

Señor

SUPERINTENDENTE DELEGADO PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: **P1.-PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.-Expediente**
No. 02-082.769.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar que hubo un **cambio** de apoderado para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.**
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocirme personería en este asunto, de conformidad con la sustitución de poder adjunta, otorgada a favor de la SUSCRITA.
4. Por lo tanto, ruego a usted **notificarme de las providencias expedidas dentro de este expediente** y notificadas al anterior apoderado, que actualmente se encuentran pendientes de cumplimiento o de respuesta.
5. Solicito a ese Despacho proceder de conformidad.

Atentamente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Código 231

91
95

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Ref: P1.-PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.-Expediente No.
02-082.769.-

Yo, **JOSE ANTONIO LLOREDA**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e Inscrito, identificado como aparece al ple de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para asuntos relacionados con la propiedad industrial de **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en Kalamazoo, Estado de Michigan, Estados Unidos de América, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e Inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.690.713 de Usaquén, para que continúe representandola en el expediente de la referencia.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mi conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparecieron: **JOSE ANTONIO LLOREDA**
ALICIA LLOREDA RICAURTE

quien (es) exhibió(eron) la(s) C.C.
y declaró(aron) que la(s) firma(s) es(son) de su(s) autoria y
en el presente documento se otorga, se revoca y
que el contenido del presente documento es veraz y
no sujeta a nulidad, en la forma
de la ley.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá

25 AGO. 2004

Código 231

10784

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K 31/015, 31/16, 31/163, 31/42, 31/47, 31/35	A1	(11) International Publication Number: WO 00/01378 (43) International Publication Date: 13 January 2000 (13.01.00)
(21) International Application Number: PCT/AU99/00528 (22) International Filing Date: 30 June 1999 (30.06.99) (30) Priority Data: FP 4376 30 June 1998 (30.06.98) AU (71)(72) Applicants and inventors: BAUMGART, Karl, William [AU/AU]; North Shore Medical Centre, Suite 7, Level 2, 66 Pacific Highway, St. Leonards, NSW 2065 (AU). BORODY, Thomas, Julius [AU/AU]; Centre for Digestive Diseases, 144 Great North Road, Five Dock, NSW 2046 (AU). (74) Agent: SFRUSON & FERGUSON, G.P.O. Box 3898, Sydney, NSW 2001 (AU).		(51) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Burundian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF DISORDERS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIAL AND SIMILAR BACTERIAL INFECTION (57) Abstract There are provided methods and pharmaceutical compositions for the treatment or prevention of conditions associated with infection by <i>Chlamydia</i> species or similar susceptible microorganisms in a patient in need of such treatment or prevention. The methods of the invention comprise the administration to the patient of an effective amount of at least two different antibiotics or antimicrobial agents selected from the group consisting of tetracyclines, macrolides, quinolones, chloramphenicol, rifamycins, sulfonamides, co-trimoxazole and oxazolidinones. Compositions of the invention comprise at least two antibiotics or antimicrobial agents selected from the group consisting of tetracyclines, macrolides, quinolones, chloramphenicol, rifamycins, sulfonamides, co-trimoxazole and <u>oxazolidinones</u>.		

96 D1 92

93
97

quinolones, chloramphenicol, rifamycins, sulfonamides, co-trimoxazole and oxazolidinones. Similarly, the antibiotics included in a pharmaceutical composition of the present invention are preferably each selected from different classes selected from tetracyclines, macrolides, quinolones, chloramphenicol, rifamycins, sulfonamides, co-trimoxazole and oxazolidinones.

More preferably in the methods and pharmaceutical compositions of the invention the first antibiotic is selected from a macrolide antibiotic and the second antibiotic is selected from tetracyclines and quinolones. Thus, in one form of the second embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of a condition associated with infection by *Chlamydia* species or similar susceptible microorganisms in a patient in need of such treatment, the composition comprising a first antibiotic which is a macrolide antibiotic and a second antibiotic or antimicrobial agent which is selected from tetracyclines and quinolones.

More preferably when a three-drug regime is selected for a method of the present invention, then three antibiotics, each being from the following different classes, are selected, where the classes of antibiotics are tetracyclines, macrolides, quinolones, chloramphenicol, rifamycins, sulfonamides, co-trimoxazole and oxazolidinones.

In another form of the second embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of a condition associated with infection by *Chlamydia* species or similar susceptible microorganisms in a patient in need of such treatment, the composition comprising at least two different antibiotics or antimicrobial agents selected from the group consisting of tetracyclines, macrolides, quinolones, chloramphenicol, sulfonamides, co-trimoxazole and oxazolidinones and not including a rifamycin.

In still another form of the second embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of a condition associated with infection by *Chlamydia* species or similar susceptible microorganisms in a patient in need of such treatment, the composition comprising azithromycin, rifampicin and doxycycline or a quinolone.

In yet another form of the second embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of a condition associated with infection by *Chlamydia* species or similar susceptible microorganisms in a patient in need of such treatment, the composition comprising clarithromycin, rifampicin, and doxycycline.

In a further form of the second embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of a condition associated with infection by

established safe dosage ranges. Such dosages are well known to medical practitioners and are described, for example, in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-first Edition (The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996).

In the methods of the invention, each of the co-administered antibiotics or antimicrobial agents may be administered to and ingested by the patient as separate medications, for example in the form of separate tablets, capsules or sachets, or as separate intravenously administered agents. Such tablets or capsules may be packaged and administered to the patient, for example, in a compliance-enhancing package of separate containers. Alternatively, separate tablets, capsules, etc, may be packaged in blister packs designed to guide the patient to compliance with the dosing protocol. For example, where a method of the invention involves the administration of three different medications a blister pack may be constructed to house the three different medications on the blister pack in such a manner as to direct the patient to a morning dose of each of the three medications, a midday dose of two of the medications, and an evening dose of the three medications again. In such an arrangement, each blister pack strip of medications could constitute a day's therapy, thereby enhancing the likelihood of patient compliance. Other variations of the arrangement described, according to the desired dosage protocol, will readily suggest themselves.

Alternatively, to further simplify administration of the medications to the patient and the patient's compliance with the dosage protocol, the combination of medications may be provided as microparticles or microgranules, typically micro-encapsulated, and a predetermined mass of each drug, preferably in its micro-encapsulated form, may be included in a single capsule or tablet. Alternatively, the medications may be formulated into separate tablets or capsules which are then incorporated into a single larger tablet or capsule as the final dosage form. In this manner the combination of two, three or more antimicrobial agents described above optionally together with one or more other medications as described above may be combined into a single dosage form to simplify the medication process and to deliver special dose combinations not currently available in the size tablets and capsules currently on the market.

Pharmaceutical compositions of the second or third embodiments may include one or more pharmaceutically acceptable excipients, adjuvants, diluents or carriers which are generally known in the art.

Pharmaceutical compositions of the second embodiment or for administration in a method of the first embodiment may be prepared by means known in the art for the preparation of pharmaceutical compositions including blending, grinding, homogenising,

suspending, dissolving, emulsifying, dispersing and where appropriate, mixing of the active agents, optionally together with one or more excipients, diluents, carriers and adjuvants.

For oral administration, a pharmaceutical composition of the second embodiment may be in the form of tablets, lozenges, pills, troches, capsules, elixirs, powders, including lyophilized powders, solutions, granules, suspensions, emulsions, syrups and tinctures. Slow-release, or delayed-release, forms may also be prepared, for example in the form of coated particles, multi-layer tablets or microgranules.

Solid forms for oral administration may contain pharmaceutically acceptable binders, sweeteners, disintegrating agents, diluents, flavourings, coating agents, preservatives, lubricants and/or time delay agents. Suitable binders include gum acacia, gelatin, corn starch, gum tragacanth, sodium alginate, carboxymethylcellulose or polyethylene glycol. Suitable sweeteners include sucrose, lactose, glucose, aspartame or saccharine. Suitable disintegrating agents include corn starch, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, bentonite, alginic acid or agar. Suitable diluents include lactose, sorbitol, mannitol, dextrose, kaolin, cellulose, calcium carbonate, calcium silicate or dicalcium phosphate. Suitable flavouring agents include peppermint oil, oil of wintergreen, cherry, orange or raspberry flavouring. Suitable coating agents include polymers or copolymers of acrylic acid and/or methacrylic acid and/or their esters, waxes, fatty alcohols, zein, shellac or gluten. Suitable preservatives include sodium benzoate, vitamin E, alpha-tocopherol, ascorbic acid, methyl paraben, propyl paraben or sodium bisulphite. Suitable lubricants include magnesium stearate, stearic acid, sodium oleate, sodium chloride or talc. Suitable time delay agents include glyceryl monostearate or glyceryl distearate.

Liquid forms for oral administration may contain, in addition to the active agents, a liquid carrier. Suitable liquid carriers include water, oils such as olive oil, peanut oil, sesame oil, sunflower oil, safflower oil, arachis oil, coconut oil, liquid paraffin, ethylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, ethanol, propanol, isopropanol, glycerol, fatty alcohols, triglycerides or mixtures thereof.

Suspensions for oral administration may further include dispersing agents and/or suspending agents. Suitable suspending agents include sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, poly-vinyl-pyrrolidone, sodium alginate or cetyl alcohol. Suitable dispersing agents include lecithin, polyoxyethylene esters of fatty acids such as stearic acid, polyoxyethylene sorbitol mono- or di-oleate, -stearate or -laurate, polyoxyethylene sorbitan mono- or di-oleate, -stearate or -laurate and the like.

Comprimidos bucales y sublinguales. Son pequeños, aplanados y ovales. Los destinados a la administración oral, una vez en la boca se disuelven o se deshacen lentamente, han sido formulados y comprimidos con una presión suficiente, como para que la tableta sea dura. Los comprimidos de progestinas pueden administrarse de este modo. Algunas propuestas modernas utilizan los comprimidos que funden a la temperatura corporal. La matriz de los comprimidos está solidificada, mientras que la droga está en solución. Después de fundirse, la droga queda automáticamente en solución y disponible para la absorción; se elude así la disolución, un paso limitante de la velocidad de absorción de compuestos poco solubles. Los comprimidos sublinguales, como aquellos que contienen nitroglicerina, clorhidrato de isopropileno o tetracanoato de eritrol, se colocan debajo de la lengua. Los comprimidos sublinguales se disuelven rápidamente y las drogas se absorben fácilmente con esta forma de administración.

Comprimidos moldeados o comprimidos triturados (CT)

Los comprimidos triturados se elaboran con material húmedo, utilizando un molde triturador que le otorga la for-

ma de las secciones de corte de un cilindro. Tales comprimidos deben ser completos y rápidamente solubles. El problema más común en la fabricación de estos comprimidos es la dificultad para encontrar un lubricante que sea completamente soluble en agua.

Comprimidos de disolución (CD). Estos comprimidos proporcionan una cantidad conveniente de droga potente que se puede incorporar con facilidad en los polvos y en los líquidos, evitando así la necesidad de pesar cantidades pequeñas. También han sido convenientes para los compuestos extemporáneos y nunca deben venderse como formas farmacéuticas.

Comprimidos hipodérmicos (CH). Los comprimidos hipodérmicos—blandos y fácilmente solubles—primero fueron utilizados para preparar soluciones inyectables. Dado que en la actualidad se dispone de soluciones parenterales estables para la mayoría de las drogas, no se justifica el uso de comprimidos hipodérmicos para inyectables; además, su uso debería prohibirse ya que las soluciones resultantes no son estériles. Grandes cantidades de estos comprimidos se continúan elaborando, pero para administración oral. Los comprimidos hipodérmicos nunca han sido reconocidos por los compendios oficiales.

Comprimidos

Con el objeto de que las sustancias medicinales, con diluyentes o sin ellos, puedan elaborarse en formas farmacéuticas sólidas con presión, utilizando un equipamiento adecuado, es necesario que el material, ya sea en polvo o en la forma cristalina, posea determinadas características físicas. Éstas consisten en capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. Los componentes como los desintegradores, destinados a disgregar los comprimidos en los líquidos intestinales, y los polímeros de liberación controlada, que lentifican la liberación de la droga, idealmente deben poseer estas características o no interferir en la acción de los otros excipientes. Dado que la mayoría de los materiales no tienen esas propiedades o a lo sumo poseen una, se han desarrollado métodos de formulación y preparación de comprimidos para impartir estas características desear-

bles a los materiales que van a comprimir para hacer comprimidos.

La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión está constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo, y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope después que ésta se llenó con el material a comprimir (véase fig. 92-2). El comprimido se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz. El peso del comprimido está determinado por el volumen del material con el que se llena la cavidad de la matriz. Por eso, la capacidad de la granulación para fluir con libertad a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo de la granulación desde la fuente de alimentación o tolva. Si la granulación del comprimido no posee propiedades cohesivas, después de la compresión éste puede desmenuzarse y deshacerse al manipularlo. Como los punzones pueden moverse libremente dentro de la matriz y el comprimido debe eyectarse con facilidad de las caras del punzón, el material debe tener cierto grado de lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los comprimidos compactados.

Hay tres métodos generales para preparar comprimidos: el de granulación húmeda, el de granulación seca y el de compresión directa. Los métodos de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula del comprimido las características físicas convenientes para la rápida compresión de éstos. Después de ella, los comprimidos de-



Fig. 92-2. Unidad mecánica básica para la compresión de comprimidos: punzón inferior, matriz y punzón superior. (C. O. S. Co., Colton.)

GENARO A. Forero R. "Remington Farmacia" 19^{ava} ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1995.

ben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad, las que también están influidas por el método de preparación y por los materiales agregados a la formulación. En la preparación de los comprimidos compactados, quien los formula debe conocer el efecto que los componentes y los métodos de preparación tienen sobre la disponibilidad de los componentes activos y, por consiguiente, la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica. En respuesta a una solicitud de los médicos para cambiar un comprimido de dicumarol por otro pudiera romperse más fácilmente, una compañía de Canadá lo reformuló para hacer un comprimido grande con una runura. El uso posterior del comprimido, con la misma cantidad de droga que el anterior, dio como resultado demandas en las que se argumentaba que eran necesarias dosis mayores que las habituales para producir la misma respuesta terapéutica. Por otra parte, las comunicaciones bibliográficas indican que la reformulación de un comprimido comercial de digoxina dio como resultado un comprimido que, si bien poseía la misma cantidad de droga, daba la respuesta clínica deseada con la mitad de su dosis original. Los métodos y principios que pueden utilizarse para determinar los efectos de los excipientes y aditivos en la absorción de las drogas han sido revisados.^{2,14,15} Véanse los capítulos 35, 42 y 83.

Componentes de los comprimidos

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes; en el caso de los comprimidos masticables, los agentes saborizantes y edulcorantes, y en el de los comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras, u otros materiales que retardan la disolución.

Aunque el término *inerte* ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación demuestran su influencia sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas. La necesidad de adquirir más información y el uso de patrones para los excipientes fue reconocida en un esfuerzo conjunto de la Academia de Ciencias Farmacéuticas y el Consejo de la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (la Academy of Pharmaceutical

Sciences y el Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain). El resultado es el denominado *Manual de Excipientes Farmacéuticos*. En la actualidad esta referencia está ampliamente distribuida por el mundo.¹⁶

Diluyentes

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Los comprimidos compactados de dexametasona contienen 0.75 mg de esteroide por comprimido; por eso es obvio que debe agregarse otro material para que sea posible su elaboración. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados propiedades que les permitan desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan *comprimidos masticables*. Con la masticación, los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca. Los diluyentes utilizados como excipientes para las fórmulas sometidas a compresión directa han sido sujetos a un procesamiento previo para darles fluidez y compresibilidad. Este aspecto se trata bajo el título *Compresión directa*, página 2487.

La mayoría de los formuladores de comprimidos de liberación inmediata tienden a utilizar en sus formulaciones sólo uno o dos de los diluyentes seleccionados ya mencionados. Por lo general, éstos han sido elegidos sobre la base de una mayor experiencia con alguno y con respecto a sus factores de costo. Sin embargo, en la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe considerarse la compatibilidad de los diluyentes con la droga; por ejemplo, las sales de calcio, utilizadas como diluyentes para el antibiótico de amplio espectro tetraciclina, interfieren en la absorción de la droga en el tracto gastrointestinal. Si la droga es poco soluble en agua, se recomienda utilizar diluyentes que sean solubles, para evitar posibles problemas de biodisponibilidad. Las sustancias altamente adsorbentes, por ejemplo la bentonita y el caolín, deben evitarse en la elaboración de comprimidos con drogas utilizadas clínicamente en pequeñas dosis, como los glucósidos cardíacos, los alcaloides y los estrógenos sintéticos, ya que pueden ser adsorbidos después de la administración. La combinación de bases o sales de aminas con lactosa en presencia de un lubricante alcalino da como resultado comprimidos que se decoloran con el tiempo.

La celulosa microcristalina (Avicel) en general es utilizada como excipiente en las fórmulas de compresión

nión directa. Sin embargo, su presencia en concentraciones del 5 al 15% en las granulaciones húmedas ha demostrado ser beneficiosa en los procesos de granulación y de secado, pues minimiza el endurecimiento de la cubierta de los comprimidos y reduce el proceso de moteado de éstos.

Muchos de los componentes son utilizados para diferentes propósitos, aun dentro de la misma formulación: por ejemplo, el almidón de maíz puede utilizarse en la forma de pasta como un adhesivo. Cuando se agrega la droga como tal o en suspensión es un buen desintegrante. Aun cuando estos dos usos tienen propósitos opuestos, algunas fórmulas de comprimidos utilizan almidón de maíz de ambas maneras. En ciertas fórmulas de liberación controlada se utiliza el polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tanto como una ayuda para prolongar la liberación desde el comprimido como también para formar una película en la cubierta de éste. Por esta razón, la mayor parte de los excipientes utilizados en las formulaciones de los comprimidos y de las cápsulas tienen muchas utilidades; ello requiere una comprensión cabal de sus propiedades y limitaciones para emplearlos racionalmente.

Aglutinantes

Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza y la lactosa. Las gomas, naturales y sintéticas, que han sido utilizadas incluyen goma arábiga, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactano de alerce. Otros agentes que pueden considerarse aglutinantes, en ciertas circunstancias, son el polietilenglicol, la etilcelulosa, las ceras, el agua y el alcohol.

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El uso en demasía de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. Las diferencias de los aglutinantes utilizados para los CR tolbutamida dieron por resultado diferencias en los efectos hipoglucémicos observados clínicamente. Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren un aglutinante más fuerte que los que sí la poseen. El agua y el alcohol no son aglutinantes en el verdadero sentido de la palabra, aunque por su acción solvente sobre algunos

componentes, como la lactosa, el almidón y la celulosa, cambian el material pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales adherirse entre sí cuando se los comprimen.

Los aglutinantes son empleados tanto en solución como en forma seca, lo cual depende de los otros componentes de la formulación y del método de preparación. Sin embargo, se intenta agregar diferentes almidones *pregelatinizados* disponibles en la forma seca, de manera que pueda utilizarse sólo agua como solución granulante. La misma cantidad de aglutinante en solución puede ser más efectiva que si espiera dispersa en forma seca y humedecida con el solvente. Para este último procedimiento, el agente aglutinante no es tan efectivo en la penetración y la humectación de cada una de las partículas dentro de la masa del polvo. Cada una de ellas en la masa de polvos tiene una cubierta de aire adsorbida en su superficie, la que debe atravesarse antes de que los polvos puedan ser humedecidos con la solución aglutinante. Después de la humectación, es necesario cierto período para que el aglutinante se disuelva por completo y esté totalmente disponible para su uso. Dado que los polvos difieren en la facilidad con la que pueden humedecerse y en la velocidad de disolución, es preferible incorporar el agente aglutinante en solución. Con esta técnica con frecuencia es posible obtener una adhesión más efectiva con una menor concentración del agente aglutinante.

El método de compresión directa para preparar los comprimidos (véase pág. 2492) requiere un material que no sólo fluya con libertad sino que también sea suficientemente cohesivo como para actuar como aglutinante. Su uso se ha descrito para una cantidad de materiales, como celulosa microcristalina, dextrina microcristalina, amilosa y polivinilpirrolidona. Se postuló que la celulosa microcristalina es una forma especial de fibrilla de celulosa, en la cual los cristales individuales son retenidos muy juntos por enlaces de hidrógeno. La desintegración de los comprimidos que contienen celulosa se debe a la ruptura de las uniones entre los cristales en un medio desintegrante.

Pasta de almidón. El almidón de maíz se utiliza ampliamente como aglutinante, en concentraciones que varían del 10 al 20%. Por lo común, se prepara tal como se lo ha de usar dispersando el almidón de maíz en suficiente cantidad de agua fría purificada, para obtener una suspensión al 5-10% p/v, y se lo utiliza en un baño de agua con agitación continua, hasta que se forma una pasta translúcida. Se observó que durante la formación de la pasta no se hidroliza todo el almidón. Por consiguiente, la pasta de almidón no sólo es útil como aglutinante, ya que también se la emplea como método para incorporar algún desintegrante en el interior de los gránulos.

Solución de gelatina. La gelatina, generalmente es utilizada en una solución al 10-20%; las soluciones de gelatina deben prepararse en forma fresca según necesidad y utilizarse mientras están tibias o

PVP polidona

pueda
rificado
da. Lu
soluci
base a
Sol
han ut
ten.
(HPM)
model
en agu
disper
ta ruz
grumo
HPMC
mezcl
rápido
agua,
propil
nes en
No
etilcel
en alce
go con
materi.
Pol
como l
lidad l
ciones
consid.
De:
son he
prohibi
lidas a
primid
parte d
en cuc
tado, e
del ag
Cui
tes que
utiliza
Debid
ción d
lección
logía c
nante e
teriale

Los
proces
adhesi
ficie d
ción e
compr
la velo
do. Lu
tateu

puedan solidificar. La gelatina se agrega al agua purificada fría y se deja reposar hasta que esté hidratada. Luego se calienta en un baño de agua para su disolución, y la solución se lleva al volumen final en base al peso para dar la concentración deseada.

Soluciones de celulosas. Diferentes celulosas se han utilizado en forma de soluciones como aglutinantes. Al respecto, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) ha sido empleada ampliamente. La HPMC, modelo de una cantidad de celulosas, es más soluble en agua fría que en agua caliente. También es más dispersable en el agua caliente que en la fría. Por esta razón, para obtener un buen gel, liso, que no posea grumos u "ojos de pescado", es necesario agregar la HPMC en agua caliente, casi hirviendo, y enfriar la mezcla con la mayor lentitud mientras se agita lo más rápido que se pueda. Otras celulosas solubles en agua, como la hidroxietilcelulosa (HEC) y la hidroxipropilcelulosa (HPC), han sido utilizadas en soluciones como aglutinantes con buenos resultados.

No todas las celulosas son solubles en agua. La etilcelulosa puede utilizarse efectivamente disuelta en alcohol o como aglutinante seco humedecido luego con alcohol. Se utiliza como aglutinante en los materiales que son sensibles a la humedad.

Polivinilpirrolidona. La PVP puede emplearse como una solución acuosa o alcohólica y su versatilidad ha aumentado su popularidad. Las concentraciones oscilan en torno del 2% y varían en forma considerable.

Debe aclararse que las soluciones aglutinantes son hechas más por el peso que por el volumen. Esto posibilita al formulador determinar el peso de los sólidos que se han agregado a la granulación del comprimido en la solución aglutinante. Ésta constituye parte del peso total de la granulación y debe tenerse en cuenta al tomar el peso del comprimido compactado, el cual deberá contener la cantidad declarada del agente terapéutico.

Como puede verse en el listado de los aglutinantes que figuran en este capítulo, la mayoría de ellos, utilizados en solución, están en forma polimérica. Debido a esto, la fluidez o la capacidad de diseminación de estas soluciones es importante cuando se selecciona el equipo de granulación apropiado. La reología de las soluciones poliméricas es un tema fascinante en sí mismo y debe considerarse para estos materiales.

Lubricantes

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Los lubricantes utilizados con más frecuencia son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, áci-

do esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol (PEG). La mayoría de los lubricantes, excepto el talco, se utilizan en concentraciones menores del 1%. Si se utiliza talco solo, pueden ser necesarias concentraciones de hasta el 5%. En la mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Una selección deficiente o una cantidad excesiva pueden originar la "impermeabilización" de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido o una disolución retardada de las drogas medicamentosas, o ambos inconvenientes.

Es muy necesario el agregado del lubricante adecuado si el material a comprimir tiende a adherirse en los punzones y en las matrices. Inmediatamente después de la compresión la mayoría de los comprimidos tienden a expandirse, por lo que pueden volarse y adherirse a los lados de la matriz; pero una elección apropiada del lubricante puede contrarrestar esto.

El método de agregar un lubricante a una granulación es importante, para que el material cumpla su función de manera satisfactoria. El lubricante debe dividirse finamente pasándolo a través de una malla de nallon 60 a 100 sobre la granulación. En producción, esto se denomina *mezclar* el lubricante. Después del agregado del lubricante, se vuelca o se agita suavemente para distribuirlo sin cubrir demasiado las partículas o fragmentarlas aun más. Algunos investigadores han inferido que el orden al mezclar los lubricantes y otros excipientes puede tener un efecto profundo sobre la acción de la forma farmacéutica final. Por lo tanto, el proceso de mezclado en sí mismo es un importante como la selección del material lubricante.

Estas variables del proceso se pueden ver en la mezcla prolongada de un lubricante en una granulación. La sobreagitación puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de los comprimidos resultantes.

La cantidad de lubricante varía desde tan sólo el 0.1% en algunos casos hasta el 5% en otros. Los lubricantes se agregan a los agentes granulantes en la forma de suspensiones o emulsiones. Esta técnica sirve para reducir la cantidad de procedimientos operacionales y, por consiguiente, el tiempo de procesamiento.

Para la selección de un lubricante debe prestarse atención a su compatibilidad con la droga. Entre éstas quizá la más ampliamente investigada es el ácido acetilsalicílico. Los diferentes talcos varían significativamente la estabilidad de la aspirina. Los que tienen un alto contenido de calcio y una elevada pérdida de la ignición se asociaron con una descomposición aumentada de la aspirina. Desde el punto de vista de la estabilidad, se encontró que la aceptación relativa de los lubricantes de comprimidos combinados con la aspirina disminuye en el siguiente orden: aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, talco y estearato de aluminio.

El problema fundamental en la preparación de comprimidos solubles en agua es la selección de un

Diluyente	cafe puert
Desintegrante	crossarmolosa Na ⁺
Ayudante de disolución	L SO ₄ ²⁻ Na ⁺
Aglutinante	Povidona

P9 2473
 P9 2476
 P9 2476
 P9 2474 y 2475

lubricante satisfactorio. Los lubricantes solubles que son efectivos incluyen benzoato de sodio, una mezcla de benzoato de sodio y acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina y Carbowax 4000. Sin embargo, se sugirió que las formulaciones utilizadas para preparar comprimidos solubles en agua pueden representar una cantidad de arreglos entre la eficiencia de la compresión y la solubilidad en agua. Mientras que el estearato de magnesio es uno de los lubricantes más ampliamente utilizados, sus propiedades hidrófobas pueden retardar la desintegración y la disolución. Para evitar esta característica impermeabilizante, algunas veces se agrega lauril sulfato de sodio. Se ha hallado un compuesto, el lauril sulfato de magnesio, que tiene las propiedades lubricantes del estearato de magnesio sin sus desventajas, pero su inocuidad para uso en productos farmacéuticos aún no se ha establecido.

Deslizantes

Un deslizante es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión (es decir, durante el paso de lubricación). El dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil (Cabot)) es el deslizante de uso más común, en general en bajas concentraciones, del 1% o menos. El talco (libre de asbesto) también se usa y puede desempeñar el doble papel de lubricante/deslizante.

Es especialmente importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto y asegurar que su influencia sobre el(la) lubricante(s) sea mínima.

Desintegrantes

Un desintegrante es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución. Los materiales que cumplen la función de desintegrantes han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros con enlaces cruzados.

Los más antiguos desintegrantes, aun los más populares, son el almidón de maíz y de papa, bien desecados y pulverizados. El almidón tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se hidrata, lo que facilita así la ruptura de la matriz del comprimido. Sin embargo, otros autores han sugerido que su acción desintegrante en los comprimidos se debe a la acción capilar más que a la hinchazón; la forma esférica de los granos de almidón aumenta la porosidad del comprimido, lo que promueve la acción capilar. El almidón al 5% es el sugerido, aunque si se desea una desintegración más rápida esta cantidad debe au-

mentarse al 10-15%. Aunque debiera esperarse que el tiempo de desintegración disminuya a medida que se aumenta el porcentaje de almidón en el comprimido, esto no parece ser así en los comprimidos de tolbutamida, en los que parece haber una concentración crítica de almidón para las diferentes granulaciones de la sustancia química. Cuando se desea su efecto desintegrador, se agregan los almidones a las mezclas pulverizadas en el estado seco.

Los materiales conocidos como *superdesintegrantes* han ganado popularidad como desintegrantes. El nombre proviene de los bajos niveles (2-4%) a los que son completamente efectivos. La croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato áddico de almidón son ejemplos de una celulosa con enlaces cruzados, un polímero con enlaces entrecruzados y un almidón con enlaces cruzados, respectivamente.

El desarrollo de estos desintegrantes fomentó nuevas teorías acerca de los diferentes mecanismos por los que actúan los desintegrantes. El glicolato de almidón áddico se hincha 7 a 12 veces en menos de 30 segundos. La croscarmelosa lo hace 4 a 8 veces en menos de 10 segundos. El almidón se hincha igualmente en las tres dimensiones y la celulosa sólo en dos direcciones, dejando esencialmente igual la longitud de la fibra. Dado que la croscarmelosa es el agente desintegrante más efectivo, se postuló que la velocidad, la fuerza y la extensión de la hinchazón desempeñan un papel importante en aquellos desintegrantes que actúan por hinchazón.

La PVP de enlaces cruzados se hincha poco, aunque retorna con rapidez a su estado original después de la compresión. Se ha postulado también que el factor principal para el funcionamiento de la PVP de enlaces cruzados se debe a las fibras o a la acción capilar.¹⁷⁻¹⁹

Además de los almidones, se ha usado una gran variedad de materiales considerados efectivos como desintegrantes. Entre ellos se incluye al Veegum HV, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la callosa, y productos de la madera, la esponja natural, las resinas de intercambio catiónico, el ácido alginico, la goma guar, la pulpa de citrus y la carboximetilcelulosa.²⁰ El lauril sulfato de sodio en combinación con el almidón también se ha comportado como un desintegrante efectivo. En ciertos casos se postuló que la aparente efectividad de los tensioactivos para mejorar la desintegración de los comprimidos se debe a un aumento de la velocidad de humedecimiento.

El desintegrante por lo general se mezcla con los ingredientes activos y los diluyentes previamente a la granulación. En algunos casos puede ser ventajoso dividir el almidón en dos porciones: una porción agrega a la fórmula pulverizada antes de la granulación y el remanente se mezcla con el lubricante y se agrega antes de la compresión. Incorporado de esta manera, el almidón cumple un doble propósito: la porción agregada al lubricante desintegra rápidamente el comprimido a gránulos, y el almidón mezclado con los componentes activos desintegra éstos a parti-

culas más pe-
más efectivo
sulfatazol cu-
de la granula
este proceso.
milar, las arc
buenos desini-
laciones prep-
desintegrante
gránulos.

Además d
otros factores
desintegración
aglutinante, la
pueden influir
tanto, cuando
ma relacinal
mido compact
dependa de la
desintegrante.

La evoluci
una manera ef
los comprimido
contienen una
acidulante, con
den generar ef
Se añade una c
producir una re-
do la desintegi-
Una desventaja
po efervescen-
servarse en su
que duran la eli-
paque. Los c
constituyen la f
agentes edulcor

Los coloran-
no tienen una i-
tética de la farm-
bricante a conti-
ción y también
modo de recom-
de colorantes e
posibilita que el
en el código de
AMA para recor-
venenamiento.

Todos los co-
farmacéuticos de
la FDA. Duran-
dos a rígidas nor-
de ello, muchos l-
orantes de la FD
se han incluido c-
mente aprobados
92-1. Cada país
aprobados y los fi-

culas más pequeñas. Se ha visto que el Veegum es más efectivo para desintegrar los comprimidos de sulfatriazol cuando la mayor parte se agrega después de la granulación y sólo una pequeña parte antes de este proceso. También se observó que, de manera similar, las arcillas del tipo de la montmorillonita son buenos desintegrantes cuando se agregan a las granulaciones preparadas como polvos. Son mucho menos desintegrantes cuando se los incorpora dentro de los granulos.

Además de la presencia de los desintegrantes, otros factores también pueden afectar el tiempo de desintegración de los comprimidos compactados. El aglutinante, la dureza del comprimido y el lubricante pueden influir en el tiempo de desintegración. Por lo tanto, cuando el formulador se enfrenta a un problema relacionado con la desintegración de un comprimido compactado, puede ser que la solución no sólo dependa de la selección y de la cantidad del agente desintegrante.

La evolución del dióxido de carbono es también una manera efectiva de producir la desintegración de los comprimidos compactados. Los comprimidos que contienen una mezcla de bicarbonato de sodio y un acidulante, como ácido tartárico o ácido cítrico, pueden generar efervescencia cuando se les agrega agua. Se añade una cantidad suficiente de ácido como para producir una reacción neutra o levemente ácida cuando la desintegración en agua es rápida y completa. Una desventaja para el uso de desintegradores de tipo efervescente es que los comprimidos deben conservarse en atmósfera seca durante todo el tiempo que duran la elaboración, el almacenamiento y el empaque. Los comprimidos efervescentes solubles constituyen la forma preferida de distribuir aspirina y agentes edulcorantes no calóricos.

Colorantes

Los colorantes en los comprimidos compactados no tienen otra función que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario como modo de reconocer. La amplia diversidad en el uso de colorantes en las formas farmacéuticas sólidas posibilita que el color sea una categoría importante en el código de identificación desarrollado por la AMA para reconocer un comprimido en casos de envenenamiento.

Todos los colorantes utilizados en los productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA. Durante varias décadas estuvieron sometidos a rígidas normas de toxicidad y, como resultado de ello, muchos han sido eliminados de la lista de colorantes de la FD&C o "decolorados", y muchos otros se han incluido como buenos. Los colorantes actualmente aprobados en los EE.UU. figuran en el cuadro 92-1. Cada país tiene su propia lista de colorantes aprobados y los formuladores deben tomarlos en con-

sideración cuando diseñen sus productos para el mercado internacional.²¹

Cualquiera de los colorantes solubles en agua aprobados y certificados por la FD&C, las mezclas de ellos o sus lacas correspondientes pueden utilizarse para colorear comprimidos. Una laca coloreada es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua al óxido hidratado de un metal pesado, con el resultado de una forma insoluble del colorante. En algunos casos se utilizan varios colorantes, para dar intencionalmente al comprimido una coloración heterogénea con aspecto moteado. No todos los colorantes disponibles satisfacen todos los criterios requeridos como colorantes ideales para productos farmacéuticos. Se ha investigado la fotosensibilidad de muchos de los usados con mayor frecuencia y de las lacas correspondientes, así como la protección brindada por numerosos vidrios empleados para elaborar los envases de los comprimidos.

Otra propuesta para mejorar la fotoestabilidad de los colorantes ha sido el uso de sustancias químicas que absorben la luz ultravioleta en las formulaciones de comprimidos con colorantes. La línea Di-Pac (Amstar) es una serie de azúcares coloreados para compresión directa disponibles en el comercio.

El método más común para agregar un colorante a la formulación de un comprimido es disolverlo en la solución aglutinante antes del proceso de granulación. Otra propuesta es adsorberlo en el almidón o en el sulfato de calcio proveniente de su solución acuosa; el polvo resultante se seca y aglutina con los otros componentes. Si se utilizan lacas insolubles, pueden aglutinarse con el resto de los componentes secos. Con frecuencia, durante el secado los colorantes en las granulaciones húmedas se difunden, de lo que resulta una distribución despareja del color en la granulación. Después de la compresión, los comprimidos podrán tener una apariencia moteada debido a la distribución despareja del colorante. La difusión de los colorantes puede reducirse mediante el secado lento de la granulación a baja temperatura y su agitación mientras se está secando. Se ha demostrado la afinidad de varios colorantes aniónicos hidrosolubles certificados para varios almidones naturales; la afinidad en estos casos colabora para prevenir la difusión del color.

Otros aditivos han actuado como inhibidores de la difusión de los colorantes. El tragacanto (1%), la goma arábiga (3%), la atapulgita (5%) y el talco (7%) han sido efectivos para inhibir la difusión del FD&C Azul N° 1 en lactosa. Utilizando lacas coloreadas, el problema de la difusión del color se evita, ya que las lacas son insolubles. La prevención del moteado puede reforzarse usando lubricantes y otros aditivos, que antes se han coloreado de manera similar a la granulación. El problema del moteado se agudiza a medida que aumenta la concentración del colorante y es una característica indeseable de muchos comprimidos comerciales.

Cuadro 92-1. Colorantes aprobados para su uso en las formas farmacéuticas orales en las EE.UU.^{a,b}

Color	Otros nombres	Índice de color (IC 1971)	Restricción de uso (EE.UU.)
FD & C Rojo 40	Rojo allura	16035	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
D & C Rojo 33	Fucsina ácida D Rojo naftalona B	17200	IDA 0-0.76 mg
D & C Rojo 36			IDA 0-1.0 mg
Cantaxantina	Naranja alimento 8	40850	Ninguna
D & C Rojo 22	Eosina Y	45380	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
D & C Rojo 28	Floxina B	45410	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
D & C Rojo 3	Eritrosina	45430	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
Extracto de cochinillas	Rojo natural 4 Carmín	75470	Ninguna
Óxido de hierro-rojo	-	77491	IDA 0-5 mg de hierro elemental
FD & C Amarillo 6	Amarillo ocaso FCF Amarillo naranja 5	15985	Ninguna
FD & C Amarillo 5	Tartrazina	19140	Declaración en el envase y certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
D & C Amarillo 10	Amarillo de quinolina WS	47005	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
Betacaroteno	-	40800	
Óxido de hierro-amarillo	-	77492	IDA 0-5 mg de hierro elemental
FD & C Azul 1	Azul brillante FCF	42090	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
FD & C Azul 2	Indigotina Indigo carmín	73015	Ninguna
FD & C Verde 3	Verde rápido FCF	42035	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
Óxido de hierro-negro	-	77499	IDA 0-5 mg de hierro elemental
Caramelo	Azúcar quemado	-	Ninguna
Dióxido de titanio	-	77891	Ninguna

^aAbreviaturas: IDA, Ingestión Diaria Aceptable (por kg de peso corporal).
C: número del Índice de Colores de 1971 (EE.UU.).
D & C: Drug and Cosmetic Dyes (EE.UU.) (Colorantes para drogas y cosméticos [EE.UU.]).
FD & C: Food, Drug and Cosmetic Dyes (EE.UU.) (Colorantes para alimentos, drogas y cosméticos [EE.UU.]).
FDA: Food and Drug Administration (EE.UU.) (Administración de Drogas y Alimentos [EE.UU.]).
^bConfirma febrero de 1988 y sujeto a revisión.

Saborizantes

Además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente del comprimido masticable, por ejemplo manitol o lactosa, pueden incluirse agentes edulcorantes artificiales. Originalmente los ciclamatos, solos o en combinación con la sacarina, fueron muy utilizados. Pero con la prohibición de los ciclamatos y ante el estado indefinido de la sacarina, se han buscado otros edulcorantes naturales. Se ha visto que el extracto de *Stevia rebaudiana* (Searle) tiene aplicaciones para las formulaciones farmacéuticas. Los edulcorantes diferentes del azúcar tienen la ventaja de reducir el volumen del producto, dada la cantidad de sacarosa necesaria para producir el mismo grado de dulzura. Como están presentes en pequeñas cantidades, no afectan en forma marcada las características físicas de la granulación de los comprimidos.

Compactación del polvo

Los comprimidos compactados se han constituido en una forma farmacéutica eficiente, disponible en el comercio a partir de la invención de máquinas para elaborar comprimidos. En 1843 William Brockton, un inventor inglés, escritor, artista y relojero, recibió la Patente Británica # 9977 para "Moldando de píldoras, pastillas y grafito por presión en matrices".²² En más de 150 años de elaboración de comprimidos, el proceso básico no cambió. Sorprendentemente, las mejoras sólo se han relacionado con la velocidad de elaboración y el control de calidad. El proceso de compactación tiene diferentes fases identificables. Como puede verse en la figura 92-3, cuando los polvos se comprimen (se reduce su volumen), el primer fenómeno es una consolidación de los polvos. Durante esta fase de consolidación,

pa
m
pa
du
dr
es
uti
du
ma
dor
del
la
crít
ca
por
rati
nion
port
rial
ción
to.²³
jació
portu
veloz
cipie
mino
tal du
detec
de co
ción.²⁴
Re
de la
tiempo
do y li
metral
Jor
la com
pleto e
contin

Fuerza de tensión, kg cm⁻²
10
8
6
4
2

Fig. 92-4. I
Forma II: A
só, Sumner

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

2020

Bogotá, D.C., Febrero 13 de 2007

Abogada**ALICIA LLOREDA RICAURTE**

ASUNTO	Radicación No.	02 082 769
	Trámite	02
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	2608
	Folios	

Solicitante: Farmacia & Upjohn Company**Título de la solicitud:** "Formulación de Tabletas de Oxazolidinona"

Como resultado del examen de fondo, realizado conforme a lo establecido por el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 41 - 57 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 66 - 72 de la solicitud en estudio.

Objeto de la Invención

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

Una tableta comprimida que contiene

- ♦ oxazolidinona antibacteriana
 - ♦ almidón
 - ♦ celulosa microcristalina
 - ♦ aglutinante (HPC, HPMC, povidona ó almidón de maíz)
 - ♦ desintegrante (glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona e HPC poco sustituida) y
 - ♦ lubricante (ácido esteárico, sales metálicas del ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado ó talco) (reivindicaciones 1-19 y 22),
- y el método que consiste en su administración (reivindicaciones 20-21 y 23-30).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una tableta activa contra Infecciones bacteriales con alta concentración de oxazolidinona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una tableta comprimida que contiene oxazolidinona, almidón, celulosa

microcristalina, aglutinante, desintegrante y lubricante.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/422 // 9/20 , A 61 P 31/04.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 60 190969 de marzo 22 de 2000, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

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"*

Se observa que el método de las reivindicaciones 20-21 y 23-30 que comprende administrar una composición, 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 método de tratamiento de las reivindicaciones 20-21 y 23-30, que comprende administrar una composición, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486.

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

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."

Las reivindicaciones 10 y 11 mencionan unidades de dureza que no pertenecen al Sistema Internacional de Unidades. Debe hacerse la conversión necesaria.

La reivindicación 22 que pretende ser una reivindicación de producto, depende de una reivindicación de método, lo cual no es claro. Las reivindicaciones 23-30 que pretenden ser reivindicaciones de método, dependen de una reivindicación de producto, lo cual no es claro. Debe hacerse claridad al respecto.

Las reivindicaciones 20-21 además de corresponder a un método de tratamiento que no es patentable, hacen referencia a un resultado a alcanzar no es una característica técnica de la tableta. Debe definirse esta por sus características esenciales, es decir por los componentes que la conforman. La invención no queda definida por el resultado a alcanzar, 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.

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 marzo 22 de 2000, 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 00 01378	Methods and compositions for treatment of disorders associated with chlamydial and similar bacterial infection	Ene 13 de 2000
D2	Libro (*)	Remington Farmacia	1995

(*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana. 1995. págs. 2473 – 2476 y 2474 – 2475.

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 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.

Una tableta comprimida que contiene

- ♦ oxazolidinona antibacteriana
- ♦ almidón
- ♦ celulosa microcristalina
- ♦ aglutinante (HPC, HPMC, povidona ó almidón de maíz)
- ♦ desintegrante (glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona e HPC poco sustituida) y
- ♦ lubricante (ácido esteárico, sales metálicas del ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado ó talco).

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 que enseña una tableta comprimida que contiene oxazolidinona, almidón, aglutinante, desintegrante y lubricante (ver folios 96 – 99), que tiene actividad contra infecciones bacteriales.

La única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona celulosa microcristalina. Pero esta no parece conceder un efecto técnico inesperado porque la tableta reivindicada tiene igualmente actividad contra infecciones

bacteriales.

El Problema Técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de una **tableta activa contra infecciones bacteriales** con alta concentración de **oxazolidinona**, se había resuelto previamente mediante la misma tableta conocida en la anterioridad. Se considera que incluir la **celulosa microcristalina** es evidente para un experto en la materia.

Además, puesto que D2 divulgaba previamente (ver folios 100 - 106) **tabletas que contienen celulosa microcristalina** (que es un conocido **diluyente**), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría la tableta de esta solicitud, que es **activa contra infecciones bacteriales**. De manera que para un experto sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual no hay nivel inventivo.

Lo reivindicado tendría nivel inventivo si presentara propiedades sorprendentes en comparación con las tabletas del estado del arte y resolviera un problema que no se hubiese resuelto en la técnica.

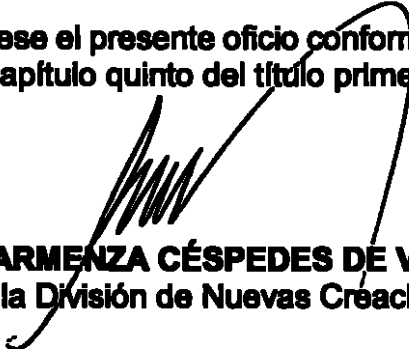
Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00 01378	1 - 30	Nivel Inventivo
D2	Libro (*)	1-19 y 22	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 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
23 FEB. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 282	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
------------------------------------	--