

C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161975- -00012-0000

Fecha: 2013-10-23 16:35:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **11.161.975**
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMA FARMACÉUTICA
OSMÓTICA QUE CONTIENE UN NÚCLEO, UNA
MEMBRANA SEMI-PERMEABLE Y POR LO MENOS UN
CONDUCTO**
Solicitante : DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC.
Fecha de solicitud : 25 de Noviembre de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **13539** notificado por fijación en lista el 30 de Julio de 2013.

2. Mediante oficio No. **13539** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del título, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 10 en vista de los documentos D1: US20080213381 y D2: US2009/0004281.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.

El título se ha modificado de la siguiente manera:

“FORMA FARMACÉUTICA OSMÓTICA QUE CONTIENE UN NÚCLEO, UNA MEMBRANA SEMI-PERMEABLE Y POR LO MENOS UN CONDUCTO”

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- El término *“ingrediente biológicamente activo”* ha sido reemplazado por *“una vitamina o un medicamento”*.
- La expresión *“polímero acrílico o metacrílico”* ha sido reemplazada por *“homopolímero o copolímero de un C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o un amino C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o una combinación de los mismos”*.
- El fragmento *“plastificante soluble en agua”* ha sido reemplazado por *“desde 10 a 40 por ciento en peso de polietilenglicol, un monooleato de polioxietilen sorbitán o glicerol”*.
- La expresión *“no contenga o contenga no más de”* ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.
- El rango correspondiente a *“desde 10 a 90 por ciento”* ha sido eliminado del pliego reivindicatorio.
- El rango correspondiente a *“desde 2 a 60 por ciento”* ha sido eliminado del pliego reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 7 y 8 han sido eliminadas.
- Las nuevas reivindicaciones 7 y 8 han sido incorporadas al pliego reivindicatorio.

Adicionalmente, a continuación presentamos una tabla en la cual se encuentra el soporte para cada una de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, en la versión de la solicitud PCT.

Reivindicaciones modificadas		Soporte en la Descripción PCT	
Reivindicaciones	Característica	Página	Líneas
1, 4, 6, 9	Una vitamina o un medicamento	7	Últimas 4 líneas
1, 9	Conducto perforado	12	14-16
1, 5, 6, 9	I) desde 30 a 70 por ciento en peso de etil celulosa que tiene una viscosidad de 2 a 50 mPa•s, medida como una solución de 5% en peso a 25°C en una mezcla de 80 por ciento en volumen de tolueno y 20 por ciento en volumen de etanol	5	16-26
1, 5, 6, 9	II) desde 5 a 40 por ciento en peso de un homopolímero o copolímero de un C1-4-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o un amino C1-4-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o una combinación de los mismos	5 6	1-8 desde la parte inferior 12-15
1, 5, 6, 9	III) desde 10 a 40 por ciento en peso de polietilenglicol, un monooleato de polioxietilen sorbitán o glicerol	6	22-27
1	el peso total de los componentes I), II) y III) es de 85 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable	6	Últimas 4 líneas
2, 5, 6	glicerol como componente III)	6	22-27
3	relación de peso 1 a 5:1	6	16-18
5	el peso total de los componentes I), II) y III) es de 90 a 100 por ciento	6	Últimas 4 líneas
6	el peso total de los componentes I), II) y III) es de 95 a 100 por ciento	6	Últimas 4 líneas
7	la etil celulosa tiene una viscosidad de 10 a 50 mPa•s	5	21-26
8		6	Últimas 4 líneas

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características

técnicas esenciales de la invención están establecidas y se encuentran debidamente soportadas en la descripción de la presente solicitud.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

Con respecto a las objeciones realizadas por el señor Examinador hacia el término “*por lo menos*”, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo por las siguientes razones:

- En primer lugar, se desea aclarar, con respecto a la objeción hecha a la expresión “por lo menos”, que dicha expresión se refiere al número de conductos perforados.

Con respecto a lo anterior se desea aclarar que el número específico de los elementos mencionados no está relacionado en lo absoluto con el concepto inventivo de la solicitud. Es requerida la presencia de uno o más de cada uno de estos elementos para que la invención cumpla con las características técnicas requeridas. Por lo tanto una limitación en cuanto al número de estos elementos dentro de la invención implicaría una limitación indebida con respecto a su alcance y facilitaría a terceros la no comisión de una infracción literal de la misma.

A manera de ejemplo, se podría definir un número entre 1 y **N** de conductos perforados; un tercero podría simplemente emplear **N+1** conductos perforados, lo que no representaría una infracción literal de las reivindicaciones con un artículo esencialmente igual. Así, resulta necesario incluir la expresión “al menos” como una manera de definir el número **N** tal que proteja el alcance de la invención y la proteja de posibles infractores.

Por último, una persona medianamente versada en la materia estará en capacidad de entender la expresión en cuestión y podrá reproducir inequívocamente la invención con la información proporcionada.

En este sentido, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, atentamente señalamos que las objeciones anteriormente argumentadas, con respecto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio carecen de validez y por lo tanto, se consideran superadas.

3.2 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- 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 invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

En primer lugar, señalamos que las reivindicaciones modificadas son diferentes en tres aspectos en comparación con las enseñanzas de los documentos D1. Aún si una persona del oficio normalmente versada en la materia hubiese combinado las enseñanzas de D1 con las enseñanzas del documento D2, dicha persona no habría llegado a la presente invención.

Sin embargo, la presente solicitud si presenta efectos inesperados, como se explica a continuación.

1. La presencia de 10 a 40 por ciento en peso de polietilenglicol, un monooleato de polioxietilen sorbitán o glicerol en la membrana semi-permeable

La membrana semi-permeable de la forma farmacéutica osmótica de la presente invención comprende un componente III) 10 a 40 por ciento en peso de polietilenglicol, un monooleato de polioxietilen sorbitán o glicerol.

Estos compuestos son todos hidrofílicos de acuerdo a la publicación adjunta "Recent Advances in Plasticizers" (Avances Recientes en Plastificantes). Dicho documento fue publicado en línea en Marzo de 2012 (páginas 45-47 y la última página se encuentran adjuntas a este documento).

Los ejemplos 1 y 3 de D1 divulgan el uso de solo 1.6 partes de sebacato de dibutilo y 0.64 partes de citrato de trietilo, los cuales corresponden a 4.6% en peso de sebacato de dibutilo y 1.8% en peso de citrato de trietilo. De esta manera, atentamente señalamos que no se encuentra ninguna cantidad de citrato de trietilo a lo largo del documento D2.

De acuerdo a la publicación "Recent Advances in Plasticizers" tanto el sebacato de dibutilo como el citrato de trietilo son clasificados como plastificantes hidrofóbicos.

Así, basada en las enseñanzas de los documentos D1 y D2, la persona del oficio normalmente versada en la materia no habría usado los compuestos hidrofílicos correspondientes a polietilenglicol, un monooleato de polioxietilen sorbitán o glicerol en una cantidad de 10 a 40 por ciento en peso, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

2. La ausencia de una gran cantidad de polímero dependiente del pH en la membrana semi-permeable

En la presente invención la membrana semi-permeable comprende, como compuesto I), desde 30 a 70 por ciento en peso de etil celulosa la cual es un polímero independiente del pH.

En la presente invención la membrana semi-permeable además comprende, como compuesto II), desde 5 a 40 por ciento en peso de un homopolímero o copolímero de un C₁₋₄-alquil **éster** de ácido acrílico o ácido metacrílico o un amino C₁₋₄-alquil **éster** de ácido acrílico o ácido metacrílico, tal como Eudragit RS y Eudragit RL. Estos **ésteres** son polímeros **independientes** del pH. Ellos no comprenden grupos ácidos libres que puedan hacerlos dependientes del pH.

De acuerdo a la reivindicación 1 modificada, el peso total de los componentes I), II) y III) es de 85 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

A este respecto, la capa divulgada en D1 divulga 2 polímeros:

1) un polímero insoluble en agua, tal como acetato de celulosa, etil celulosa, acrilatos dependientes del pH tales como Eudragit RS y Eudragit RL (párrafo [0080] de D1) y

2) un polímero **dependiente** del pH, tal como un poli(**ácido** metacrílico, metilmetacrilato) 1:1, poli(**ácido** metacrílico, etilacrilato) 1:1, poli(**ácido** metacrílico, metilmetacrilato) 1:2.

La capa de los Ejemplos 1 y 2 en D1 comprende 60.4% en peso de etil celulosa y 33.3% en peso del polímero acrílico eze blanco 9318509 **dependiente** del pH.

La membrana semi-permeable de la reivindicación 1 modificada no puede comprender un polímero **dependiente** del pH en una cantidad que es en cualquier sitio cerca de 33.3% en peso porque el total de los componentes **independientes** del pH I), II) y III) es desde 85 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

El documento D2 sugiere en los párrafos [0356] a [0364] una capa entérica, la cual comprende un polímero que **depende** del pH que comprende grupos libres de ácido o anhídrido (párrafo [0358]).

3. Conducto perforado a través de la membrana semi-permeable

En la presente invención la membrana semi-permeable comprende desde el inicio un conducto a través de la membrana semi-permeable.

Un conducto perforado no se encuentra divulgado o sugerido ni en D1 ni en D2.

Por lo tanto, las diferencias mencionadas anteriormente en la composición química y las estructuras en la forma farmacéutica osmótica de la presente invención, al compararla con D1 y D2, conducen a resultados sorprendentes. De esta forma, al comparar con D1 y D2:

A. integridad física y química de la membrana semi-permeable

En la presente invención **la membrana semi-permeable mantiene su integridad física y química que durante el tiempo en que es liberado el ingrediente biológicamente activo**. Un objeto de la presente invención fue proporcionar una forma farmacéutica osmótica que tiene suficiente resistencia de película tal que no se rompe por agentes de esponjamiento poliméricos que están incluidos típicamente en la forma farmacéutica osmótica (página 3, líneas 3-6 de la presente solicitud PCT). La rotura de la forma farmacéutica osmótica es inaceptable (página 20, líneas 6-8 de la presente solicitud PCT).

En contraste con la presente invención, el documento D1 divulga un sistema de administración de medicamentos, en donde después de un retardo predeterminado **la capa se elimina con seguridad total o parcialmente de uno o más de las superficies de la tableta al entrar en contacto con fluidos intestinales** (reivindicación 1 de D1).

De acuerdo al Ejemplo 2, ocurre una rotura en el lado de la capa hinchable y la cual se desea (párrafo [0093] de D1). Así, esta enseñanza está en claro contraste con la membrana de la presente invención. Las enseñanzas D1 se encuentran realmente muy lejos de la presente invención.

De acuerdo con un método con un método de eliminación parcial se logra haciendo que la capa sobre la superficie soluble preseleccionada (párrafo [0058] de D1).

El párrafo [0058] de D1 también menciona algunos cortes, pero esto no es comparable a un conducto perforado a través de la membrana semi-permeable, como la reivindicada en la presente invención.

En primer lugar, D1 enseña explícitamente que no es permitido que los cortes penetren a través del espesor completo de la capa. D1 divulga en el párrafo [0058] *“un corte o un decapado, el cual comienza a partir de la superficie exterior de la capa, **puede penetrar sólo parcialmente a través de la capa**”* [énfasis adherido].

En consecuencia, las enseñanzas de D1 se encuentran explícitamente lejos de un conducto perforado osmótico. Un corte que, empieza a partir de la superficie exterior de la capa, y que puede penetrar **sólo parcialmente** a través de la capa, no es posible que pueda servir como un conducto osmótico. El medicamento no puede ser liberado a través de un corte que puede penetrar sólo a través de la capa si la capa no se rompe.

Segundo, el corte mencionado tiene que ser leído en el contexto de la enseñanza en su totalidad de D1. Por lo tanto, D1 enseña explícitamente en el párrafo [0058] [énfasis adherido]:

*“Alternativamente, el sistema de administración del fármaco oral puede ser diseñado de tal manera que la capa es una **capa defectuosa** y **se rompe y se retira total o parcialmente** a partir de una o más superficies preseleccionadas **al entrar en contacto con los fluidos intestinales**. Tal como se utiliza aquí, el término “**capa defectuosa**” se refiere a capas que son **susceptibles a la ruptura debido a la debilidad**. La capa defectuosa en la superficie preseleccionada puede hacerse mediante la creación de una debilidad en la capa por medios mecánicos, químicos o eléctricos, o por radiación, o mediante el diseño de una capa frágil, o una capa delgada, o una capa frágil y delgada en la superficie preseleccionada o superficies. El **defecto** también puede ser creado instantáneamente en la superficie preseleccionada por lixiviación de los componentes de la capa tras el contacto con el entorno acuoso. El **defecto** puede estar en la forma de una falla aparente tal como un guión o un desgarró o un corte o un decapado, **el cual comienza a partir de la superficie exterior de la capa, puede penetrar sólo parcialmente a través de la capa.**”*

D1 explica en detalle muchas maneras de cómo producir una capa defectuosa, entre otras un corte parcial, el cual se define en D1 como uno que es **susceptible a la ruptura debido a la debilidad**.

D2 sugiere un sistema de administración de multipartículas de liberación osmótica el cual tiene una forma física muy diferente de la forma farmacéutica osmótica de la presente invención.

B. Diferente liberación del medicamento

Las diferencias explicadas anteriormente en la composición química, en estructura del conducto y en función de la membrana semi-permeable en la forma farmacéutica osmótica de la presente invención, al compararla con la capa en el sistema de administración del medicamento, pero a una tasa diferente. De acuerdo a la presente invención las membranas semi-permeables que han sido encontradas, las cuales puede liberar medicamentos:

- a) durante un periodo de tiempo más prolongado que las capas de D1 o
 - b) durante el mismo periodo de tiempo con una membrana semi-permeable que causa una menor ganancia de peso,
- tal como se ilustra en las siguientes tablas.

La menor ganancia de peso significa menor consumo de material para la membrana, lo que es altamente deseable.

Ejemplo	Liberación del medicamento después de 8 horas	Liberación del medicamento después de 12 horas	Ganancia de peso por peso del núcleo
Ejemplo 1 de la invención*	54-63%	88-91%	8% (12.89 mg/161.55 mg del núcleo)
Ejemplo 2 de la invención*	76%	96%	7% (11.3 mg/161.55 mg del núcleo)
Ejemplo 1 de D1 (Tabla 2)	83%	94%	12%
Ejemplo 3 de D1 (Tabla 5)	77%	93%	12%

*la misma composición, pero diferentes ganancias de peso

Ejemplo	Liberación del medicamento después de 8 horas	Liberación del medicamento después de 12 horas	Ganancia de peso por peso del núcleo
Ejemplo 3 de la invención**	40%	63%	7.4% (12 mg/161.55 mg del núcleo)
Ejemplo 4 de la invención**	51%	76%	5.6% (9 mg/161.55 mg del núcleo)

Ejemplo 1 de D1 (Tabla 2)	83%	94%	12%
Ejemplo 3 de D1 (Tabla 5)	77%	93%	12%

**la misma composición, pero diferentes ganancias de peso

En D2 no se proporciona liberación sostenida a través de una subcapa osmótica. Por el contrario, de acuerdo al párrafo [0103] la subcapa osmótica proporciona una mayor liberación y/o liberación sustancialmente completa.

De acuerdo a D2 la liberación controlada es proporcionada por la cubierta de liberación modificada (párrafo [0104]). Sin embargo, la estructura del sistema de administración de multipartículas de liberación osmótica de D2 es muy compleja. La complejidad es desventajosa ya que aumenta los costos del sistema.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.3 **Conclusión**

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser

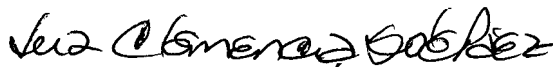
negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 13539, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones
- Publicación "Pharmaceutically Used Plasticizers"

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-18862-0264-001-2
COLO-18862-0264-002-0
COLO-18862-0841-001-4
SGD\SGD\ID-253878\WPC18862
No. M-2013-253878\SGD

REIVINDICACIONES

13

1. Una forma farmacéutica osmótica conformada por:

- a) un núcleo que contiene una vitamina o un medicamento;
- b) una membrana semi-permeable que cubre el citado núcleo; y
- c) por lo menos un conducto perforado a través de la membrana semi-permeable,

en donde la membrana semi-permeable contiene I) desde 30 a 70 por ciento en peso de etil celulosa que tiene una viscosidad de 2 a 50 mPa·s, medida como una solución de 5% en peso a 25°C en una mezcla de 80 por ciento en volumen de tolueno y 20 por ciento en volumen de etanol, II) desde 5 a 40 por ciento en peso de un homopolímero o copolímero de un C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o un amino C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o una combinación de los mismos, y III) desde 10 a 40 por ciento en peso de polietilenglicol, un monooleato de polioxietilen sorbitán o glicerol y en donde el peso total de los componentes I), II) y III) es de 85 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

2. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1 en donde la membrana semi-permeable contiene glicerol como componente III).

3. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1 en donde la relación de peso entre el componente I) y el componente II) en la membrana semi-permeable es desde 1 a 5:1.

4. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1 en donde el núcleo (a) incluye (i) una primera capa que contiene la vitamina o el medicamento y (ii) una segunda capa que contiene un agente de esponjamiento polimérico.

5. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1 en donde el núcleo (a) incluye

(ai) una capa de medicamento que contiene un medicamento y uno o más

polímeros de óxido de etileno;

(aii) un motor osmótico que contiene uno o más polímeros de óxido de etileno; y la membrana semi-permeable (b) contiene I) desde 30 a 70 por ciento en peso etil celulosa, II) desde 5 a 40 por ciento en peso de un homopolímero o copolímero de un C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o un amino C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o una combinación de los mismos, y III) desde 10 a 40 por ciento en peso de glicerol, en donde el peso total de los componentes I), II) y III) es de 90 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

6. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1 en donde el núcleo (a) incluye

(ai) una capa de medicamento que contiene, basado en el peso total de la capa de medicamento, desde 4 a 50 por ciento en peso del medicamento, desde 15 a 90 por ciento en peso de uno o más polímeros de óxido de etileno, desde 0 a 10 por ciento en peso de uno o más agentes aglutinantes seleccionados del grupo conformado por metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, y polivinil pirrolidona, desde 0 a 10 por ciento en peso de un agente osmótico, desde 0 a 2 por ciento en peso de un pigmento y desde 0 a 1 por ciento en peso de un lubricante;

(aii) un motor osmótico que contiene, basado en el peso total del motor osmótico, desde 15 a 60 por ciento en peso de uno o más polímeros de óxido de etileno, desde 1 a 10 por ciento en peso de uno o más agentes aglutinantes seleccionados del grupo conformado por metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, y polivinil pirrolidona, desde 15 a 50 por ciento en peso de uno o más agentes osmóticos, desde 0 a 2 por ciento en peso de un pigmento y desde 0 a 1 por ciento en peso de un lubricante; y

la membrana semi-permeable (b) contiene, basado en el peso total de la membrana semi-permeable (b), I) desde 30 a 70 por ciento en peso del etil celulosa, II) desde 5 a 40 por ciento en peso del homopolímero o copolímero de un C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o un amino C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o una combinación de los mismos y III) desde 10 a 40 por ciento en peso de glicerol, en donde el peso total de los

componentes I), II) y III) es de 95 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

7. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1, en donde la etil celulosa tiene una viscosidad de 10 a 50 mPa·s, medida como una solución de 5% en peso a 25°C en una mezcla de 80 por ciento en volumen de tolueno y 20 por ciento en volumen de etanol.
8. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1, en donde el peso total de los componentes I), II) y III) es de 95 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.
9. Un proceso para preparar la forma farmacéutica osmótica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, proceso que incluye los pasos de
 - I) formar un núcleo a partir del medicamento e ingredientes opcionales;
 - II) recubrir el núcleo con una composición de membrana que contiene I) desde 30 a 70 por ciento en peso de etil celulosa que tiene una viscosidad de 2 a 50 mPa·s, medida como una solución de 5% en peso a 25°C en una mezcla de 80 por ciento en volumen de tolueno y 20 por ciento en volumen de etanol, II) desde 5 a 40 por ciento en peso de un homopolímero o copolímero de un C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o un amino C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o una combinación de los mismos, y III) desde 10 a 40 por ciento en peso de polietilenglicol, un monooleato de polioxietilen sorbitán o glicerol y en donde el peso total de los componentes I), II) y III) es de 85 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable;
 - III) perforar por lo menos un conducto en la membrana semi-permeable; y opcionalmente
 - IV) aplicar una capa de acabado a la forma farmacéutica osmótica.

Pharmaceutically Used Plasticizers

Eva Snejdrova and Milan Dittrich
*Faculty of Pharmacy,
Charles University in Prague
Czech Republic*

1. Introduction

The extensive use of polymers in medical and pharmaceutical applications including particularly packaging, medical devices, drug carriers and coatings has caused a substantial demand for the proper plasticizers. Although there are many plasticizers used in the chemical industry, only a few of them have been approved for pharmaceutical applications. The natural-based plasticizers characterized by low toxicity and low migration are required nowadays not only for pharmaceutical and medical applications. In this respect, most of traditional plasticizers are not applicable in this area.

External plasticizers added to pharmaceutically used polymers interact with their chains, but are not chemically attached to them by primary bonds therefore their lost by evaporation, migration or extraction is possible. The benefit of using external plasticizers is the chance to select the right plasticizer type and concentration depending on the desired therapeutic system properties particularly drug release. Low volatile substances with average molecular weights between 200 and 400 such as diesters derived from dicarboxylic acids (e.g. sebacic acid, azelaic acid) or from ethylene glycol and propylene glycol, citric acid (tributylcitrate, triethylcitrate) or glycerol (triacetin, tributyrin) are used. Plasticizer as minor component of polymeric drug delivery systems has not been strictly defined. Even liquid drugs or liquids with a potential pharmacodynamic effect can serve as plasticizers.

As well structural water in the hydrophilic polymer seems to be an internal plasticizer of the polymeric drug delivery systems. In case of contact with body fluids after application the hydrophilic plasticizer can be released from polymer and thus conditions for the incorporated drug release are changed. The hydrophobic plasticizer remains in the system and ensures standard conditions during the process of drug release. On the other hand, hydrophilic plasticizer added to the polymeric drug carrier in high concentration can lead to an increase in water diffusion into the polymer, thus diffusivity parameters of the system are changed. As a consequence the kinetics of drug release is changed by elimination of lag time of drug release process. Plasticizers decrease viscosity and thus can enable or facilitate the application of some preparations; e.g. sufficient low viscosity at temperature below 50 °C is necessary for easy manipulation and simply and harmless application of implants in situ via an injection needle or trocar device.

2. Pharmaceutically used plasticizers

The primary role of all plasticizers as low molecular weight non-volatile additives is to improve the flexibility and processability of polymers by lowering the second order transition temperature (glass transition temperature, T_g) (Rosen, 1993). The extent of T_g reduction in the presence of a plasticizer can be used as a parameter to assess the plasticization efficiency (Senichev & Tereshatov, 2004).

When incorporated into a polymeric material, a plasticizer improves the workability and flexibility of the polymer by increasing the intermolecular separation of the polymer molecules. This results in a reduction in elastic modulus, tensile strength, polymer melt viscosity and T_g . The polymer toughness and flexibility is improved and lower thermal processing temperatures can be employed. (Zhu et al., 2002).

The attributes of an ideal plasticizer are changed with each application. When selecting an appropriate plasticizer, the compatibility with the polymer and plasticization efficiency are the pivotal criteria. Incompatibility is commonly evidenced by phase separation between the biopolymer and plasticizer, presented in the form of exudated drops on the surface of the product immediately after its blending or during final application (Wilson, 1995).

Historically the first plasticized polymer used as a medicinal preparation since the 19th century has been cellulose nitrate. Its solution in a mixture of ethanol and diethyl ether is called collodion and used to cover wounds. After administration, the solvents quickly evaporate and cause unpleasant tension. That is why its plasticizing with 5% castor oil was introduced (Murray, 1867). The composition after incorporation of an antimicrobial substance functions as a protective barrier.

2.1 Criteria of the plasticizer selection in medicine and pharmacy

Different requirements are important for the choice of a plasticizer for polymeric dosage forms in comparison with these for the technical plasticization. Pharmaceutically used plasticizers are selected according these criteria in the following order of importance (Rahman & Brazel, 2004):

- biocompatibility
- compatibility of a plasticizer with a given polymer
- effect of plasticizer on drug release
- effect of plasticizer on mechanical properties
- processing characteristics
- cost-benefit analysis.

2.1.1 Toxicity

In the selection of a plasticizer suitable for the formulation of dosage forms a great emphasis is laid on the criterion of toxicity. This problem is solved with regard to the mode of administration, dosing frequency and dosage size. For example, the tablet coating contains a plasticizer in the order of milligrams, whereas the implants *in situ* may contain hundreds of milligrams of plasticizers.

In the EU there exists the obligatory document ICH Topic Q3C titled Impurities: Guideline for Residual Solvents, which distinguishes three classes of solvents. Class 1 must not be used, Class 2 has a limited daily dose and concentration, and Class 3 includes solvents accepted in usual amounts in pharmaceutical products. The Class 3 residual solvents are accepted without marked restrictions in daily doses of up to 50 mg or in concentrations up to 0.5 %. Class 3 solvents are listed in Table 1 (European Medicines Agency, 2010). Many of the above mentioned solvents can be used as plasticizers of polymers which should be limited by GMP or pharmacopoeial requirements. The selection of plasticizers appropriate for dosage forms formulation is shown in their list in the 35th edition of the United States Pharmacopoeia (USP 35, 2011) (Table 2).

Acids	Acetic acid, Formic acid
Alcohols	1-Butanol, 2-Butanol, Ethanol, 2-Methyl-1-butanol, 2-Methyl-1-propanol, 1-Pentanol, 1-Propanol, 2-Propanol
Esters	Ethyl acetate, Ethyl formate, Isopropyl acetate, Methyl acetate, Propyl acetate
Ethers	Anisole, tert-Butylmethyl ether, Ethyl ether
Hydrocarbons	Cumene, Heptane, Pentane
Ketones	Acetone, Methyl ethyl ketone, Methylisobutyl ketone
Others	Dimethyl sulfoxide

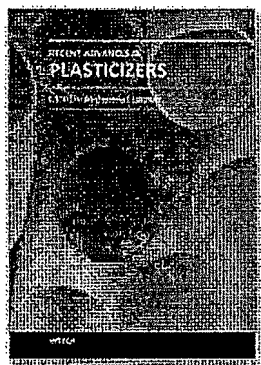
Table 1. Class 3 solvents with low toxic potential.

Hydrophilic	Hydrophobic
Glycerin	Acetyl Tributyl Citrate
Polyethylene Glycols	Acetyl Triethyl Citrate
Polyethylene Glycol Monomethyl Ether	Castor Oil
Propylene Glycol	Diacetylated Monoglycerides
Sorbitol Sorbitan Solution	Dibutyl Sebacate
	Diethyl Phthalate
	Triacetin
	Tributyl Citrate
	Triethyl Citrate

Table 2. List of plasticizers declared in USP 35-NF 30.

As there is no single universal mechanism of polymer plasticization, there is no universal criterion for its selection and for the evaluation of its efficacy. The use of internal plasticizers based on modifications of monomer units by decreasing the polarity of the groups, or modification with large side groups is problematic in pharmacy. The main cause is the fact that an introduction of new compounds into pharmacopoeias as the principal pharmaceutical standards is as complicated as an introduction of a new active substance. It is a process that lasts several years and is considerably costly.

On the rule, external plasticizers are used, which are less heterogeneously miscible, more frequently molecularly miscible with an amorphous phase of polymers. They are the solvents or thinners used in a minority concentration in a mixture with a polymer. The range of the concentrations of the plasticizer in the polymer is due to, besides other things,



Recent Advances in Plasticizers

Edited by Dr. Mohammad Luqman

ISBN 978-953-51-0363-9

Hard cover, 212 pages

Publisher InTech

Published online 21, March, 2012

Published in print edition March, 2012

Plasticizers are used to increase the process-ability, flexibility, and durability of the material, and of course to reduce the cost in many cases. This edition covers introduction and applications of various types of plasticizers including those based on non-toxic and highly effective pyrrolidones, and a new source of Collagen based bio-plasticizers that can be obtained from discarded materials from a natural source; Jumbo Squid (*Dosidicus gigas*). It covers the application of plasticizers in plastic, ion-selective electrode/electrochemical sensor, transdermal drug delivery system, pharmaceutical and environmental sectors. This book can be used as an important reference by graduate students, and researchers, scientists, engineers and industrialists in polymer, electrochemical, pharmaceutical and environmental industries.

How to reference

In order to correctly reference this scholarly work, feel free to copy and paste the following:

Eva Snejdrova and Milan Dittrich (2012). Pharmaceutically Used Plasticizers, Recent Advances in Plasticizers, Dr. Mohammad Luqman (Ed.), ISBN: 978-953-51-0363-9, InTech, Available from:
<http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-plasticizers/pharmaceutically-used-plasticizers>

INTECH

open science | open minds

InTech Europe

University Campus STeP Ri
 Slavka Krautzeka 83/A
 51000 Rijeka, Croatia
 Phone: +385 (51) 770 447
 Fax: +385 (51) 686 166
www.intechopen.com

InTech China

Unit 405, Office Block, Hotel Equatorial Shanghai
 No.65, Yan An Road (West), Shanghai, 200040, China
 中国上海市延安西路65号上海国际贵都大饭店办公楼405单元
 Phone: +86-21-62489820
 Fax: +86-21-62489821