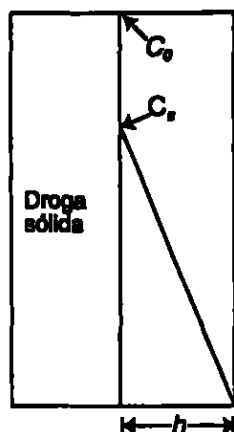


Fig. 94-7. Representación esquemática del modelo físico empleado para un dispositivo de difusión de una matriz de placa planar.

liberación y  $D$ , es su coeficiente de difusión en el mismo medio. En este sistema, la droga se filtra de la matriz circulando por canales o poros.

Para el tratamiento de los datos, conviene reducir las ecuaciones 25 y 26 a

$$M = kt^{1/2} \quad (27)$$

donde  $k$  es una constante, de modo que un gráfico de la cantidad de droga liberada versus la raíz cuadrada del tiempo será lineal si la liberación a partir de la matriz es controlada por la difusión. La velocidad de liberación desde un dispositivo de este tipo no es de orden cero, porque disminuye con el tiempo pero, como se mencionó, esto puede ser clínicamente equivalente a la liberación constante para numerosas drogas.

Los tres tipos principales de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos. Las matrices plásticas investigadas son metilacrilato, metilmetacrilato, cloruro de polivinilo y polietileno. El comprimido Gradumet (Abbott) es un ejemplo de una forma farmacéutica que emplea una matriz plástica. Los polímeros hidrófilos son metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y carbopol 934. Los compuestos grasos comprenden diversas ceras como la de carnauba y tristearato de glicerilo. Un ejemplo de una forma farmacéutica que utiliza una matriz de cera es el comprimido Lontab (Ciba).

El método más común de preparación consiste en mezclar la droga con el material de la matriz, y después unir la mezcla en comprimidos. En el caso de matrices de cera, la droga se suele dispersar en cera fundida, que después se congela y se comprime en centros. En todo sistema de liberación sostenida es necesario que una parte de la droga esté disponible de inmediato como dosis de ataque, y que el resto se libere en forma lenta. En un comprimido de matriz es-

to se consigue al colocar la dosis de ataque en una capa de la unidad. La capa se puede aplicar por cobertura a presión o en una pala convencional, o mediante suspensión aérea. El cuadro 94-3 enumera algunos productos de difusión en matriz existentes en el mercado.

### Sistemas de disolución

Como se mencionó en este capítulo, una droga con una velocidad de disolución lenta determina de por sí un nivel sanguíneo sostenido. En principio, sería posible entonces preparar este tipo de productos disminuyendo la velocidad de disolución de drogas muy hidrosolubles. Esto se puede lograr con una sal o un derivado apropiado, al cubrir la droga con un material que se disuelva con lentitud o al incorporarla en un comprimido con un vehículo que tarde en disolverse. En condiciones ideales, la superficie disponible para la disolución debe permanecer constante para obtener una velocidad de liberación constante. Sin embargo, esto es difícil de lograr en la práctica.

Se puede considerar que el proceso de disolución es controlado por la capa de difusión, donde la tasa de difusión a partir de la superficie sólida hacia la solución a granel a través de una película líquida no agitada es el paso que determina la velocidad. En este caso, el proceso de disolución en estado estable se cumple según la ecuación de Noyes-Whitney:

$$dC/dt = k_d A (C_s - C) = (D/h) A (C_s - C) \quad (28)$$

donde  $dC/dt$  es la velocidad de disolución,  $k_d$  es la constante de velocidad de disolución,  $A$  es la superficie total,  $C_s$  es la solubilidad de saturación del sólido y  $C$  es la concentración del soluto en la solución a granel. La constante de disolución  $k_d$  es igual al coeficiente de difusión  $D$  dividido por el espesor de la capa de difusión  $h$ . Esta ecuación predice una velocidad de disolución constante si la superficie, el coeficiente de difusión, el espesor de la capa de difusión y

Cuadro 94-3. Productos de difusión de matriz

| Producto                 | Componente(s) activo(s)             | Fabricante  |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------|
| Gradumet comprimidos     |                                     | Abbott      |
| Desoxyn                  | Metanfetamina HCl                   |             |
| Fero-Gradumet            | Sulfato ferroso                     |             |
| Fero-Grad-500            | Sulfato ferroso, ascorbato de sodio |             |
| Tral                     | Metilsulfato de hexocilium          |             |
| Lontab comprimidos       |                                     | Ciba        |
| PBZ-SR                   | Tripelenamina HCl                   |             |
| Procan SR comprimidos    | Procainamida HCl                    | Parke-Davis |
| Cholestyl SA comprimidos | Oxtrifilina                         | Parke-Davis |

910 EXP. 00-097652

ataque en una ca-  
lificar por cober-  
cional, o median-  
numera algunos  
entes en el mer-

culo, una droga  
ta determina de  
in principio, se-  
o de productos  
ción de drogas  
rar con una sal  
droga con un  
al incorporar-  
que tarde en di-  
perficie dispo-  
ner constante  
ción constante.  
en la práctica,  
de disolución  
donde la tasa  
ida hacia la so-  
la líquida no  
ocidad. En es-  
tado estable se  
hitney:

C<sub>t</sub> - C (28)

ción, k<sub>p</sub> es la  
es la superfi-  
ción del sólido  
la solución a  
igual al coe-  
espesor de la  
de una veloci-  
ficie, el coefi-  
de difusión y

e matriz  
.) Fabricante  
Abbott

Ciba  
Parke-Davis  
Parke-Davis

la diferencia de concentración se mantienen constan-  
tes. Sin embargo, a medida que prosigue la disolu-  
ción, todos estos parámetros se pueden modificar, so-  
bre todo la superficie. En el caso de partículas esféri-  
cas, el cambio de superficie se puede relacionar con  
el peso de la partícula y, asumiendo condiciones de  
inmersión, la ecuación 28 se transforma en la raíz cúbica de la ecuación de disolución:

w<sub>0</sub><sup>1/3</sup> - w<sup>1/3</sup> = k<sub>n</sub>' t (29)

donde k<sub>n</sub>' es la raíz cúbica de la constante de veloci-  
dad de disolución, y w<sub>0</sub> y w son el peso inicial y que  
se mantiene en el tiempo t, respectivamente.

La figura 94-8 muestra dos formulaciones comu-  
nes que dependen de la disolución para determinar la  
velocidad de liberación. La mayor parte de los pro-  
ductos caen dentro de dos categorías: sistemas de di-  
solución encapsulados y sistemas de disolución de  
matriz.

Los sistemas de disolución encapsulados se pue-  
den preparar cubriendo partículas o gránulos de la  
droga con polímeros de diverso espesor que se di-  
suelven con lentitud, o por microencapsulación. Esta  
última se puede efectuar por métodos de separación  
de fase, polimerización de la interfase, fusión por ca-  
lor o evaporación del solvente. Los materiales de re-  
vestimiento pueden ser seleccionados de una amplia  
variedad de polímeros sintéticos y naturales, lo que  
depende de la droga que se va a cubrir y de las carac-  
terísticas de liberación deseadas. Los materiales de  
cobertura utilizados con más frecuencia son gelatina,  
cera de carnauba, lacas, etilcelulosa, itato acetato  
de celulosa o butirato acetato de celulosa. La libera-  
ción de la droga de las microcápsulas es un fenóme-  
no de transporte en masa, y puede ser controlado  
ajustando el tamaño de las microcápsulas, el espesor  
de los materiales de cobertura y la capacidad de difu-  
sión de los materiales del centro. El espesor del re-  
vestimiento de las microcápsulas es, en general, muy  
delgado, y para una relación cobertura-centro dada,  
disminuye con rapidez a medida que se reduce el ta-  
maño de la microcápsula. El espesor se puede variar  
desde menos de 1 μm a 200 μm modificando la can-  
tidad de material de cobertura del 3 al 30% del peso  
total. Si sólo se emplean unos pocos espesores dife-  
rentes, por lo general tres o cuatro, las drogas serán  
liberadas en distintos momentos predeterminados pa-  
ra lograr un efecto de liberación retardada; es decir,  
de acción repetida. Si se utiliza un espectro de espe-  
sores diferentes, es posible obtener un nivel de la dro-  
ga en sangre más uniforme. Las microcápsulas se  
suelen colocar en cápsulas, rara vez se las formula en  
comprimidos, dado que las coberturas tienden a rom-  
perse durante la compresión. El cuadro 94-4 presen-  
ta una enumeración parcial de productos de libera-  
ción sostenida existentes en el mercado que depen-  
den fundamentalmente de la disolución encapsulada.

Los dispositivos de disolución de matriz se prepa-  
ran al comprimir la droga en un vehículo polimérico

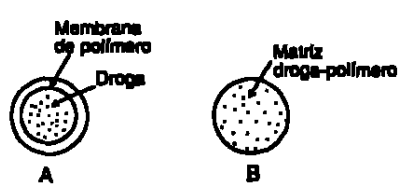


Fig. 94-8. Representación esquemática de sistemas que utilizan di-  
solución. A. Formulación encapsulada en la que la liberación de la  
droga depende del espesor y de la velocidad de disolución de la  
membrana de polímero. B. Formulación de matriz en la que la libe-  
ración de la droga está determinada por la velocidad de disolución  
del polímero.

de disolución lenta para formar un comprimido. Hay  
dos métodos generales para preparar partículas de  
droga-cera: de congelación y de dispersión acuosa.  
En el primero, la sustancia se mezcla con un material  
céreo y se congela por rocío, o se lo congela y se lo  
tamiza. En el segundo, la mezcla droga-cera simple-  
mente es rociada o colocada en agua, y se recogen las  
partículas resultantes. Los comprimidos de matriz  
también se preparan por compresión directa de una  
mezcla de droga, polímero y excipientes. El cuadro  
94-5 presenta ejemplos de productos comercializados  
que dependen sobre todo de disolución de la matriz.

Sistemas osmóticos

La presión osmótica se puede emplear como fuer-  
za propulsora para generar una liberación constante,  
siempre que se mantenga una presión osmótica cons-  
tante, y que se limiten algunas otras características  
del sistema físico. Consideremos un comprimido for-  
mado por un centro de droga osmóticamente activa,  
o un centro de una droga sin actividad osmótica,  
combinada con una sal osmóticamente activa rodea-  
da de una membrana semipermeable con un pequeño

Cuadro 94-4. Productos de disolución encapsu-  
lados

| Producto          | Componente(s) activo(s)                                   | Fabricante            |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------|
| Spansule cápsulas |                                                           | SmithKline            |
| Dexedrine         | Sulfato de dextroanfeta-<br>mina                          | Beecham               |
| Hispriil          | Difenilpiridina HCl                                       |                       |
| Ornade            | Fenilpropanolamina HCl,<br>maleato de clorfenira-<br>mina |                       |
| Thorazine         | Clorpromazina HCl                                         |                       |
| Contact cápsulas  | Fenilpropanolamina HCl,<br>maleato de clorfenira-<br>mina | SmithKline<br>Beecham |
| Sequel cápsulas   |                                                           | Lederle               |
| Artane            | Trihexifenidil HCl                                        |                       |
| Diamox            | Acetazolamida                                             |                       |
| Ferro-sequels     | Fumarato ferroso, docu-<br>sato sódico                    |                       |

folio 496 186

pg 2540

Cuadro 94-5. Productos de disolución de matriz

| Producto                      | Componente(s) activo(s)                                                                | Fabricante          |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Extentab comprimidos          |                                                                                        | Robins              |
| Dimetane                      | Maleato de bromfeniramina                                                              |                     |
| Dimetapp                      | Maleato de bromfeniramina, fenilpropanolamina HCl                                      |                     |
| Donnatal                      | Fenobarbital, sulfato de hiosciamina, sulfato de atropina, bromhidrato de escopolamina |                     |
| Quinidex Timespan comprimidos | Sulfato de quinidina                                                                   | Roche               |
| Mestinon                      | Bromuro de piridostigmina                                                              |                     |
| Doxpan comprimidos            |                                                                                        | Lakeside            |
| Tenuate                       | Diethylpropion HCl                                                                     |                     |
| Chronotab comprimidos         |                                                                                        | Schering            |
| Dixophrol                     | Maleato de dexbromfeniramina, sulfato de pseudoefedrina                                |                     |
| Tempule cápsulas              |                                                                                        | Rhone-Poulenc Rorer |
| Nicobid                       | Ácido nicotínico                                                                       |                     |
| Pentritol                     | Tetranitrato de pentaeritritol                                                         |                     |
| Repetab comprimidos           |                                                                                        | Schering            |
| Chlor-trimecon                | Maleato de clorfeniramina                                                              |                     |
| Demazin                       | Maleato de clorfeniramina, fenilefrina HCl                                             |                     |
| Poluramine                    | Maleato de dexclorfeniramina                                                           |                     |
| Trilafon                      | Perfenazina                                                                            |                     |

orificio, como muestra la figura 94-9. La membrana permitirá la libre difusión de agua, pero no de droga. Cuando el comprimido es expuesto al agua o a cualquier líquido orgánico, ingresará agua en él debido a la diferencia de presión osmótica; el volumen del flujo,  $dV/dt$ , hacia el comprimido es:

$$dV/dt = (kA/h)(\Delta\pi - \Delta P) \tag{30}$$

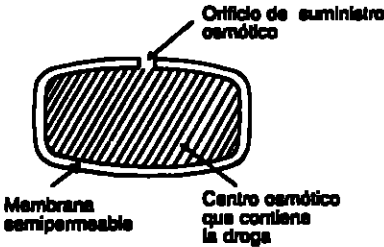


Fig. 94-9. Representación esquemática de un comprimido osmótico. (Reproducido con autorización.<sup>12</sup>)

donde  $k$ ,  $A$  y  $h$  corresponden a la permeabilidad, la superficie y el espesor de la membrana, respectivamente,  $\Delta\pi$  es la diferencia de presión osmótica y  $\Delta P$  es la diferencia de presión hidrostática. Si el orificio es bastante grande, la diferencia de presión hidrostática será pequeña respecto de la de presión osmótica, y la ecuación 30 se convierte en:

$$dV/dt = (kA/h)\Delta\pi \tag{31}$$

Así, la magnitud del flujo de agua hacia el comprimido está determinada por la permeabilidad, la superficie y el espesor de la membrana. La droga será bombeada hacia el exterior del comprimido a través del orificio con una velocidad controlada,  $dM/dt$ , igual a la velocidad del flujo de agua hacia el comprimido multiplicada por la concentración de la droga,  $C$ :

$$dM/dt = (dV/dt)C, \tag{32}$$

La velocidad de liberación será constante hasta que la concentración de la droga dentro del comprimido caiga por debajo del punto de saturación.

Se desarrollaron varias modificaciones del sistema de suministro de drogas controlado por presión. Se puede aplicar una capa de polímero erosionable a la superficie externa de la membrana semipermeable. Otro sistema consiste en dos compartimientos separados por una partición móvil, como ilustra la figura 94-10. En los sistemas que no tienen un orificio, a medida que ingresa líquido GI, aumenta la presión hidráulica dentro de ellos hasta que la pared se rompe y el contenido se libera al medio.

La ventaja del sistema osmótico es que sólo requiere la acción de la presión osmótica para ser efectivo y es, en esencia, independiente del ambiente. La velocidad de liberación se puede predeterminar con precisión más allá del cambio de pH a través del tracto GI. Algunos materiales utilizados como membrana semipermeable son alcohol polivinílico, poliuretano, acetato de celulosa, etilcelulosa y cloruro de polivinilo. Las drogas que demostraron velocidad de liberación efectiva in vivo a partir de un sistema osmó-

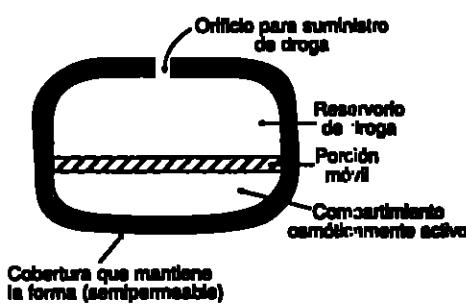


Fig. 94-10. Sistema de suministro de droga controlado por presión osmótica con dos compartimientos separados por una porción móvil.<sup>11</sup>

497  
187

tico después de la dosificación oral son el cloruro de potasio y la acetazolamida.

### Resinas de intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico son polímeros con enlaces cruzados insolubles en agua que contienen grupos formadores de sal en posiciones repetidas en la cadena del polímero. La droga se une a la resina por exposición reiterada de ésta a aquélla en una columna cromatográfica, o por contacto prolongado de la resina con la solución de la droga. Después, la droga-resina se lava para eliminar los iones contaminantes y se seca para formar partículas o glóbulos. La liberación a partir del complejo droga-resina depende del ambiente iónico; es decir, del pH y de la concentración de electrólitos dentro del tracto GI, así como de las propiedades de la resina.

Las moléculas de la droga fijadas a la resina se liberan por intercambio con iones del tracto GI con la carga apropiada, como muestra la figura 94-11, seguido de difusión de la molécula de droga libre hacia el exterior de la resina. La velocidad de difusión se controla por la superficie y la distancia de difusión, y la cantidad de enlaces cruzados en la resina. Se puede modificar la velocidad de liberación si se reviste el complejo droga-resina. Una mejora adicional de este modelo de suministro de intercambio iónico se denomina sistema Penn Kinetic. En este caso, los gránulos de resina que contienen droga son tratados primero con un polímero impregnante como PEG 4000 para retardar la liberación de tumefacción en agua y se los cubre además con un polímero insoluble en agua, como etilcelulosa, para que actúe como barrera limitante de la velocidad con el fin de controlar la liberación.

En la actualidad, la mayor parte de las resinas de intercambio iónico empleadas en productos de liberación sostenida contienen grupos de ácido sulfónico que intercambian drogas catiónicas, como las que tienen función amina. El cuadro 94-6 brinda algunos ejemplos como anfetamina, fenil *r*-butilamina (fentermina), feniltoloxamina e hidrocodona.

### Prodrogas

Una prodroga es un compuesto formado por modificación química de otro biológicamente activo que será liberado in vivo por degradación enzimática o hidrolítica. La finalidad principal del empleo de una prodroga para la administración oral es aumentar la absorción intestinal o reducir los efectos colaterales locales, como la irritación GI que provoca la aspirina. Sobre esta base, en general, una prodroga no se clasifica como una forma farmacéutica de liberación sostenida. Sin embargo, la capacidad de modificar de manera biorreversible las propiedades fisicoquímicas de una droga mejora las propiedades de transporte intestinal y, por ende, influye sobre el perfil del nivel

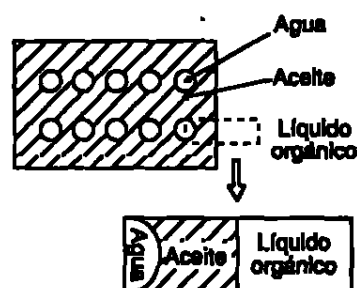


Fig. 94-11. Esquema de liberación de una droga a partir de una resina de Intercambio Iónico.

sanguíneo de la sustancia en función del tiempo. Así, se puede recurrir a prodrogas para favorecer las estrategias de liberación sostenida y, en un sentido limitado, la liberación puede ser sostenida "por derecho propio".

Como ejemplo del uso de una prodroga como mecanismo de liberación sostenida, consideremos una hidrosoluble que se modifica para convertirla en una prodroga insoluble en agua. La prodroga tendrá una velocidad de disolución más lenta en un medio acuoso que la droga madre y, por ende, se lentificará su aparición en plasma. Esto se observa en el caso de la teofilina y de su prodroga 7,7'-succinilditeofilina. De manera alternativa, se puede hacer que una prodroga hidrosoluble de una droga madre insoluble en agua se convierta en un sustrato de las enzimas del ribete en cepillo de las microvellosidades. La prodroga hidrosoluble forma un complejo con la enzima inmediatamente antes de alcanzar la superficie de la membrana, es metabolizada y aumenta su coeficiente de partición membrana/agua. Esto determina un aumento del nivel sanguíneo de la droga. Véase capítulo 28.

### Formas farmacéuticas parenterales

Los tipos más comunes de formas farmacéuticas para farmacoterapia de liberación sostenida parenteral son las inyecciones intramusculares (IM), los implantes para tejidos subcutáneos y diversas cavidades corporales, y los dispositivos transdérmicos. Debido a las limitaciones fisiológicas y anatómicas, muchas de las otras vías parenterales de administración: por ej., intravenosa, intraarterial, intratecal e

Cuadro 94-6. Productos de intercambio iónico

| Producto                                    | Componente(s) activo(s)      | Fabricante |
|---------------------------------------------|------------------------------|------------|
| Biphetamine cápsulas                        | Anfetamina, dextroanfetamina | Pennwalt   |
| Tussionex cápsulas, comprimidos, suspensión | Hidrocodona, clorfeniramina  | Pennwalt   |
| Ionamin cápsulas                            | Fentermina                   | Pennwalt   |

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

2020  
Bogotá, D.C., Junio 13 de 2006

Doctor  
**CARLOS R. OLARTE**

|               |                       |                   |
|---------------|-----------------------|-------------------|
| <b>ASUNTO</b> | <b>Radicación No.</b> | <b>00 097 652</b> |
|               | <b>Trámite</b>        | <b>002</b>        |
|               | <b>Evento</b>         | <b>001</b>        |
|               | <b>Actuación</b>      | <b>430</b>        |
|               | <b>Oficio No.</b>     |                   |
|               | <b>Folios</b>         | <b>0</b>          |

**06983**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

**1. Documentos estudiados**

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 305 - 449 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 450 - 459 de la solicitud en estudio.

**2. Objeto de la Invención**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 24, 26 - 28, se refieren a una forma de dosificación de liberación controlada que tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco (opcionalmente el fármaco está en una dispersión sólida amorfa en un polímero celulósico ionizable, un polímero celulósico no ionizable, ó polímeros ó copolímeros vinílicos que tienen como sustituyente hidroxilo, alquilaciloxi ó amido cíclico para aumentar la concentración) un agente de hinchamiento (iónico: croscarmelosa sódica ó glicolato de almidón sódico), un agente de retención (un polímero) y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante: ácido orgánico ó azúcar; y otra región con otro agente de hinchamiento (opcionalmente un adyuvante de prensado) y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida (hecho con polímero celulósico, solvente y no solvente).

La reivindicación 25 se refiere a la forma de dosificación de liberación controlada que después de administrar libera el 70 % del fármaco en 12 horas.

Las reivindicaciones 29 - 35 se refieren al procedimiento para tratamiento que consiste en administrar un fármaco en una forma de dosificación.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una forma de

dosificación de liberación controlada que empieza a liberar el fármaco inmediatamente y que minimiza la cantidad de fármaco residual no liberado.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/22 // 9/36.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 60 171 968 de diciembre 23 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

### 3. Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece: *"No serán patentables: d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Las reivindicaciones 29 – 35 se refieren al procedimiento para tratamiento que consiste en administrar un fármaco en una forma de dosificación.

Se observa que el procedimiento para tratamiento que consiste en administrar un fármaco en una forma de dosificación, de las reivindicaciones 29 - 35, no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal* no son patentables.

En conclusión, el procedimiento para tratamiento que consiste en administrar un fármaco en una forma de dosificación, de las reivindicaciones 29 - 35, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486.

### 4. Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

El artículo 28 de la Decisión 486 establece: *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

*a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*

*b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*

*c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*

*d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*

*e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*

f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.

El artículo 30 de la Decisión 486 establece: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple".

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero la reivindicación 25 se refiere a la forma de dosificación de liberación controlada que después de administrar libera el 70 % del fármaco en 12 horas. Se observa que esta no define el compuesto porque el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, en este caso por medio de la mención de los componentes que la conforman. La invención no queda definida por el resultado a alcanzar (tal como el hecho de liberar el 70 % del fármaco en 12 horas), puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Debe hacerse la corrección necesaria.

## 5. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es diciembre 23 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| No. | Documento   | Título                                                    | Fecha de Publicación |
|-----|-------------|-----------------------------------------------------------|----------------------|
| D1  | WO 91 03235 | Formas de dosis para liberar drogas solubles o insolubles | Mar 21, 1991         |
| D2  | Libro (*)   | Remington Farmacia                                        | 1995                 |

(\*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana. págs. 2536 – 2539 y 2544 – 2549.

## 6. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

### Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

*Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40".*

Las reivindicaciones 1 – 24, 26 – 28, se refieren a una forma de dosificación de liberación controlada que tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco (opcionalmente el fármaco está en una dispersión sólida amorfa en un polímero celulósico ionizable, un polímero celulósico no ionizable, ó polímeros ó copolímeros vinílicos que tienen como sustituyente hidroxilo, alquilaciloxi ó amido cíclico para aumentar la concentración) un agente de hinchamiento (iónico: croscarmelosa sódica ó glicolato de almidón sódico), un agente de retención (un polímero) y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante: ácido orgánico ó azúcar; y otra región con otro agente de hinchamiento (opcionalmente un adyuvante de prensado) y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida (hecho con polímero celulósico, solvente y no solvente).

D1 enseña una forma de dosificación de liberación controlada que tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida (ver folios 481 – 483, 485 y 487).

D2 enseña que los productos se pueden recubrir con una película para modificar la liberación de la droga. Aclara que los productos de liberación prolongada tienen por objeto extender la liberación de la droga durante un período, resultado que se puede alcanzar al aplicar una cubierta con película de *liberación sostenida o controlada*. Las ventajas son alcanzar pronto el efecto deseado y mantenerlo por un tiempo prolongado, disminución de efectos

colaterales y minimizar la acumulación del agente en tejidos durante el tratamiento y reducir las fluctuaciones de los niveles sanguíneos. Aclara que **en todo sistema de liberación sostenida es necesario que una parte de la droga esté disponible de inmediato como dosis de ataque, y que el resto se libere en forma lenta (ver folios 488, 494, 496).**

Se observa que los elementos constitutivos de la forma de dosificación de las reivindicaciones 1 – 24, 26 – 28, es decir: (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida, ya estaban contenidos en D1 y D2 por lo cual no pueden considerarse nuevas estas reivindicaciones.

### **Evaluación del Nivel Inventivo**

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Las reivindicaciones 1 – 24, 26 – 28, se refieren a una forma de dosificación de liberación controlada que tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco (opcionalmente el fármaco está en una dispersión sólida amorfa en un polímero celulósico ionizable, un polímero celulósico no ionizable, ó polímeros ó copolímeros vinílicos que tienen como sustituyente hidroxilo, alquilaciloxi ó amido cíclico para aumentar la concentración) un agente de hinchamiento (iónico: croscarmelosa sódica ó glicolato de almidón sódico), un agente de retención (un polímero) y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante: ácido orgánico ó azúcar, y otra región con otro agente de hinchamiento (opcionalmente un adyuvante de prensado) y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida (hecho con polímero celulósico, solvente y no solvente).

D1 enseña una forma de dosificación de liberación controlada que tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida (ver folios 481 – 483, 485 y 487).

D2 enseña que los productos se pueden recubrir con una película para modificar la liberación de la droga. Aclara que los productos de liberación prolongada tienen por objeto extender la liberación de la droga durante un período, resultado que se puede alcanzar al aplicar una cubierta con película de liberación sostenida o controlada. Las ventajas son alcanzar pronto el efecto deseado y mantenerlo por un tiempo prolongado, disminución de efectos colaterales y minimizar la acumulación del agente en tejidos durante el tratamiento y reducir las fluctuaciones de los niveles sanguíneos. Aclara que **en todo sistema de liberación sostenida es necesario que una parte de la droga esté disponible de inmediato como dosis de ataque, y que el resto se libere en forma lenta (ver folios 488, 494, 496).**

Debido a que:

- (a) la forma de dosificación de liberación controlada caracterizada porque tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida, era evidente para una persona conocedora de la materia; considerando que las anterioridades ya incluían el núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y el recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida, era evidente el elaborar esta forma de dosificación de liberación controlada las anterioridades;
- (b) el núcleo y el recubrimiento que caracterizan a la forma de dosificación de liberación controlada de esta solicitud eran conocidos en las anterioridades, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar las composiciones de manera similar, teniendo en cuenta estas enseñanzas;
- (c) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la forma de dosificación de liberación controlada, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que es obvia para una persona versada en la materia; y
- (d) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de una forma de dosificación de liberación controlada que empiece a liberar el fármaco inmediatamente y que minimiza la cantidad de fármaco residual no liberado se resuelve proporcionando una forma de dosificación de liberación controlada que tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades; las reivindicaciones son obvias y evidentes para una persona versada en la materia;
- (e) el resultado obtenido: una forma de dosificación de liberación controlada que tiene un núcleo y un recubrimiento y empieza a liberar el fármaco inmediatamente y que minimiza la cantidad de fármaco residual no liberado, no es inesperado;
- (f) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con la forma de dosificación de liberación controlada propuesta;
- se observa que las composiciones reivindicadas no tienen nivel inventivo.

## 8. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Item | Documento   | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta      |
|------|-------------|----------------------------|---------------------------|
| D1   | WO 91 03235 | 1 - 24, 26 - 28            | Novedad y Nivel Inventivo |
| D2   | Libro       | 1 - 24, 26 - 28            | Novedad y 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 días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a

SD4  
194

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 Unica No. 10 de 2001.



**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
6 JUL 2006

|                                    |                                            |
|------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b><br>No. 961 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código 202007 |
|------------------------------------|--------------------------------------------|



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) International Patent Classification 5 :<br><b>A61K 9/22</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>A1</b> | (11) International Publication Number: <b>WO 91/03235</b><br>(43) International Publication Date: <b>21 March 1991 (21.03.91)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (21) International Application Number: <b>PCT/US90/04992</b><br>(22) International Filing Date: <b>31 August 1990 (31.08.90)</b><br>(30) Priority data:<br><b>403,523</b> <b>5 September 1989 (05.09.89)</b> <b>US</b><br>(71) Applicant: <b>ALZA CORPORATION [US/US]; 950 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94303-0802 (US).</b><br>(72) Inventors: <b>AYER, Atal, David ; 931 Bautista Court, Palo Alto, CA 94303 (US). KUCZYNSKI, Anthony, L. ; 3833 Park Blvd. #17, Palo Alto, CA 94306 (US). WONG, Patrick, S., L. ; 2030 Cornell Street, Palo Alto, CA 94306 (US).</b> |           | (74) Agents: <b>SABATINE, Paul, L. et al.; Alza Corporation, 950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94303-0802 (US).</b><br>(81) Designated States: <b>AT (European patent), AU, BE (European patent), CH (European patent), DE (European patent)*, DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, KR, LU (European patent), NL (European patent), NO, SE (European patent).</b><br><b>Published</b><br><i>With international search report.</i><br><i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i> |
| (54) Title: <b>DOSAGE FORM FOR DELIVERING SOLUBLE OR INSOLUBLE DRUGS</b><br>(57) Abstract<br><b>A dosage form is disclosed comprising granule means for delivering soluble to insoluble drug to a warm-blooded animal.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

48+  
196

illustrative and they should not be considered as limiting the scope of the invention, as these examples and other equivalents thereof will become more apparent to those versed in the pharmaceutical dispensing art in the light of the present disclosure, the drawings and the accompanying claims.

#### EXAMPLE 1

A dosage form, shaped, adapted and designed as an oral osmotic drug delivery system is made as follows: first, 369 g of pharmaceutically acceptable hydroxypropyl cellulose comprising an average molecular weight of 80,000 is passed through a 20 mesh screen, then 162 g of pharmaceutically acceptable polyvinylpyrrolidone comprising an average molecular weight of 40,000 is passed through a 40 mesh screen. Next, the two screened ingredients are blended with 66 g of ibuprofen to form a homogenous blend. The blend is suspended in a fluidized bed and sprayed with an atomized spray of ethanol:water (70:30 vol:vol) solution until homogenous granules form. These granules then are passed through a 20 mesh screen. Finally, the screened granulation is mixed with 3 g of magnesium stearate in a roller mill for 5 minutes.

Next, 389 g of pharmaceutically acceptable sodium carboxymethylcellulose having a 700,000 average molecular weight, 174 g of sodium chloride, 30 g of pharmaceutically acceptable hydroxypropyl methylcellulose having a 11,200 molecular weight and 6 g of ferric oxide are passed separately through a 40 mesh screen. Next, all the freshly screened ingredients are mixed to produce a homogenous blend. Then, 300 ml of denatured anhydrous ethanol is added slowly to the blend with further mixing over 5 minutes. The freshly prepared wet granulation is passed through a 20 mesh screen, allowed to dry at room temperature for 16 hours, and again passed through a 20 mesh screen. The screened homogenous granulation is mixed with 1.5 g magnesium stearate in a roller mill for about 5 minutes.

Next, the drug composition and the push composition are compressed into a bilaminate tablet arrangement. First, 200 mg of

482197

19

the drug composition is added to a 0.375 inch (9.5 mm) punch and tamped, then, 140 mg of the push composition is added to the punch and the two laminae pressed under a pressure of 2.7 tons into a contacting laminated arrangement.

5 Then, the bilaminate arrangements are coated with a semipermeable wall. The wall forming composition comprises 93% cellulose acetate having an acetyl content of 39.8%, and 7% polyethylene glycol having a molecular weight of 3350. The wall forming composition is dissolved in acetone:water (90:10 wt:wt)  
10 solvent to make a 4% solid solution. The wall forming composition is sprayed onto and around the bilaminate in an Aeromatic Air Suspension Coater®.

Finally, a 25 mil exit orifice is drilled mechanically on the drug side of the osmotic dosage form. The residual solvent is  
15 removed by drying the dosage form for 48 hours at 50°C and 50% humidity, followed by drying the dosage form for 2 hours at 50°C to remove any excess moisture. The dosage form delivers drug over a prolonged period of 21 hours.

20

#### EXAMPLE 2

An osmotic dosage form for delivering indomethacin is prepared as follows: first 135 g of pharmaceutically acceptable hydroxypropylcellulose exhibiting a 80,000 average molecular weight  
25 is passed through a 20 mesh screen; then, 33 g of indomethacin are passed through a 20 mesh screen and the two ingredients blended in a commercial blender for 15 minutes to produce a homogenous blend. Next, 81 g of polyvinylpyrrolidone is mixed with 3000 ml of a cosolvent comprising ethanol:water (70:30 vol:vol) and the homogenous  
30 blend coated with a film of polyvinylpyrrolidone in a fluidized bed with an atomized spray. The film coated granules are passed through a 20 mesh screen and dried at room temperature for 18 hours to 24 hours.

The dried granulation then is mixed with 1 g magnesium stearate  
35 in a rollermill for about 5 minutes. Next, an expandable composition is prepared by passing 145 g of carboxypolymethylene possessing a

~~403~~  
198

molecular weight of 3,000,000 through a 40 mesh screen, followed by passing individually through the 40 mesh screen 87 g of sodium chloride, and 15 g of hydroxypropylmethylcellulose having a 11,300 molecular weight. Next, the screened ingredients are blended with  
5 175 ml of denatured alcohol for 5 minutes. Then, the wet granulation is passed through a 20 mesh screen, dried in an oven for 16 hours at 30°C, and again passed through a 20 mesh screen. The screened granulation is mixed with 0.75 g of stearic acid in a 2-roller mill for 5 minutes.

10 Next, the two lamina forming compositions are compressed into a bilaminate using a Manesty® press. First, the drug granules is added to the Manesty press and pressed to form a lamina. Then, the expandable composition is added Manesty press and pressed to form a bilaminate arrangement.

15 Next, the bilaminate is coated with a semipermeable wall. The semipermeable wall weighs 35.2 mg and comprises 96% cellulose acetate having a 39.8 acetyl content, 2.5% polyethylene glycol 3350 and 2.5% hydroxypropylmethylcellulose having a number average molecular weight of 11,300. The semipermeable wall is applied in an AccelaCota®  
20 rotating open coater. The coating solution comprising the cellulose acetate, the polyethylene glycol and the hydroxypropylmethylcellulose dissolved in methylene chloride:methanol (90:10 wt%) to give a 4% solution.

After drying, a passageway is formed in the wall using a laser  
25 generator. The dosage form delivers drug over a prolonged period of 24 hours through the passageway.

#### DISCLOSURE OF A METHOD OF USING THE INVENTION

30

An embodiment of the invention pertains to a method for delivering a therapeutic drug at a controlled rate orally to a warm-blooded animal in need of drug therapy. The method comprises the steps of: (A) admitting into the warm-blooded animal, such as a  
35 patient, a dosage form comprising: (1) a wall surrounding a compartment, the wall comprising at least in part a semipermeable

484  
199

21

polymeric composition permeable to the passage of exterior fluid and substantially impermeable to the passage of drug; (2) a layer in the compartment comprising a granule drug formulation comprising a dosage unit amount of an orally administrable drug for performing a therapeutic program; (3) a layer in the compartment comprising granules of an expandable composition for imbibing and absorbing fluid for pushing and displacing the drug from the dosage form; and (4) at least one passageway in the wall for releasing the drug; (B) imbibing fluid through the semipermeable part of the wall at a rate determined by the permeability of the semipermeable wall and the osmotic pressure gradient across the semipermeable wall causing the osmotic layer to expand and swell; and (C) delivering the beneficial drug from the dosage form through the exit passageway to the warm blooded animal over a prolonged period of time.

In summary, it will be appreciated that the present invention contributes to the art and unobvious dosage form that possesses practiced utility, can administer a drug at a dose metered release rate per unit time. While the invention has been described and pointed out in detail with reference to operative embodiments thereof, it will be understood that those skilled in the art that various changes, modifications, substitutions and omissions can be without departing from the spirit of the invention. It is intended, therefore, that the invention embraces those equivalents within the scope of the claims which follow.

25

~~285~~  
200**The Claims:**

1. A dosage form for administering a drug to a warm-blooded animal, wherein the dosage form comprises:
- (a) a wall that surrounds;
  - 5 (b) a compartment;
  - (c) a layer in the compartment comprising granules, the granules comprising a film comprising a polyvinylpyrrolidone polymer that surrounds a drug possessing a solubility of 1 part of drug in less than 1 part of aqueous solvent to 1 part of drug in more than
  - 10 10,000 parts of aqueous solvent, and a hydroxypropylcellulose;
  - (d) a layer in the compartment comprising a composition that imbibes fluid, consumes space and displaces the drug from the dosage form; and
  - (e) at least one exit passageway in the wall that
  - 15 connects the exterior with the interior of the dosage form for delivering the drug to the warm-blooded animal over a prolonged period of time.
2. The dosage form for administering the drug to a warm-blooded animal according to claim 1, wherein the polyvinylpyrrolidone
- 20 polymer is a copolymer.
3. A dosage form for administering a drug to a warm-blooded animal, wherein the dosage form comprises:
- (a) a wall that surrounds;
  - (b) a compartment;
  - 25 (c) a layer in the compartment comprising granules, the granules comprising a member selected from the group comprising of polyvinylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone copolymer, a hydroxypropylcellulose, and a drug solute possessing a solubility of 1 part of drug solute in less than 1 part of aqueous solvent to 1
  - 30 part of solute in more than 10,000 parts of aqueous solvent;
  - (d) a layer in the compartment comprising a formulation that imbibes fluid, consumes space and thereby displaces the drug from the dosage form; and
  - (e) at least one passageway in the wall that connects
  - 35 the exterior with the interior of the dosage form for delivering the drug to the warm-blooded animal over a prolonged period of time.

406  
201

23

4. A method for administering a drug to a patient, wherein the method comprises:

(a) admitting into the patient a dosage form comprising:

- 5 (1) a wall comprising at least in part a composition permeable to the passage of fluid, which wall surrounds;
- (2) a compartment;
- (3) a layer in the compartment comprising granules, the granules comprising a film comprising a member selected  
10 from the group consisting of a polyvinylpyrrolidone and a polyvinylpyrrolidone copolymer, which film surrounds a drug possessing a solubility of 1 part of drug in less than 1 part of aqueous solvent to 1 part of drug in more than 10,000 parts of aqueous solvent, and a hydroxypropylcellulose;
- 15 (4) a layer in the compartment comprising a composition that imbibes fluid, consumes space and displaces the drug from the dosage form; and
- (5) at least one passageway in the wall that connects the exterior with the interior of the dosage form for  
20 delivering the drug from the dosage form;
- (b) imbibing fluid into the dosage form for contacting the layer that displaces the drug; thereby,
- (c) administering the drug to the patient in a therapeutically effective amount over time.

25

487  
202

FIG.1

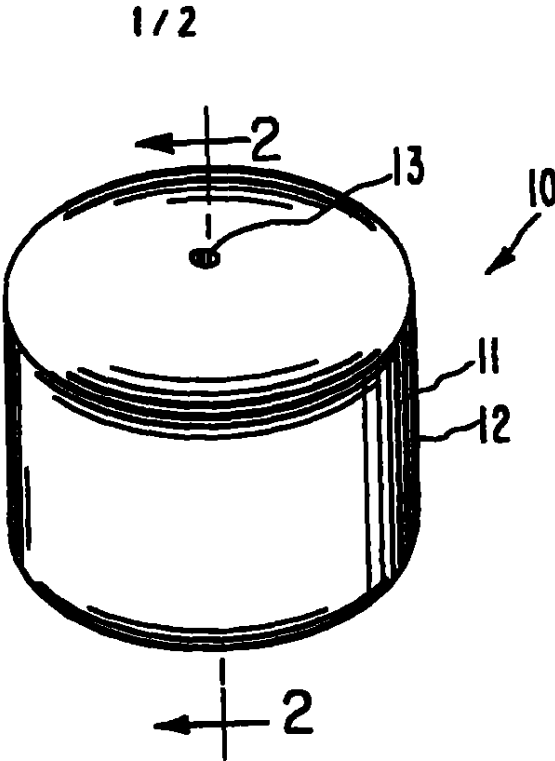


FIG.2

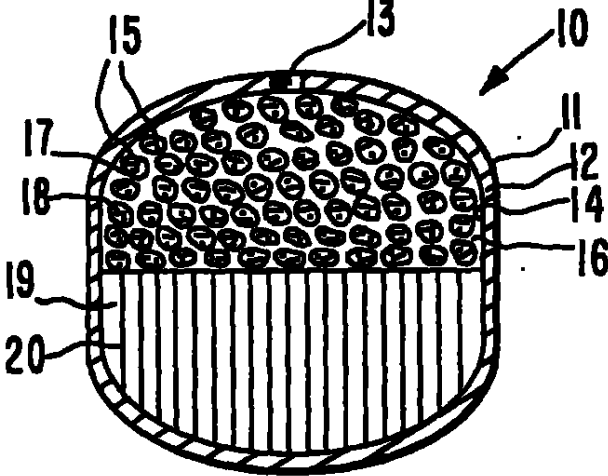
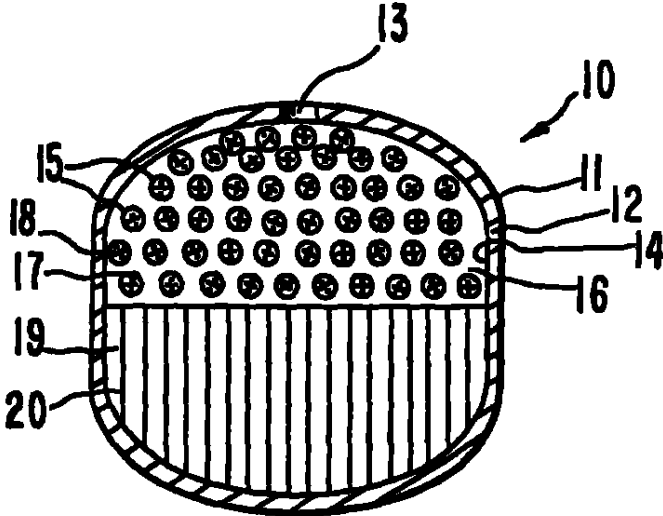


FIG.3



203

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-87882

EDICTO No. 17592

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC  
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 28165 de 26-OCT-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

## RESUELVE

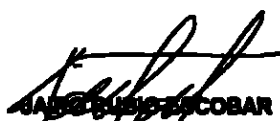
**ARTICULO PRIMERO:** Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "FORMA DE DOSIFICACION DE FARMACOS ACCIONADA POR UN HIDROGEL".

**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Ojeda García, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Products Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 26 OCT. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

  
JAIRO BUSTOS ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 15-NOV-2006

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 17592

Esta edicto se desliza hoy 28-NOV-2006 a las cinco (5:00 p.m.)